

Neuroblastoma

L. Moreno Martín-Retortillo

INTRODUCCIÓN

Los tumores derivados de la cresta neural incluyen al neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma. Se derivan del sistema nervioso simpático y muestran un espectro clínico muy amplio que va desde tumores que regresan espontáneamente o se diferencian a tumores benignos hasta el neuroblastoma de alto riesgo, uno de los cánceres pediátricos de peor pronóstico. El patólogo alemán RLK Virchow lo describió por primera vez en 1864 y Wright utilizó por primera vez en 1910 el término "neuroblastoma". Indicaba que la migración de células nerviosas primitivas durante la embriogénesis explicaba el desarrollo de tumores similares en diferentes partes del cuerpo. Los primeros pacientes con enfermedad que regresaba espontáneamente se describieron en 1901 y en 1907 se describió al primer paciente con metástasis.

Los hechos que distinguen al neuroblastoma son:

- La capacidad de regresar espontáneamente.
- La capacidad de madurar desde formas indiferenciadas (neuroblastoma) a formas maduras (ganglioneuroma).
- Un mejor pronóstico para los pacientes menores de un año.
- Un comportamiento altamente agresivo para las formas de alto riesgo (con metástasis o amplificación del oncogén MYCN).

EPIDEMIOLOGÍA

El neuroblastoma es el tumor sólido extracranial más frecuente en niños y comprende un 6-8% de todos los cánceres pediátricos. Los tumores ocurren en tejido simpático nervioso en la cadena simpática o ganglios simpáticos. La incidencia anual oscila entre 8-10 casos por millón de niños y año. Después de las leucemias, es una de las primeras causas de muerte por enfermedad en niños menores de 14 años. La ratio varón-mujer es 1,2:1. La edad media de presentación es 18 meses. La etiología del neuroblastoma es desconocida. Hasta la fecha no se ha asociado de manera consistente a ningún factor ambiental prenatal o postnatal con el desarrollo del neuroblastoma. Se han descrito casos de neuroblastoma hereditario, principalmente ligados a mutaciones del gen *ALK*.

El hecho de que los neuroblastomas sean frecuentes en la infancia y que secreten catecolaminas, ha permitido la evaluación de programas de *screening* (cribaje y detección precoz) que se llevaron a cabo en Japón y Alemania antes del año 2000. Por desgracia, estos programas solo consiguieron un aumento de la incidencia de casos localizados que eran asintomáticos (y la mayoría hubieran regresado espontáneamente) sin que se pudiera disminuir la incidencia o mortalidad de los casos metastásicos o de alto riesgo. Por tanto, se concluyó que estos programas incrementaron

la frecuencia del diagnóstico (la prevalencia) llevando a muchas intervenciones terapéuticas innecesarias, pero que no sirvieron para mejorar la supervivencia de los pacientes, por lo que se han abandonado.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

Inicialmente, los síntomas de presentación suelen ser bastante inespecíficos, llevando en ocasiones a retrasos diagnósticos. Estos síntomas pueden ser causados por el tumor primario, por metástasis o por alteraciones metabólicas.

- Síntomas del tumor primario: el tumor primario se encuentra en el abdomen en el 60% de los casos (adrenal en el 32%), en el tórax (14%), pelvis (6%), región cervical (2%) y otras áreas (18%). Los tumores en la región cervical y torácica pueden causar síndrome de Horner (ptosis, miosis, enoftalmos y anhidrosis). Los tumores torácicos pueden causar tos, disfagia, disnea o síndrome de vena cava superior. Los tumores abdominales pueden presentarse con dolor abdominal, distensión o, raramente, obstrucción. En ocasiones son detectados en el examen físico durante una revisión rutinaria e incluso durante las ecografías prenatales. Los tumores de localización pélvica pueden causar obstrucción urinaria o estreñimiento. En un 1% de los pacientes no se consigue encontrar el tumor primario.
- Algunos tumores tienen un componente intraespinal y otro extraespinal, llamados tumores en reloj de arena. Los tumores intraespinales pueden causar compresión medular con parálisis flácida y alteraciones urinarias e intestinales.
- En los tumores metastásicos, los lugares más frecuentes de metástasis son ganglios linfáticos, hígado, piel, huesos y médula ósea. También pueden encontrarse metástasis en el SNC y en pulmón. Los síntomas de neuroblastoma metastásico pueden incluir dolor óseo, cojera, irritabilidad, e incluso parecerse a los de una leucemia al diagnóstico con pancitopenia, anemia, sangrados por trombopenia, leucopenia y fiebre con astenia y afectación del estado general. Las metástasis en la órbita pueden producir equimosis periorbitaria y proptosis (denominados "ojos de mapache").
- Los lactantes pueden presentar una hepatomegalia que crece rápidamente con nódulos subcutáneos y afectación de médula ósea (llamado estadio 4s o Ms).
- Además, el neuroblastoma puede causar varios síndromes paraneoplásicos. El más frecuente es el síndrome opsoclono-mioclónico, donde los pacientes sufren movimientos oculares rápidos multidireccionales, junto con ataxia y cambios del comportamiento como irritabilidad y alteraciones del patrón del sueño. Asimismo, hay pacientes con

alta secreción de péptido intestinal vasoactivo (VIP) que presentan episodios de rubor, sudoración, diarrea acuosa e hipertensión.

- Aproximadamente un 10% de los pacientes con neuroblastoma pueden tener hipertensión al diagnóstico, tanto por secreción de catecolaminas como por estimulación del eje renina-angiotensina.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

En general, ante la sospecha de tumoración abdominal o torácica, se realizan diferentes pruebas de imagen (radiografía de tórax o ecografía abdominal) que muestran la tumoración. El estudio del tumor primario, así como la búsqueda de metástasis se debe completar con TC o RM. Aunque la TC es aceptada para el estudio de tumores torácicos y abdominales, la RM es claramente la modalidad de elección para tumores que causan compresión medular, y se prefiere su uso generalizado pues evita la radiación ionizante. Nuevas técnicas de imagen funcional, como la difusión (*diffusion-weighted MRI*) están siendo evaluadas y podrían tener un papel adicional en el diagnóstico y en la diferenciación del espectro entre ganglioneuroma (no restringen en difusión) y neuroblastoma o ganglioneuroblastoma nodular (con áreas de neuroblastoma que sí restringen la difusión).

Ante la sospecha de neuroblastoma, se debe realizar una gammagrafía ósea con I^{123} MIBG (meta-yodo benzil-guanidina). La MIBG es captada de manera específica y al estar unido al isótopo radiactivo I^{123} , se utiliza una gamma-cámara que genera una imagen corporal total e identifica posibles sitios metastásicos. Recientemente, algunos grupos han favorecido la utilización de la tomografía por emisión de positrones (PET) con F^{18} -FDG en el diagnóstico, estadiaje y seguimiento de los neuroblastomas. La I^{123} MIBG sigue siendo preferida al ser más específica, aunque el PET tiene un papel en casos que son MIBG negativos y en pacientes con masas de partes blandas. Análogamente, nuevas técnicas de medicina nuclear, como SPECT (*Single Photon Emission Computerized Tomography*) o PET/TC (PET asociado a imagen de TC), pretenden mejorar la resolución espacial de la MIBG y permiten una medición semicuantitativa o cuantitativa de la afectación. En el momento actual no se recomienda la realización de gammagrafías óseas con Tc^{99} para la búsqueda de metástasis óseas. Recientemente, la iniciativa INRG ha resumido los requerimientos mínimos para la realización de gammagrafías con I^{123} MIBG en pacientes con neuroblastoma y la evaluación de su respuesta con los métodos de Curie o del SIOPEN/Lewington.

En el estudio inicial de todo neuroblastoma se debe hacer un aspirado de médula ósea bilateral (ambas crestas ilíacas) junto con biopsia de médula ósea bilateral. Aunque la afectación de una sola de estas muestras ya es diagnóstica de metástasis de neuroblastoma, es preciso que las cuatro sean negativas para descartar afectación metastásica de médula ósea. Los requerimientos técnicos para el procesamiento y evaluación de muestras de médula ósea han sido recientemente revisados por la iniciativa INRG (*International Neuroblastoma Risk Group*).

