

Neuroblastoma en niños menores de 1 año

V. Castel Sánchez, C. Melero Moreno, P. García-Miguel García-Rosados, A. Navajas Gutiérrez, J.I. Ruiz Jiménez, S. Navarro Fos, J.C. Garín Valle, M. Galbe Sada

Resumen. *Objetivos:* Estudio prospectivo multicéntrico en niños afectados de neuroblastoma con edades comprendidas entre 0 y 12 meses.

Métodos: El diagnóstico se realizó por histología o elevación de catecolaminas + citología de médula ósea ± MIBG positiva. La extensión de la enfermedad se clasificó con arreglo al INSS. A partir de 1992 se realizaron la clasificación de Shimada, amplificación del N-myc, índice de DNA y P-glicoproteína en tejido tumoral. Se valoró el tipo de cirugía y las complicaciones. Los pacientes se trataron en relación con su estadio (protocolos N-I-87 y N-II-92). La S y la SLA se calcularon según el método actuarial.

Resultados: Entre octubre del 87 y junio del 92 se registraron 140 lactantes menores de 1 año afectados de neuroblastoma. Representan el 40% de todos los casos. La media de edad fue de 0,3 años y el 73% eran menores de 6 meses. El estadio más frecuente fue el I (35%), seguido por el 4-S (20%). La proporción de factores pronósticos desfavorables encontrados fue: LDH 21%, ENE 14%, Ferritina 18%, Shimada 7%, DNA 35%, NMA 3%, TrakA 23%, P-glicoproteína 19%. Se realizó cirugía en 133 enfermos, que fue completa en 94 y > 90% en otros 22. Se informaron complicaciones quirúrgicas en el 12% de intervenciones. Setenta y tres niños recibieron quimioterapia y 7 radioterapia. La S de toda la serie a los 5 años es del 91% y la SLA del 88%. La S por estadios es 1-97%, 2A-88%, 2B-100%, 3-84%, 4-56% y 4-S-100%.

Conclusiones: 1) La mayor parte de los casos de neuroblastoma en lactantes menores de 1 año se diagnostican en los primeros 6 meses de vida. 2) En este grupo de edad son más frecuentes los estadios 1 y 4-S. 3) Los factores biológicos desfavorables son mucho menos frecuentes que en los niños mayores de 1 año y se asocian con los estadios avanzados de la enfermedad (3 y 4). 4) El pronóstico es excelente, excepto en los estadios 4. Los casos en estadios 1 y 2 pueden ser tratados sólo con cirugía mientras que los 3 se benefician de una quimioterapia suave.

An Esp Pediatr 1997;47:584-590.

Palabras clave: Neuroblastoma; Lactantes; Niños menores de 1 año; Diagnóstico prenatal; Factores pronósticos; Tratamiento.

NEUROBLASTOMA IN CHILDREN LESS THAN 1 YEAR OF AGE

Abstract. *Objective:* Our objective was to carry out a prospective multicenter study of neuroblastoma patients diagnosed between 0 and 12 months of age.

Patients and methods: Diagnostic procedures included histology, catecholamine excretion, bone marrow cytology and MIBG-scan. Staging was evaluated according to the INSS classification. After 1992, Shimada criteria were used and also N-myc amplification, DNA index

Unidades de Oncología Pediátrica del Hospital Infantil La Fe de Valencia, 12 de Octubre de Madrid, La Paz de Madrid, Cruces de Vizcaya, Carlos Haya de Málaga y Central de Asturias. Departamentos de Anatomía Patológica Hospital Clínico de Valencia y Cirugía Pediátrica Hospital Virgen de la Arrixaca de Murcia.

Estudio Financiado con las becas FIS 89/0173 y FIS 94/1575.

Correspondencia: Dra. Victoria Castel. Unidad de Oncología Pediátrica. Hospital Infantil La Fe. Avda. Campanar 21. 46009 Valencia.

Recibido: Diciembre 1996

Aceptado: Mayo 1997

and P-glycoprotein determinations in tumoral tissue. The surgical technique employed and complications derived from it were also evaluated. The patients were treated according to stage with multicenter Spanish protocols N-I-87 and N-II-92. Overall survival and event free survival were calculated by actuarial methods.