Además, el estudio debe incluir marcadores en sangre como LDH, enolasa específica neuronal y ferritina. Finalmente, se debe recoger la orina de 24 horas para evaluar la excreción de catecolaminas como ácido vanilmandélico, homovanílico o dopamina que están frecuentemente elevadas en el neuroblastoma.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos de neuroblastoma han sido definidos mediante consenso internacional (INSS, *International Neuroblastoma Staging System*) y son:

TABLA 1. Caracterización histológica del neuroblastoma mediante la INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification)

Histología favorable	Edad <18 meses	• Neuroblastoma: pobremente diferenciado o en diferenciación e índice de mitosis cariorrexis bajo o intermedio
	Edad ≥18 meses-5 años	• Neuroblastoma en diferenciación con bajo índice de mitosis cariorrexis • Neuroblastoma pobremente diferenciado con bajo índice de mitosis cariorrexis
	Cualquier edad	• Ganglioneuroblastoma entremezclado o ganglioneuroma
Histología desfavorable	Edad ≥18 meses-5 años	• Neuroblastoma pobremente diferenciado o índice de mitosis cariorrexis intermedio
	Cualquier edad	• Neuroblastoma indiferenciado o alto índice de mitosis cariorrexis
	Edad ≥5 años	• Neuroblastoma en diferenciación • Neuroblastoma pobremente diferenciado con bajo índice de mitosis cariorrexis

- Diagnóstico anatomopatológico de neuroblastoma en una muestra de biopsia de tejido tumoral, con o sin inmunohistoquímica o elevación de catecolaminas.
- Infiltración de médula ósea en el aspirado o biopsia con células tumorales y aumento de catecolaminas urinarias.

El requerimiento de tejido tumoral redundante, además, en el beneficio del diagnóstico molecular, pues permite la caracterización biológica de estos tumores, tanto el oncogén MYCN como el perfil de anomalías segmentarias cromosómicas y, más recientemente, el gen *ALK* y otros, lo que supone un impacto significativo en el pronóstico y la estrategia terapéutica.

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Las células del neuroblastoma son pequeñas, azules y redondas. Los dos rasgos distintivos son el grado de diferenciación y la presencia de células de Schwann (estroma). En un esfuerzo internacional iniciado por Shimada, la clasificación y caracterización patológica del neuroblastoma se ha establecido mediante la INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*), como se muestra en la tabla 1.

Los tumores neuroblásticos se dividen entre uno de los siguientes subtipos:

- Neuroblastoma (pobre en estroma). Presenta neuroblastos en al menos el 50% de la masa tumoral, que suelen agruparse en nidos rodeados de tabiques fibrovasculares. Se incluyen tres tipos: neuroblastoma indiferenciado, pobremente diferenciado y en diferenciación (al menos 5% de las células muestran tendencia a diferenciación hacia células ganglionares).
- Ganglioneuroblastoma. Contiene un componente predominante ganglioneuromatoso y un componente menor de neuroblastoma. Hay dos subtipos: nodular (zonas compuestas ricas en estroma y otras pobres en estroma) y entremezclado (rico en estroma).
- Ganglioneuroma (dominio del estroma schwanniano). Se distinguen dos subtipos: en maduración (contiene neuroblastos en diferenciación) y maduro (todas las células de estroma maduro y ganglionares).

En la clasificación internacional del neuroblastoma (INRG) los siguientes factores tuvieron valor pronóstico independiente:

- Categoría histológica (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma entremezclado, ganglioneuroblastoma nodular y ganglioneuroma en maduración).

- Grado de diferenciación (indiferenciado, pobremente diferenciado y en diferenciación).
- Índice mitosis cariorrexis.
- Edad.

Además del análisis morfológico microscópico con hematoxilina y eosina, se suele utilizar un patrón inmunohistoquímico para confirmar la estirpe de los tumores neuroblásticos: enolasa específica neuronal, cromogranina A, sinaptofisin, GD2 y NB84.

DIAGNÓSTICO MOLECULAR

MYCN

El factor biológico más relevante es la amplificación del oncogén MYCN. Este oncogén se localiza en el cromosoma 2p y se encuentra amplificado en un 20-25% de los casos de neuroblastoma. La amplificación de MYCN es una característica del tumor que aparece al diagnóstico y no se modifica con el curso de la enfermedad. Se ha relacionado la presencia de amplificación de MYCN con un estadiaje más avanzado y rapidez en la progresión de la enfermedad. La amplificación de MYCN en tumores localizados condiciona su tratamiento como casos de alto riesgo. En pacientes con estadio metastásico (4 o M), la presencia de la amplificación de MYCN parece definir un comportamiento biológico más agresivo (más quimiosensible con recaídas más precoces y agresivas), aunque con el tratamiento multimodal actual, la presencia o no de amplificación de MYCN no influye en la supervivencia de pacientes con neuroblastoma metastásico.

El diagnóstico molecular requiere en general de muestras congeladas en fresco, por lo que los equipos multidisciplinares, incluyendo cirujanos y patólogos, deben ser conscientes de la necesidad de congelar tejido fresco en todo paciente intervenido en el que se sospeche neuroblastoma.

PLOIDÍA

En general, los tumores diploides tienen un comportamiento más agresivo, en tanto que en lactantes, los hiperdiploides (aproximadamente un 55% de los casos de neuroblastoma) tienen mejor pronóstico. En el análisis de categorías de riesgo realizado por el INRG, la ploidía solo tenía valor significativo en los neuroblastomas metastásicos que ocurren en lactantes menores de 18 meses, en donde si puede cambiar su grupo de riesgo.

ANOMALÍAS CROMOSÓMICAS SEGMENTARIAS

Otras anomalías cromosómicas segmentarias recurrentes se han observado en el neuroblastoma mediante estudios de arrayCGH (*Comparative Genomic Hybridisation*), incluyendo pérdidas cromosómicas (1p, 4p, 9p, 11q, 23, 12p y 14q) y ganancias (MYCN, 17q). En un reciente análisis de anomalías cromosómicas llevado a cabo por el INRG se demostró que más que las anomalías genómicas individuales es la presencia de un perfil genómico con anomalías segmentarias (cualesquiera que sean), lo que influye en el pronóstico de los pacientes con neuroblastoma sin amplificación de MYCN.

ANÁLISIS MUTACIONAL

En 2008 se describieron por primera vez mutaciones en el gen *ALK* en pacientes con neuroblastoma hereditario y esporádico. Se han descrito múltiples mutaciones con significado funcional en el dominio tirosina-quinasa de *ALK*, principalmente tres: F1174, R1275 y F1245. Estas mutaciones están presentes en 10-15% de los pacientes. Además, en un 5% adicional, se encuentran amplificaciones de *ALK*. Recientemente se ha descrito la aparición de nuevas mutaciones de *ALK* en la recaída en un 10% adicional de los pacientes.

TABLA 2. Factores de riesgo definidos por imagen según el INRG Staging System

Extensión ipsilateral del tumor que afecta a dos compartimentos	<ul style="list-style-type: none"> • Cuello/tórax • Tórax/abdomen • Abdomen/pelvis
Cuello	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor que engloba a la arteria carótida, vertebral o vena yugular interna • Tumor que se extiende a la base del cráneo • Tumor que comprime la tráquea
Unión cervicotorácica	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor que engloba las raíces del plexo braquial • Tumor que engloba los vasos subclavios y/o la arteria vertebral o carótida • Tumor que comprime la tráquea
Tórax	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor que engloba la aorta o sus ramas principales • Tumor que comprime la tráquea o los bronquios principales • Tumor mediastínico bajo que infiltra la unión costovertebral entre T9-T12
Toracoabdominal	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor que engloba la aorta o vena cava
Abdomen/pelvis	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor que infiltra la porta hepática y/o el ligamento hepatoduodenal • Tumor que engloba las ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio • Tumor que engloba el origen del tronco celiaco y/o la arteria mesentérica superior • Tumor que invade uno o dos pedículos renales • Tumor que engloba la aorta o la vena cava • Tumor que engloba los vasos ilíacos • Tumor pélvico que cruza la escotadura ciática
Tumor con extensión intraespinal que invade más de un tercio del canal espinal en el plano axial o en el que los espacios leptomenígeos perimedulares no son visibles o en el que la señal de la médula espinal es anormal	
Infiltración de órganos/estructuras adyacentes	<ul style="list-style-type: none"> • Pericardio, diafragma, riñones, hígado, bloque duodeno-pancreático y mesenterio
Condiciones que no son factores de riesgo definidos por imagen	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores primarios multifocales • Derrame pleural, con o sin células malignas • Ascitis, con o sin células malignas

ESTADIAJE Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO

Aunque los neuroblastomas se dividieron inicialmente en 4 estadios (del 1 al 4), desde 2009 se utiliza la clasificación del INRGSS, que divide a los tumores en localizados (L) y metastásicos (M).

Los tumores localizados se dividen en L1 y L2 según una serie de factores de riesgo definidos por imagen (IDRF). La tabla 2 detalla los IDRF. El objetivo de esta clasificación es discernir *a priori* (pre-operatoriamente) si un paciente debe ser operado con intención de reseca el tumor completamente o si hay factores de riesgo que hagan una cirugía inicial muy difícil y, por tanto, sea deseable iniciar otros tratamientos con vistas a hacer una cirugía diferida, una vez el tumor haya respondido. Los tumores L1 son los tumores localizados que no tienen IDRF y, por tanto, se propone la resección quirúrgica como primera medida, en tanto que los tumores L2 presentan algún IDRF.

Los tumores metastásicos (M) son aquellos en los que hay diseminación a distancia (ganglios linfáticos, médula ósea, hueso, pulmón, SNC, etc.).

Existe una categoría específica que son los pacientes con un patrón metastásico especial, "*special*". Estos se denominan estadio M_S y son pacientes menores de 18 meses con enfermedad metastásica limitada a piel, hígado y/o médula ósea.

La tabla 3 compara el anterior (INSS) y el nuevo (INRGSS) sistema de estadiaje del neuroblastoma.

TABLA 3. Comparación de los sistemas de estadije internacional del neuroblastoma (INSS frente a INRGSS)

INSS 1993		INRGSS 2009	
Estadio	Definición	Estadio	Definición
1	Tumor localizado con escisión macroscópica completa con o sin enfermedad residual microscópica. Ganglios linfáticos ipsilaterales negativos para afectación tumoral microscópica	L1	Tumor localizado que no afecta a estructuras vitales definidas en la lista de factores de riesgo definidos por imagen y confinado a un compartimento corporal
2A	Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta, ganglios ipsilaterales representativos negativos para afectación tumoral microscópica	L2	Tumor locoregional con uno o más factores de riesgo definidos por imagen
2B	Tumor localizado con o sin escisión macroscópica completa, con ganglios ipsilaterales positivos para afectación tumoral. Si hay ganglios linfáticos contralaterales aumentados de tamaño, estos deben ser negativos microscópicamente		
3	Tumor irresecable unilateral que infiltra atravesando la línea media o tumor localizado unilateral con afectación linfática contralateral o tumor de línea media con extensión bilateral por infiltración o por afectación linfática		
4	Cualquier tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, hueso, médula ósea, hígado, piel y/u otros órganos (excepto los definidos por el estadio 4S)	M	Afectación metastásica a distancia (excepto estadio MS)
4S	Tumor primario localizado (estadio 1, 2A o 2B) con diseminación limitada a piel, hígado y/o médula ósea en menores de 1 año	MS	Enfermedad metastásica en menores de 18 meses con metástasis limitadas a piel, hígado y/o médula ósea

La distinción entre L1 y L2 depende de la presencia de factores de riesgo definidos por imagen y no necesariamente se correlaciona con los estadios 2 y 3 de la clasificación INSS.

TABLA 4. Criterios de respuesta INRC

Respuesta	Tumor primario	Metástasis
RC (respuesta completa)	No tumor	No tumor, catecolaminas normales
MBRP (muy buena respuesta parcial)	Reducción de >90% pero <100%	No tumor (persistencia de lesiones óseas permitida, en tanto que no haya nuevas y todas las previas hayan mejorado)
RP (respuesta parcial)	Reducción del 50-90%	No lesiones nuevas, reducción del 50-90% en regiones con enfermedad medible 0-1 muestras de médula ósea infiltradas Metástasis óseas igual que para VGPR
RM (respuesta mixta)	No lesiones nuevas, reducción >50% de alguna lesión medible (primario o metástasis) con reducción <50% de otras, si alguna lesión se incrementa en tamaño que sea <25%	
NR (no respuesta)	No hay lesiones nuevas, reducción <50%, si alguna lesión se incrementa en tamaño que sea <25%	
EP (enfermedad progresiva)	Cualquier lesión nueva, aumento de cualquier lesión medible >25%, afectación de médula ósea presente cuando anteriormente era negativa	

Asimismo, una vez iniciado el tratamiento, existen unos criterios unificados para evaluar la respuesta (INSS RC) que integran la imagen convencional con TC/RM, la I¹²³ MIBG y la excreción de catecolaminas urinarias. Estos criterios de consenso se reportaron en 1993 y en los próximos años serán reemplazados por los nuevos INRG RC, para reflejar la mejoría y generalización de las técnicas de gammagrafía con MIBG y el desuso de las catecolaminas en orina, como muestra la tabla 4.

FACTORES PRONÓSTICOS Y CLASIFICACIÓN DE RIESGO

Antes de iniciar el tratamiento, se deben integrar todos los posibles factores pronósticos para decidir el grupo de riesgo del paciente. La iniciativa INRG después de recoger datos sobre más de 8.800 pacientes con neuroblastoma tratados en Europa, Estados Unidos y Japón, realizó una clasificación de riesgo que los protocolos internacionales utilizan para decidir el tratamiento de los pacientes.

Los siguientes factores fueron identificados como clínicamente relevantes y se incorporan en el esquema de decisión:

- Estadio.
- Edad al diagnóstico (<18 meses o ≥18 meses).
- Categoría histológica.
- Grado de diferenciación.
- Presencia o no de amplificación de MYCN.

- Presencia o ausencia de alteraciones cromosómicas en 11q.
- Ploidía (≤1,0 frente a >1).

La incorporación unificada de estos factores permite establecer un grupo de riesgo para el paciente (Tabla 5).

Además de los factores clínicos, la utilización de nuevas técnicas ha generado un gran número de factores biológicos de mal pronóstico durante la última década como, por ejemplo, el uso de RTqPCR para detectar mRNA circulante de neuroblastoma, que están en desarrollo en estudios prospectivos y todavía no se han incorporado a la práctica clínica habitual.

MODALIDADES GENERALES DE TRATAMIENTO

CIRUGÍA

La cirugía es uno de los pilares fundamentales del tratamiento del neuroblastoma. Además, facilita el tejido tumoral necesario para la realización de estudios biológicos, que es imprescindible para asignar el grupo de riesgo y para las decisiones terapéuticas, por lo que se recomienda realizar biopsia en todos los casos en que la condición del paciente lo permita. Además de biopsias abiertas, en la actualidad se pueden hacer biopsias guiadas por ecografía o TC, biopsias percutáneas o por laparoscopia para minimizar la morbilidad de la intervención. Los casos que no presentan factores de riesgo por imagen deben ser intervenidos