Results: Between October 1987 and June 1992, a total of 140 infants less than one year of age were registered and diagnosed of neuroblastoma, representing 40% of all neuroblastoma cases. Median age was 0.3 years and 73% were less than 6 months of age at diagnosis. The most frequent stage was I (35%) followed by 4-S (20%). The frequency of unfavorable prognostic factors was the following: LDH (21%), NSE (14%), ferritin (18%), Shimada (7%), DNA (35%), NMA (3%), TrakA (23%), P-glycoprotein (19%). Surgery was performed in 133 children: total resection was reported in 94 and > 90% in another 22 cases. Complications attributed to surgery occurred in 12% of the cases. Chemotherapy was given in 73 cases and radiotherapy in 7. The five year total survival is 91% and the event free survival 88%. Survival by stages: Stage I = 91%, stage 2A = 88%, stage 2B = 100%, stage 3 = 84%, stage 4 = 56% and stage 4-S = 100%.

Conclusions: 1) The majority of neuroblastoma cases in infants less than one year old are diagnosed before six months of age. 2) For this age group stages 1 and 4-S are the most frequently observed. 3) Unfavorable biological factors are less frequent than for children over one year of age and are associated with disseminated disease (advanced stage). 4) The outcome is excellent, except for stage 4 patients. The cases in stage 1 and 2 may be treated by surgery alone. Chemotherapy may be of benefit for stage 3 patients.

Key words: Neuroblastoma. Infants. Children less than 1 year old. Prenatal diagnosis. Prognostic factors. Treatment.

Introducción

El neuroblastoma es uno de los tumores pediátricos en el que la edad es uno de los factores pronósticos más importantes. Al contrario que en otras neoplasias, los lactantes más jóvenes, menores de 1 año son los que tienen mejor pronóstico, independientemente de la extensión de la enfermedad^(1,2). Existe además un estadio "especial", el 4-S típico de esta edad que a pesar de presentar metástasis tiene un excelente pronóstico y en el que se dan altas tasas de regresión espontánea^(3,4).

La mejoría en el pronóstico del neuroblastoma observada en los últimos años se debe, sobre todo, al grupo de menor edad⁽⁵⁾. En éste se ha producido recientemente una "desescalada" terapéutica, disminuyendo la mortalidad por complicaciones quirúrgicas y médicas, y las secuelas a largo plazo.

Presentamos los datos clínicos iniciales, terapéutica y evolución de una serie de neuroblastomas en niños menores de 1 año estudiados prospectivamente por el grupo español de neuroblastoma de la S.E.O.P.

Tabla I Terapéutica utilizada en lactantes < 1 año con neuroblastoma en función del estadio

Estadio 1	Cirugía
Estadio 2	Cirugía, quimioterapia tipo CAD ⁽¹²⁾
Estadio 3	Biopsia, quimioterapia tipo CAD + CDDP-VM/26, Cirugía, quimioterapia de mantenimiento hasta junio 1992, a partir de esa fecha no más tratamiento ⁽¹³⁾
Estadio 4	Quimioterapia de inducción ⁽¹⁴⁾ , cirugía, tratamiento de mantenimiento.
Estadio 4-S	Formas de presentación aguda, quimioterapia con CAD y/o radioterapia hepática. Formas de presentación estable, quimioterapia con CAD ± cirugía A partir de junio 1992 (N-II-92), cirugía, si N-myc no amplificado → observación

CAD - Ciclofosfamida - Adriamicina
CDDP - Cisplatino - VM/26 - Tenipósido

Material y métodos

Niños entre 0 y 15 años diagnosticados de neuroblastoma fueron admitidos en 2 estudios consecutivos en el período octubre del 1987 a mayo de 1996.

El estudio inicial consistió en ecografía y TAC a los que se añadió RNM, cuando hubo indicación. Para evaluar las metástasis óseas se utilizó I¹²³/I¹³¹-MIBG o gammagrafía ósea con Tc-99. La médula ósea se estudió con 1-2 punciones aspirativas en el primer período (87-92) y con aspirados y biopsias bilaterales a partir de junio de 1992.

Se midieron los metabolitos de las catecolaminas en orina y en suero la enolasa neuronal específica (ENE), LDH y ferritina. El diagnóstico se basó en la histología del tumor o metástasis o en la existencia de catecolaminas elevadas más infiltración de médula ósea compatible con neuroblastoma y/o MIBG positiva.

La extensión de la enfermedad se ha clasificado con arreglo al INSS⁽⁶⁾, desde junio de 1990 prospectivamente y en los casos previos de forma retrospectiva.