TABLA 5. Esquema de clasificación por riesgo según el consenso INRG

Estadio INRG	Edad (meses)	Categoría histológica	Grado de diferenciación	MYCN	Alteración de 11q	Ploidía	Grupo de riesgo pretratamiento	
L1/L2		GN en maduración GNB entremezclado					A: muy bajo	
L1		Cualquiera, excepto GN en maduración o GNB entremezclado		NA			B: muy bajo	
				Amplificado			K: alto	
L2	<18	Cualquiera, excepto GN en maduración o GNB entremezclado		NA	No		D: bajo	
					Sí		G: intermedio	
	≥18		GNB nodular, neuroblastoma	En diferenciación	NA	No		E: bajo
				Pobrementemente diferenciado o indiferenciado	NA	Sí		H: intermedio
				Amplificado		N: alto		
M	<18			NA		Hiperdiploide	F: bajo	
	<12			NA		Diploide	I: intermedio	
	12 a <18			NA		Diploide	J: intermedio	
	<18			Amplificado			O: alto	
	≥18						P: alto	
MS	<18			NA	No		C: muy bajo	
				Amplificado	Sí		Q: alto	
							R: alto	

inicialmente, en tanto que la presencia de estos debe llevar a una estrategia más conservadora posponiendo la cirugía, pues se ha demostrado que las cirugías en pacientes con IDRF conllevan una alta morbilidad y raramente alcanzan la resección completa. Una mayoría de tumores se sitúa en el retroperitoneo o mediastino, con relaciones complejas con estructuras nerviosas o vasculares, por lo que la cirugía de estos casos debe realizarse en centros con personal formado específicamente en la cirugía del neuroblastoma y con el necesario soporte (cirugía vascular, neurocirugía, etc.). La cirugía tiene un papel fundamental en los tumores localizados, donde puede ser el único tratamiento, pero también en los metastásicos, donde una resección completa influye favorablemente en la supervivencia global.

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia se utiliza en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y en otros de riesgo intermedio en distintos esquemas y combinaciones. (Véase Principios generales de tratamiento).

TRASPLANTE AUTÓLOGO

La quimioterapia mieloablativa con rescate de progenitores hematopoyéticos es parte fundamental del tratamiento multimodal del neuroblastoma de alto riesgo. No existe evidencia suficiente para apoyar su uso en caso de recaídas, ni el de otras modalidades de trasplante hematopoyético como el alogénico fuera de ensayos clínicos.

RADIOTERAPIA

La radioterapia externa se recomienda para el tratamiento del tumor primario en el neuroblastoma de alto riesgo y en algunos casos localizados con mayor riesgo de recaída o en caso de síndrome de compresión medular. Además, la radioterapia tiene un papel para el control de una recaída aislada o como tratamiento paliativo de lesiones metastásicas dolorosas para conseguir un mejor control sintomático. La radioterapia también puede ser el tratamiento inicial de un paciente que desarrolla compresión medular, ya que en muchos casos se debe administrar de

manera urgente. El uso de radioterapia conlleva significativos efectos secundarios a corto y largo plazo, por lo que debe ser limitado a situaciones donde el riesgo/beneficio esté justificado, evitando irradiar zonas muy amplias o en pacientes menores de un año.

RADIOTERAPIA DIRIGIDA CON MIBG

La unión de I^{131} a MIBG permite administrar un radiofármaco de forma dirigida contra las células de neuroblastoma. A pesar de múltiples ventajas teóricas al ser un tratamiento dirigido, existen dificultades logísticas y limitaciones en su uso. Este tratamiento se debe administrar en habitaciones radioprotectadas y los pacientes deben ser aislados para evitar la irradiación de otras personas, lo que hace difícil su uso, sobre todo, en pacientes de menor edad. Múltiples estudios han demostrado su actividad antitumoral, pero todavía no se han definido las indicaciones precisas. En general, existen dos usos; uno como tratamiento paliativo a dosis más bajas que requiere menor tiempo de ingreso y con menor efecto y otro como tratamiento de intensificación/consolidación en pacientes de mal pronóstico (refractarios o en recaída) en donde se administran altas dosis de MIBG con rescate posterior con células autólogas hematopoyéticas. En algunos casos, además se administra conjuntamente con quimioterapia (p. ej., topotecán) como agentes radiosensibilizantes.

PRINCIPIOS GENERALES DE TRATAMIENTO

NEUROBLASTOMA DE BAJO RIESGO

Los pacientes con neuroblastoma L1 de cualquier edad y el estadio MS sin amplificación de MYCN presentan un pronóstico excelente. Múltiples estudios han demostrado que la cirugía sola es tratamiento suficiente para estos pacientes. En ocasiones, la clínica de presentación es la compresión espinal y en estos pacientes sí es preciso iniciar el tratamiento de manera urgente para prevenir discapacidades futuras. A falta de estudios prospectivos y de un consenso generalizado, diversos autores han sugerido que el tratamiento de urgencia con dexametasona y quimioterapia (carboplatino-etopósido) es efectivo y puede evitar las

TABLA 6. Resultados de grandes ensayos clínicos colaborativos en neuroblastoma de alto riesgo

Ensayo, grupo y referencia	Esquema de tratamiento	Resultados
Ensayos de quimioterapia de inducción		
ENSG5, <i>European Neuroblastoma Study Group</i>	Inducción rápida con COJEC vs. Inducción clásica con OPEC/OJEC, seguida de TPH autólogo con melfalán	SLE a 5 años 18,2% para el régimen clásico con OPEC/OJEC frente a 31% para el régimen acelerado COJEC con quimioterapia cada 10 días
A3973, <i>Children's Oncology Group</i>	Inducción del MSKCC/COG con 6 ciclos de quimioterapia, seguidos de TPH autólogo con CEM, radioterapia y ácido retinoico	SLE a 5 años 38%, SG a 5 años 50%
Ensayos de tratamiento de consolidación		
NB97, GPOH	TPH autólogo frente a quimioterapia de continuación	SLE a 3 años 47% para los que recibieron TPH autólogo frente a 31% para los que recibieron quimioterapia de continuación
CCG3391, COG	TPH autólogo frente a quimioterapia de continuación	SLE a 3 años 34.4% para los que recibieron TPH autólogo frente a 22% para los que recibieron quimioterapia de continuación
HRNBL1, SIOPEN	Acondicionamiento para el TPH autólogo con BuMel frente a CEM	SLE a 3 años 49% para los que recibieron BuMel frente a 33% para los que recibieron CEM SG a 3 años 60% para los que recibieron BuMel frente a 48% para los que recibieron CEM
Ensayos de tratamiento post-consolidación		
CCG3391, COG	Continuación con o sin ácido retinoico	SLE a 3 años 46% para los que recibieron ácido retinoico frente a 29% para los que no recibieron ácido retinoico
ANBL0032, COG	Tratamiento con ácido retinoico solo frente a ácido retinoico con anticuerpo monoclonal frente a GD2 (anti-GD2 14.18CHO), IL2 y GM-CSF	SLE a 2 años 66% para los que recibieron ácido retinoico con inmunoterapia (anti-GD2, IL2 y GM-CSF) frente a 46% para los que solo recibieron ácido retinoico SG a 2 años 86% para los que recibieron ácido retinoico con inmunoterapia (anti-GD2, IL2 y GM-CSF) frente a 75% para los que solo recibieron ácido retinoico
HRNBL1, SIOPEN	Inmunoterapia con anti-GD2 14.18CHO frente a anti-GD2 14.18CHO más IL2. Todos los pacientes tratados con ácido retinoico	SLE a 2 años 56% y SG a 2 años 68% para toda la cohorte de pacientes tratados con inmunoterapia. Resultados por rama no presentados.

SLE: supervivencia libre de enfermedad; SG: supervivencia global; SIOPEN: Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica Europea Neuroblastoma; COG: Children's Oncology Group; GPOH: Grupo Alemán de Oncología Pediátrica; CEM: carboplatino-etopósido-melfalán; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre; IL2: interleuquina 2; GM-CSF: factor estimulante de colonias granulomonocíticas; TPH: trasplante de progenitores autólogos; BuMel: busulfán-melfalán.

complicaciones a corto y largo plazo asociadas con la radioterapia o la cirugía descompresiva. Asimismo, los casos de neuroblastoma MS pueden regresar espontáneamente. En ocasiones precisan tratamiento urgente por el rápido crecimiento del hígado, que causa compromiso respiratorio. En estos casos, se recomienda administrar quimioterapia (carboplatino-etopósido o ciclofosfamida-adriamicina) con el fin de estabilizar el crecimiento de la enfermedad hasta que inicie la fase regresiva. En todos estos pacientes de bajo riesgo es necesario obtener tejido tumoral para la realización de estudios biológicos, pues la presencia de amplificación de MYCN requeriría un cambio de estrategia terapéutica a alto riesgo.