A partir de junio de 1992 (protocolo N-II-92) se obtuvieron muestras de tejido tumoral en los cuales se estudiaron de forma centralizada los siguientes factores pronósticos: clasificación de Shimada⁽⁷⁾, amplificación del N-myc⁽⁸⁾, ploidía⁽⁹⁾, P-Glicoproteína⁽¹⁰⁾, trkA⁽¹¹⁾.

Los enfermos menores de 1 año fueron tratados con protocolos terapéuticos diferentes de los de mayor edad y que se encuentran resumidos en la tabla I.

La cirugía intentó extirpar el tumor en todos los casos posibles, sin que ello supusiera la lesión o resección de órganos vitales. El resultado se definió como extirpación completa, mayor del 90%, entre el 50 y 90% y biopsia. Se registraron las complicaciones postquirúrgicas.

La respuesta al tratamiento en los estadios avanzados se valoró con arreglo a los criterios del INRC⁽¹⁵⁾. La toxicidad de la quimioterapia se valoró con arreglo a los criterios de la OMS.

Tabla II Neuroblastoma. Niños menores de 1 año. Localización del tumor primitivo en 140 pacientes. 14 de ellos con tumores múltiples. Localización.

	Nº casos	%
Cervical	5	3
Mediastino	27	17
Abdominal	107	69
Suprarrenal	72	
Paravertebral	35	
Pélvico	9	6
Otros	4	3
?	3	2

Los datos iniciales y evolutivos se registraron de forma centralizada, continuándose el seguimiento hasta la actualidad.

En el aspecto evolutivo los pacientes se han considerado como vivos libres de enfermedad (VLE), vivos con tumor (VCT) o fallecidos.

Estudio estadístico

La supervivencia (S) se valoró como el tiempo desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o última revisión. La supervivencia libre de acontecimientos (SLA) se calculó desde la fecha de registro en el estudio hasta la recaída de cualquier tipo, el fallecimiento por cualquier causa o último contacto.

Las curvas de S y SLA se calcularon siguiendo el método de Kaplan y Meier⁽¹⁶⁾. La significación estadística para la diferencia entre curvas, se estudió mediante la prueba de log-rank⁽¹⁷⁾. La comparación entre medias se realizó según el estudio de varianza (Anova). La comparación entre variables numéricas se hizo con el Fisher exact test. Para ambas pruebas se utilizó el paquete estadístico INSTAT.

Resultados

En el período octubre 1987-junio 1996, se han registrado 346 casos de neuroblastoma procedentes de 23 hospitales españoles. Ciento cuarenta eran lactantes menores de 1 año al diagnóstico, suponiendo el 40% de todos los casos. Otros 7 lactantes fueron excluidos por cambios de terapéutica (3 casos), error en estadiaje (3 casos), falta de datos básicos (1 caso). La media de edad fue de 0,3 años y 102 pacientes (73%) eran menores de 6 meses. En 3 casos el diagnóstico fue prenatal. Setenta y cuatro eran hombres y 66 mujeres con una relación entre ambos sexos de 1.1. Sesenta y un pacientes se registraron en el estudio N-I-87 (octubre 1987-mayo 1992) y 79 en el estudio N-II-92 (junio 1992-junio 1996).

La localización más frecuente fue la abdominal, en 97 casos seguida por el mediastino (Tabla II). En 14 niños el tumor tenía más de 1 localización primitiva y en 3 casos no se pudo detectar ésta.

El estadio más frecuente fue el I con 49 casos seguido por el 4-S con 27 (Tabla III).

Tabla III Neuroblastoma < 1 año. Distribución por estadio INSS

Estadio	Nº casos	%
1	49	35
2A	8	6
2B	16	11
3	20	14
4	20	14
4-S	27	20
Total	140	100

Tabla IV Neuroblastoma < 1 año. Metástasis en 20 enfermos estadio 4 y 27 en estadio 4-S.

Tipo de metástasis	Estadio 4 Nº casos (%)	Estadio 4-S Nº casos (%)
Oseas	9 (45)	-
Médula osea	6 (30)	6 (22)
Hígado	6 (30)	25 (93)
Ganglios	4 (20)	1 (4)
Subcutáneas	6 (30)	5 (18)
Otras	2 (10)	2 (7)

El diagnóstico inicial se realizó por extirpación del tumor en 102 casos, por biopsia en 17 (11 biopsias quirúrgicas y 6 punciones con aguja gruesa) y por datos clínicos más infiltración de la médula ósea ± MIBG en los 21 restantes.