NEUROBLASTOMA DE RIESGO INTERMEDIO

Este grupo comprende a los pacientes con neuroblastoma localizado irreseccable (L2) sin amplificación de MYCN y los pacientes con enfermedad metastásica (M) menores de 18 meses. En los pacientes con neuroblastoma L2, los diversos grupos cooperativos han propuesto esquemas donde se administra quimioterapia con intención de reducir el volumen tumoral y facilitar la cirugía. Por tanto, en estos pacientes se realizará una biopsia inicial sin intentar la resección, se realizarán estudios biológicos y se planteará el inicio de la quimioterapia. Los fármacos más utilizados son las asociaciones carboplatino-etopósido y doxorubicina-ciclofosfamida. Los pacientes menores de 18 meses con enfermedad metastásica sin amplificación de MYCN reciben tratamiento con quimioterapia de menor intensidad que los mayores de 18 meses, dado el mejor pronóstico de su enfermedad. En el neuroblastoma de riesgo intermedio se considera la radioterapia o el tratamiento diferenciador con ácido cis-retinoico en casos seleccionados con factores de mayor riesgo de recaída (histológicos, moleculares o clínicos). Los estudios del SIOPEN y del COG han demostrado que son posibles reducciones en la duración del tratamiento

e intensidad de las dosis de quimioterapia en lactantes menores de 1 año, sin afectar a la excelente supervivencia global. En neuroblastomas localizados irreseccables mayores de 1 año sin amplificación de MYCN, un estudio del SIOPEN demostró que se podía evitar la radioterapia en los pacientes con histología favorable. Actualmente, el ensayo clínico internacional LINES, puesto en marcha por el SIOPEN, intenta estratificar el tratamiento de acuerdo con el perfil genómico (aquellos con anomalías cromosómicas segmentarias).

NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO

Se define como neuroblastoma de alto riesgo a cualquier paciente con estadio M igual o mayor de 12 meses y a los estadios localizados con amplificación del oncogén MYCN independientemente de la edad. Aproximadamente la mitad de los casos de neuroblastoma son de alto riesgo y es uno de los cánceres pediátricos más agresivos. A pesar del tratamiento multimodal, los estudios más recientes han observado una supervivencia libre de enfermedad a 5 años menor del 50%. La tabla 6 resume los principales avances en el tratamiento multidisciplinar del neuroblastoma de alto riesgo en los grandes ensayos clínicos colaborativos.

El tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo es multimodal e incluye:

- **Quimioterapia de inducción.** Diversos regímenes de inducción se han desarrollado para el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo. En Europa, el uso del régimen RapidCOJEC se ha generalizado y se considera el tratamiento estándar. Este tratamiento se basa en la intensidad de dosis y tiempo, ya que se administra quimioterapia intensiva cada 10 días durante 80 días, sin esperar a la recuperación hematológica del paciente y evitando retrasos a menos que el paciente padezca toxicidad grave. Este régimen demostró su superioridad

frente a OPEC/OJEC en un ensayo clínico aleatorizado que administraba las mismas dosis pero en ciclos de 3 semanas y esperando a la recuperación hematológica. El RapidCOJEC incluye vincristina, cisplatino, etopósido, carboplatino y ciclofosfamida. En Estados Unidos, el régimen más utilizado ha sido el desarrollado por el hospital *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) e incluye entre 5 y 7 ciclos de quimioterapia en bloques administrados cada 3 semanas con ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina alternados con cisplatino y etopósido. Dada la importante morbilidad y toxicidad a largo plazo de este régimen, el *Children's Oncology Group* ha sustituido los dos primeros ciclos (de 6) por topotecán-ciclofosfamida. En la actualidad, el grupo europeo SIOPEN está llevando a cabo un estudio aleatorizado para evaluar cuál de los dos regímenes (RapidCOJEC o MSKCC modificado) mejora la supervivencia y la respuesta de las metástasis. En los pacientes en los que las metástasis no responden adecuadamente al tratamiento de inducción se considera la administración de quimioterapia adicional hasta que la respuesta metastásica mejore. Uno de los factores pronósticos más importantes es la respuesta a la enfermedad metastásica evaluada por I^{123} MIBG. Los pacientes que alcanzan una remisión completa de las metástasis tienen una supervivencia mayor que los que tienen respuestas subóptimas. Asimismo, recientemente se ha demostrado el valor pronóstico de la evaluación de mRNA circulante de neuroblastoma para TH y PHOX2B medido por RTqPCR en muestras de médula ósea y de sangre, tanto al diagnóstico como al acabar la inducción.

- Una vez que se ha documentado la respuesta metastásica (completa o parcial, evaluada por RM y MIBG) y la desaparición de la enfermedad en la médula ósea, se realiza la cirugía del tumor primario intentando una resección total con la menor morbimortalidad.
- Terapia mieloablativa con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos. El trasplante autólogo ha demostrado en dos ensayos clínicos aleatorizados ser superior al tratamiento continuado con quimioterapia. Se han evaluado diversos regímenes de acondicionamiento. El grupo europeo SIOPEN ha observado un beneficio en la supervivencia a tres años del 12% con el régimen busulfán-melfalán, que se ha establecido como régimen estándar en Europa. Un reciente ensayo clínico no ha demostrado diferencias entre la realización o no del purgado de células de neuroblastoma del producto de aféresis, es decir, que los resultados del tratamiento multimodal han sido los mismos en pacientes que tenían células tumorales en el producto infundido que en los que no las tenían.
- Radioterapia. Tras la recuperación del paciente del trasplante autólogo, se administra radioterapia al lecho tumoral (pre-cirugía) con la intención de minimizar el riesgo de recaídas locales. En Europa, el protocolo SIOPEN recomienda una dosis de 21 Gy al lecho tumoral del tumor primario y no se recomienda de manera generalizada la administración de irradiación a las lesiones metastásicas persistentes.
- Terapia diferenciadora. Cuando las células de neuroblastoma se exponen al ácido cis-retinoico en el laboratorio, disminuye su capacidad proliferadora, disminuye la expresión de MYCN y se produce una diferenciación morfológica. El ácido cis-retinoico, un derivado de la vitamina A, se puede administrar oralmente y tiene mejores características farmacocinéticas que el ácido trans-retinoico. Dos estudios aleatorizados han evaluado el papel del ácido retinoico. El primero realizado en el Reino Unido administró dosis bajas de ácido retinoico (22 mg/m²/día) y no demostró ningún beneficio frente a placebo. En cambio, en Estados Unidos, el ensayo CCG3391 administrado a mayores dosis (160 mg/m²/día) mostró una mejoría de la supervivencia a

5 años, que también se ha observado durante el seguimiento a largo plazo. El ácido retinoico, administrado 2 semanas cada 4 durante 6 meses, no está exento de toxicidad, principalmente cutánea. Además de las dificultades para su administración en niños pequeños, pues solo se comercializa en cápsulas, el grupo de Newcastle ha demostrado que su farmacocinética es muy errática, y que se deberían ajustar las dosis según los niveles que se obtienen en el primer ciclo de cis-retinoico. Estas dificultades han hecho que se exploren otros retinoides, como el fenretinide, que está siendo evaluado en varios ensayos clínicos en EE.UU.

- Inmunoterapia. Diversos grupos a ambos lados del Atlántico han trabajado para desarrollar estrategias basadas en anticuerpos monoclonales frente a GD2, un gangliósido expresado en la membrana de las células de neuroblastoma. El anticuerpo quimérico humano/murino anti-GD2 ch14.18 se ha evaluado en ensayos clínicos por el *Children's Oncology Group* y el grupo SIOPEN. El estudio aleatorizado ANBL0032, del COG, demostró que la administración de 5 ciclos de anti-GD2 asociados a interleuquina 2 o GM-CSF añadido al tratamiento con ácido retinoico, mejoraba la supervivencia global y libre de enfermedad a 2 años en comparación con el tratamiento estándar con ácido retinoico. Recientemente se han presentado resultados a largo plazo del mismo estudio, observándose que, a los 5 años de seguimiento, la diferencia entre los dos tratamientos es menor (del 10%) y no alcanza la significación estadística para la supervivencia libre de enfermedad. Se ha documentado, por tanto, que la inmunoterapia es beneficiosa para algunos pacientes y que en muchos otros consigue retrasar las recaídas. A pesar de lo cual, la supervivencia libre de enfermedad para los pacientes con neuroblastoma tratados con inmunoterapia a 4 años es del 54%. El tratamiento con anti-GD2 asocia toxicidad significativa, principalmente dolor abdominal y neuropático (pues los nervios simpáticos comparten la expresión del gangliósido GD2) y reacciones alérgicas que en ocasiones son graves (anafilaxia, shock). Por tanto, los ensayos clínicos actuales y futuros deberán encontrar la mejor manera de administrar la inmunoterapia para disminuir la toxicidad (por ejemplo, con infusiones más largas y continuas) y maximizar la eficacia del tratamiento evaluando qué otros agentes se deben combinar con el anti-GD2.

SITUACIONES ESPECIALES

LACTANTES

El neuroblastoma es uno de los tumores más frecuentes en el primer año de vida. Es preciso diagnosticar y asignar el grupo de riesgo adecuadamente a estos pacientes para minimizar las intervenciones, dado que tratamientos muy agresivos tienen significativas consecuencias a largo plazo para la calidad de vida de los pacientes, en un grupo donde las cifras de supervivencia rondan el 100%. En general tienen estadios más localizados, no tienen amplificación de MYCN y el origen es predominantemente suprarenal. La observación es importante pues pueden regresar espontáneamente sin precisar cirugía. Históricamente el corte de edad para considerar neuroblastoma en lactantes ha sido un año de vida. Los resultados de diversos estudios incluyendo el INRG han mostrado que el corte de edad que mejor identifica a los pacientes de buen pronóstico son los 18 meses de vida, exceptuando los pacientes con tumores diploides y metastásicos donde, a partir de los 12 meses de edad, se han considerado ya de alto riesgo. Los estudios INES del SIOPEN han sido cruciales para definir los tratamientos específicos para estos subgrupos de lactantes.

- Neuroblastoma localizado e irreseccable sin amplificación de MYCN. Supervivencia global del 99% con quimioterapia muy limitada. El

grupo alemán GPOH mostró cómo, sin tratamiento, aproximadamente la mitad de los casos tenían regresión espontánea.

- Neuroblastoma M o MS sin metástasis óseas, pulmonares o en SNC y sin amplificación de *MYCN*. Análogamente, la supervivencia global fue del 97,6%, recibiendo quimioterapia solo en caso de síntomas amenazantes para la vida.
- Neuroblastoma M con metástasis óseas, pulmonares o SNC y sin amplificación de *MYCN*. Tuvieron una SG del 95% con cuatro ciclos de quimioterapia.
- Neuroblastoma con amplificación de *MYCN*; tuvieron muy malos resultados incluso sometidos a quimioterapia, cirugía y trasplante autólogo y, por tanto, ahora reciben tratamiento como casos de alto riesgo.

ADOLESCENTES

La incidencia del neuroblastoma disminuye con la edad y es raro a partir de los 10 años. La supervivencia en pacientes mayores de 5 años es significativamente peor que los casos en pacientes más jóvenes. Diversos estudios incluyendo el INRG han mostrado cómo los neuroblastomas en pacientes mayores con frecuencia son estadios avanzados o metastásicos, (parece que con menor frecuencia de amplificación de *MYCN*), presentan múltiples recaídas y un patrón más refractario. Estos pacientes suelen tener un curso con múltiples recaídas, y la mayoría fallecen por su enfermedad. Se ha identificado una alteración molecular más frecuente en pacientes mayores de 5 años que son las mutaciones de *ATRX*, un gen implicado en la remodelación de la cromatina.

TOXICIDAD A LARGO PLAZO EN SUPERVIVIENTES DE NEUROBLASTOMA

Los supervivientes del neuroblastoma se pueden agrupar en dos categorías:

- Pacientes tratados con cirugía y/o mínima quimioterapia; son la mayoría de los pacientes de riesgo bajo e intermedio. Se debe insistir en evitar la radioterapia y cirugía muy radicales, con riesgo de secuelas a largo plazo como segundos tumores.
- Pacientes de alto riesgo tratados con quimioterapia, trasplante autólogo, radioterapia, cirugía y, más recientemente, terapia diferenciadora e inmunoterapia. Cada vez sobreviven más pacientes con neuroblastoma de alto riesgo y, por tanto, se espera encontrar más supervivientes a largo plazo con riesgo de toxicidades tardías. Además, es preciso tener en cuenta que el neuroblastoma suele ocurrir a una edad muy temprana, por lo que cualquier toxicidad (por ejemplo, auditiva u ocular) tiene grandes consecuencias funcionales al ser pacientes en pleno crecimiento y desarrollo psicomotor. Las toxicidades más comunes específicamente asociadas al tratamiento del neuroblastoma son:
 - Pérdida auditiva por el uso de cisplatino y antibióticos ototóxicos.
 - Toxicidad renal: insuficiencia renal (fallo en función glomerular) o tubulopatía por el uso de platinos y trasplante autólogo. Este hecho hace importante evitar la nefrectomía en el tratamiento quirúrgico del neuroblastoma.
 - Patología endocrina, retraso en el crecimiento, hipotiroidismo e insuficiencia gonadal. Relacionada con el tratamiento con I^{131} MIBG y con el uso de ciclofosfamida y radiación abdomino-pélvica.
 - Segundos tumores: relacionados con quimioterapia como el etopósido y la radioterapia. Los tumores varían según el tratamiento recibido, pero incluyen cáncer de tiroides, leucemias/mielodisplasias, otros carcinomas y sarcomas.

- Cardiotoxicidad en los pacientes que han recibido antraciclinas, aunque no se administren dosis muy altas en el tratamiento del neuroblastoma y este no es de los problemas más prominentes.

TRATAMIENTO DE LA RECAÍDA

Los pacientes que experimentan recaída o progresión tienen muy mal pronóstico y en pocas ocasiones pueden alcanzar la curación. Un análisis realizado por el INRG demostró que los factores pronósticos relevantes en la recaída son: tiempo hasta la primera recaída, edad al diagnóstico, amplificación de *MYCN* e histología del tumor. Se identificaron los grupos en los que las recaídas pueden ser rescatadas: pacientes con tumores inicialmente localizados (estadios 1, 2 o 3) o MS, sobre todo aquellos que no tienen amplificación de *MYCN* o estadios muy localizados (1 o 2) con amplificación de *MYCN*. Los pacientes con estadio 4 inicial solo fueron rescatados si tenían menos de 18 meses y ferritina baja al diagnóstico.

Los pacientes con tumores localizados que recibieron menos tratamiento y recaen suelen tratarse con estrategias similares al neuroblastoma de alto riesgo.

Los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo que recaen tras completar el tratamiento de alto riesgo tienen una supervivencia a 5 años menor del 8%. Los tratamientos de rescate suelen componerse de una fase inicial con quimioterapia (temozolomida, irinotecán-temozolomida, topotecán-temozolomida entre otros) y en los casos que responden se puede consolidar con terapia con I^{131} MIBG o inmunoterapia. Estos pacientes son candidatos a nuevos ensayos clínicos fase III. El ensayo clínico europeo BEACON-Neuroblastoma está evaluando cuál es el mejor régimen de quimioterapia para el neuroblastoma en recaída o refractario y cuál es el papel de bevacizumab, un anticuerpo monoclonal frente al factor de crecimiento del endotelio vascular. El etopósido oral ha demostrado tasas aceptables de control de la enfermedad, principalmente estabilización de la enfermedad en una proporción significativa de pacientes y, dada su facilidad de administración, debe ser considerado en el tratamiento de la recaída avanzada, incluyendo casos con intención paliativa. La tabla 7 resume múltiples regímenes de segunda y tercera líneas reportados en la última década.

NUEVAS DIANAS MOLECULARES

ALK es un oncogén situado en el cromosoma 2 cuya función fisiológica es, todavía, desconocida. En pacientes con neuroblastoma hereditario, *ALK* funciona como iniciador del tumor y se ha demostrado su papel como potenciador de la agresividad de *MYCN*. Actualmente hay diversos inhibidores de *ALK*, como crizotinib o LDK378 en desarrollo clínico en ensayos, tanto en monoterapia como en combinación. Solo se ha publicado un ensayo clínico utilizando crizotinib en neuroblastoma y los resultados preliminares muestran beneficio clínico en una proporción muy limitada de los pacientes.

Los estudios de secuenciación masiva han descrito otras alteraciones moleculares con mutaciones de *ATRX*, *ARID1A* y *ARID1B* o de la vía de señalización *RAS/RAF* y diversos nuevos fármacos están en desarrollo clínico.

Asimismo, la investigación preclínica utilizando modelos de laboratorio de neuroblastoma como líneas celulares (estudios *in vitro*) y modelos animales (*in vivo*) incluyendo modelos transgénicos, xenoinjertos derivados de pacientes y otros han identificado nuevas dianas terapéuticas y posibles fármacos que están siendo evaluados. Además del ejemplo de *ALK*, áreas prometedoras en el desarrollo de nuevos fármacos son los inhibidores de vías de señalización como *MEK*, *PI3K* o *TORC*, terapias

TABLA 7. Resumen de regímenes de quimioterapia de recaída

Régimen	Grupo colaborativo	Respuestas/total de pacientes	Tasa de respuestas (%)		Comentarios	
			RC + RP	Enfermedad estable		
Temozolomida	UKCCSG/SFOP	5/25 RP, MBRP, RC 7/25 EE/NR 3/25 RM	20%	40% (EE/NR/RM)		
Irinotecán	SFOP/UKCCSG	0/37 RC, RP 5/37 EE	0%	13%		
Temozolomida/irinotecán	MSKCC	3/39 RC, RP 5/39 EE	7,7%	12,8%		
	COG	8/55 RC, RP 29/55 EE	15%	53%		
Topotecán/temozolomida, fase II	ITCC	9/38 RC, RP 21/38 EE/RM	24%	55%	SLP 1 año 45%	
Topotecán/vincristina/doxorubicina	SIOPEN	16/25 RC, RP 4/25 EE	64%	16%	Incorporado en primera línea (HR-NBL1)	
Topotecán/ciclofosfamida vs. topotecán solo	COG	TOPO/CYCLO	24/87 RC, RP 15/87 RM	27,5%	17% (RM)	Topotecán ciclofosfamida mejoró la SLP (p = 0,029)
		TOPO	17/89 RC, RP 12/89 RM	19%	13,5% (RM)	
Topotecán/etopósido	GPOH	17/36 (RC, RP) EE (sin datos)	47%	Sin datos		
Topotecán/ciclofosfamida/etopósido	GPOH	19/31 (RC, MBRP, RP) 1/31 EE	61%	3%		

UKCCSG: United Kingdom Children Cancer Study Group; SFOP: Société Française de Oncologie Pédiatrique; COG: Children's Oncology Group; GPOH: German Pediatric Oncology Hematology; MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre; SIOPEN: International Society of Pediatric Oncology Europe Neuroblastoma; RC: remisión completa; MBRP: muy buena remisión parcial; RP: remisión parcial; EE: enfermedad estable; RM: respuesta mixta; NR: no respuesta; SLP: supervivencia libre de progresión.

TABLA 8. Ensayos clínicos en fase temprana en Europa dentro del grupo ITCC con relevancia para el neuroblastoma

Fármaco y diana	Fase	Resultados
AT9283, inhibidor de aurora quinasas	1	Dosis pediátrica para ensayos fase 2 establecida Estabilización de la enfermedad en pacientes con tumores cerebrales. No respuestas en pacientes con neuroblastoma
Temsirolimus, inhibidor de mTOR	1-2	Dosis pediátrica para ensayos fase 2 establecida Estabilización de la enfermedad en un tercio de pacientes con neuroblastoma y un paciente con respuesta parcial
LDE225, inhibidor de Sonic hedgehog	1	Dosis pediátrica para ensayos fase 2 establecida No respuestas en pacientes con neuroblastoma
Ridaforolimus, inhibidor de mTOR	1	Dosis pediátrica para ensayos fase 2 establecida No respuestas en pacientes con neuroblastoma
Dalotuzumab, inhibidor de mTOR	1	Dosis pediátrica para ensayos fase 2 establecida No respuestas en pacientes con neuroblastoma
Ceritinib, inhibidor de ALK	1	Abierto, sin resultados publicados
Nab-paclitaxel, inhibidor de microtúbulos	1	Abierto, sin resultados publicados
Trametinib, inhibidor de MEK	1	Abierto, sin resultados publicados
Regorafenib, inhibidor múltiple de tirosina quinasas	1	Abierto, sin resultados publicados

inmunológicas como inhibidores de PD-1 y PD-L1, inhibidores de la reparación del ADN como PARP o CHK1 entre otros.

En la última década, el grupo europeo de investigación en neuroblastoma (SIOPEN) y el consorcio europeo de ensayos clínicos fase III en oncología pediátrica ITCC (*Innovative Therapies for Children with Cancer*) han desarrollado una serie de ensayos disponibles en múltiples centros en Europa incluyendo nuevos tratamientos frente a dianas moleculares, inmunoterapia y quimioterapia. La opción de participar en dichos ensayos clínicos se debe ofrecer a los pacientes con neuroblastoma refractario o en recaída. La tabla 8 recoge los ensayos clínicos en fase temprana más recientes realizados o en marcha en Europa.

COLABORACIÓN INTERNACIONAL.

El neuroblastoma es un ejemplo significativo de los logros alcanzados mediante la colaboración internacional. No solo los ensayos clínicos se realizan de manera internacional y multicéntrica como en casi todos los cánceres pediátricos sino que se han alcanzado consensos globales para el diagnóstico, estadiaje, grupos de riesgo, criterios de respuesta, recogida y análisis de datos, análisis moleculares, análisis radiológicos y desarrollo de nuevos fármacos entre otras iniciativas. El INRG ha unido a investigadores de Japón, Alemania, resto de Europa y EE.UU. para reunir una base de datos de 8.800 pacientes que ha permitido establecer

el nuevo sistema de estadiaje y grupos de riesgo así como la evaluación de múltiples hipótesis clínicas y biológicas. En la próxima década este grupo incorporará la genómica y otros factores biológicos a una gran base de datos y se elaborarán unos nuevos criterios de respuesta consensuados.

DIRECCIONES FUTURAS

Las estrategias futuras de tratamiento están encaminadas a:

- Disminuir al máximo el tratamiento y la toxicidad para los neuroblastomas de buen pronóstico (grupos de riesgo bajo e intermedio).
- Mejorar la estratificación de los pacientes para dar el máximo tratamiento a los pacientes con alto riesgo y minimizarlo en los casos de bajo riesgo.
- Identificar nuevas dianas terapéuticas y nuevos subgrupos de pacientes que podrán recibir distintas terapias (medicina personalizada) según los hallazgos de la caracterización molecular de sus tumores.
- Incorporar nuevos fármacos en el tratamiento de inducción para mejorar la respuesta metastásica y la supervivencia.
- Evaluar en pacientes con recaída/refractarios los nuevos fármacos prometedores que han sido evaluados en el laboratorio, para así seleccionar a los más efectivos para ser evaluados en la primera línea de tratamiento.
- Mejorar los regímenes de inmunoterapia para maximizar la supervivencia con mínima toxicidad.
- Disminuir la toxicidad a largo plazo en los supervivientes.

BIBLIOGRAFÍA

- Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 208-13.
- Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, Hiyama E, Seeger RC, Cohn SL, et al. Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer.* 2009; 100: 1627-37.
- Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2005; 6: 649-58.
- Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer.* 2003; 3: 203-16.
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993; 11: 1466-77.
- Caren H, Kryh H, Nethander M, Sjöberg RM, Träger C, Nilsson S, et al. High-risk neuroblastoma tumors with 11q-deletion display a poor prognostic, chromosome instability phenotype with later onset. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107: 4323-8.
- Carpenter EL, Mosse YP. Targeting ALK in neuroblastoma--preclinical and clinical advancements. *Nat Rev Clin Oncol.* 2012; 9: 391-9.
- Castel V, Segura V, Berlanga P. Emerging drugs for neuroblastoma. *Expert Opin Emerg Drugs.* 2013; 18: 155-71.
- 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.
- De Bernardi B, Gerrard M, Boni L, Rubie H, Cañete A, Di Cataldo A, et al. Excellent outcome with reduced treatment for infants with disseminated neuroblastoma without MYCN gene amplification. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1034-40.
- De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, Castel V, Foot A, Ladenstein R, et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer.* 2008; 99: 1027-33.
- Di Giannatale A, Mc Hugh K, Dias N, Devos A, Georger B, Jaspán T, et al. Phase II study of temozolomide in combination with topotecan (TOTEM) in relapsed or refractory neuroblastoma and other pediatric solid malignancies: A European ITCC study. *J Clin Oncol.* 2012; Abstract 9517.
- Gahr N, Darge K, Hahn G, Kreher BW, von Buihren M, Uhl M. Diffusion-weighted MRI for differentiation of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma. *Eur J Radiol.* 2011; 79: 443-6.
- Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, Severi G, Pizzitola MR, Viscardi E, et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer.* 2003; 98: 2488-94.
- Gaze MN, Chang YC, Flux GD, Mairs RJ, Saran FH, Meller ST. Feasibility of dosimetry-based high-dose 131I-meta-iodobenzylguanidine with topotecan as a radiosensitizer in children with metastatic neuroblastoma. *Cancer Biother Radiopharm.* 2005; 20: 195-9.
- ITCC, Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) European Consortium. Available at: <http://www.itcc-consortium.org/> [last accessed 8 July 2010].
- Kohler JA, Imeson J, Ellershaw C, Lie SO. A randomized trial of 13-Cis retinoic acid in children with advanced neuroblastoma after high-dose therapy. *Br J Cancer.* 2000; 83: 1124-7.
- Kohler JA, Rubie H, Castel V, Beiske K, Holmes K, Gambini C, et al. Treatment of children over the age of one year with unresectable localised neuroblastoma without MYCN amplification: results of the SIOPEN study. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 3671-9.
- Kreissman SG, Seeger RC, Matthay KK, London WB, Sposto R, Grupp SA, et al. Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 999-1008.
- Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Irinotecan plus temozolomide for relapsed or refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 5271-6.
- Kushner BH, Kramer K, Modak S, Qin LX, Yataghena K, Jhanwar SC, et al. Reduced risk of secondary leukemia with fewer cycles of dose-intensive induction chemotherapy in patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 53: 17-22.
- Ladenstein R, Poetschger U, Luksch R, Brock P, Castel V, Yaniv I, et al. Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (Suppl: abstr 2), 2011.
- Ladenstein R, Poetschger U, Luksch R, Brock P, Castel V, Yaniv I, et al. Immunotherapy (IT) with ch14.18/CHO for high-risk neuroblastoma: First results from the randomised HR-NBL1/SIOPEN trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32 (Suppl abstr 10026).
- London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 3286-92.
- London WB, Frantz CN, Campbell LA, Seeger RC, Brumback BA, Cohn SL, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2010; 28: 3808-15.
- Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010; 362: 2202-11.
- Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2009; 27: 1007-13.
- Matthay KK, Shulkin B, Ladenstein R, Michon J, Giammarile F, Lewington V, et al. Criteria for evaluation of disease extent by (123I)-metaiodobenzylguanidine scans in neuroblastoma: a report for the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Task Force. *Br J Cancer.* 2010; 102: 1319-26.
- Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy,

- radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *Children's Cancer Group. N Engl J Med.* 1999; 341: 1165-73.
- Molenaar JJ, Koster J, Zwijnenburg DA, van Sluis P, Valentijn LJ, van der Ploeg I, et al. Sequencing of neuroblastoma identifies chromothripsis and defects in neurogenesis genes. *Nature.* 2012; 483: 589-93.
 - 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.
 - Moreno L. ALK-targeted therapy for poor-prognosis childhood cancers. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 439-40.
 - Moreno L, Vaidya SJ, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Machin D, et al. Long-term follow-up of children with high-risk neuroblastoma: the ENSG5 trial experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2013; 60: 1135-40.
 - Mossé YP, Deyell RJ, Berthold F, Nagakawara A, Ambros PF, Monclair T, et al. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61: 627-35.
 - Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol.* 2013; 14: 472-80.
 - 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.
 - Park JR, Scott JR, Stewart CF, London WB, Naranjo A, Santana VM, et al. Pilot induction regimen incorporating pharmacokinetically guided topotecan for treatment of newly diagnosed high-risk neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 4351-7.
 - Pearson AD, Pinkerton CR, Lewis IJ, Imeson J, Ellershaw C, Machin D; European Neuroblastoma Study Group; Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncol.* 2008; 9: 247-56.
 - Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer.* 2003; 98: 2274-81.
 - Piqueras M, Navarro S, Cañete A, Castel V, Noguer R. Prognostic value of partial genetic instability in neuroblastoma with $\leq 50\%$ neuroblastic cell content. *Histopathology.* 2011; 59: 22-30.
 - Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF, Asgharzadeh S, Wei JS, Auclair D, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet.* 2013; 45: 279-84.
 - Schleiermacher G, Javanmardi N, Bernard V, Leroy Q, Cappo J, Rio Frio T, et al. Emergence of new ALK mutations at relapse of neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 2727-34.
 - Schleiermacher G, Mosseri V, London WB, Maris JM, Brodeur GM, Attiyeh E, et al. Segmental chromosomal alterations have prognostic impact in neuroblastoma: a report from the INRG project. *Br J Cancer.* 2012; 107: 1418-22.
 - Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer.* 1999; 86: 349-63.
 - Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 1999; 86: 364-72.
 - Simon T, Längler A, Berthold F, Klingebiel T, Hero B. Topotecan and etoposide in the treatment of relapsed high-risk neuroblastoma: results of a phase 2 trial. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2007; 29: 101-6.
 - Simon T, Längler A, Harnischmacher U, Frühwald MC, Jorch N, Claviez A, et al. Topotecan, cyclophosphamide, and etoposide (TCE) in the treatment of high-risk neuroblastoma. Results of a phase-II trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2007; 133: 653-61.
 - Vassal G, Giammarile F, Brooks M, Geoerger B, Couanet D, Michon J, et al. A phase II study of irinotecan in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a European cooperation of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatric (SFOP) and the United Kingdom Children Cancer Study Group (UKCCSG). *Eur J Cancer.* 2008; 44: 2453-60.
 - Veal GJ, Errington J, Rowbotham SE, Illingworth NA, Malik G, Cole M, et al. Adaptive dosing approaches to the individualization of 13-cis-retinoic acid (isotretinoin) treatment for children with high-risk neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2013; 19: 469-79.
 - Viprey VF, Gregory WM, Corrias MV, Tchirkov A, Swerts K, Vicha A, et al. Neuroblastoma mRNAs predict outcome in children with stage 4 neuroblastoma: a European HR-NBL1/SIOPEN study. *J Clin Oncol.* 2014; 32: 1074-83.
 - Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN. A systematic review of ¹³¹I-meta iodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 2014; 50: 801-15.
 - Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(5): CD006301.
 - Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1324-34.
 - Verdeguer A, Muñoz A, Cañete A, Pardo N, Martínez A, Donat J, et al. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma patients: A Report from the Spanish Working Party for BMT in children (GETMON). *Pediatr Hematol Oncol.* 2004; 21: 495-504.
 - Zwaan CM, Kearns P, Caron H, Verschuur A, Riccardi R, Boos J, et al. The role of the 'innovative therapies for children with cancer' (ITCC) European consortium. *Cancer Treat Rev.* 2010; 36: 328-34.