Las metástasis más frecuentes en los estadios 4 fueron las óseas, mientras que en los 4-S fueron las hepáticas (Tabla IV).

Disponemos de datos biológicos en los 79 enfermos estudiados a partir de junio de 1992. La LDH fue superior a 1.000 U/l en 15 enfermos, la ENE fue > 100 µg/ml en 10 y la ferritina estuvo por encima de los valores normales para la edad en 13 enfermos (Tabla V).

La histología fue neuroblastoma en 127 casos y ganglioneuroblastoma en 7. En 6 casos no se dispuso de histología del tumor primitivo porque desapareció tras quimioterapia de inducción (2 casos) o por fallecimiento rápido por progresión de la enfermedad (4 casos).

La clasificación de Shimada fue desfavorable en 4 de los enfermos estudiados, el índice de DNA fue diploide/tetraploide en 15, el N-myc estaba amplificado en 2 casos y el trkA fue negativo en 8 (Tabla V).

Tres pacientes están todavía en tratamiento de acuerdo con su estadio (Tablas I y VI).

En 94 enfermos se consiguió la resección completa del tumor primitivo, en 22 fue superior al 90%, en 3 fue parcial entre el 50 y el 90% y en 6 quedó más del 50% del tumor. Se registraron 11 complicaciones quirúrgicas lo cual supone un 12,3%; se trata de 2 síndromes de Bernard-Horner, 3 sangrados, 1 nefrectomía sin

Tabla V Neuroblastoma en < 1 año. Factores Pronósticos (Protocolo N-II-92)

	Nº casos	%
<i>Factores séricos</i>		
LDH > 1.000 U/l	15/71	21
ENE > 40 µg/ml	24/70	34
> 100 µg/ml	10/70	14
Ferritina > 340 µg/l	13/71	18
<i>Factores tisulares</i>		
Shimada desfavorable	4/60	7
DNA diploide	15/43	35
NMA > 10 copias	2/58	3
TrakA 0	8/34	23
P-glicoproteína +	8/43	19
<i>ENE = Enolasa Neuronal Específica. NMA = N-myc Amplificado TraK A 0 = TraK A negativo</i>		

Tabla VI Neuroblastoma en < 1 año. Evolución de los pacientes en función del estadio

Estadio	Nº	VLE	VCT	Recaídas	Fallecidos
1	49	48	-	1 (local 9 m)	1 (19 m/PE)
2A	8	7	-	1 (local 2 sem)	1 (3 m/PE+sepsis)
2B	16	16	-	-	-
3	20	15	2 (1 en trat.)	1 (2 m metás. hepáticas)	3 (1,2,8 m/1 compli. quirúr., 2 PE)
4	20	9	3 (2 en trat.)	5	8 (0,1,8,10,19 m/PE)
4-S	27	21	6	1 (4a 6m)	-
<i>VLE = Vivo libre enfermedad. VCT = Vivo con tumor. Recaídas = Recaídas locales o metástasis en la evolución. PE = Progresión de enfermedad como causa de muerte.</i>					

riñón afecto, 1 insuficiencia renal aguda, 1 obstrucción intestinal, 1 sepsis, 1 hemoperitoneo y una parada cardíaca intraoperatoria.

Setenta y tres pacientes han recibido quimioterapia y 7 radioterapia, en 4 casos en el hígado y en 3 en tumor residual tras cirugía y quimioterapia.

El seguimiento oscila entre 1 y 111 meses, con una media de 45 meses.

La S de todos los pacientes a los 5 años es del 91% (DE 0,04) y la SLA del 88% (DE 0,04) (Fig. 1).

La evolución en función del estadio se refleja en la tabla VI. La S a los 5 años es del 97% (DE 0,04) para el estadio 1, 88% (DE 0,21) para el 2A, 100% (DE 0) para el 2B, 84% (DE 0,10) estadio 3, 56% (DE 0,18) estadio 4 y 100% (DE 0) en el 4-S (Fig. 2).

Han fallecido 13 enfermos, 1 por complicaciones quirúrgicas y el resto por progresión de su enfermedad entre los 0 y 19 meses de evolución. Un paciente diagnosticado en estadio 4-S

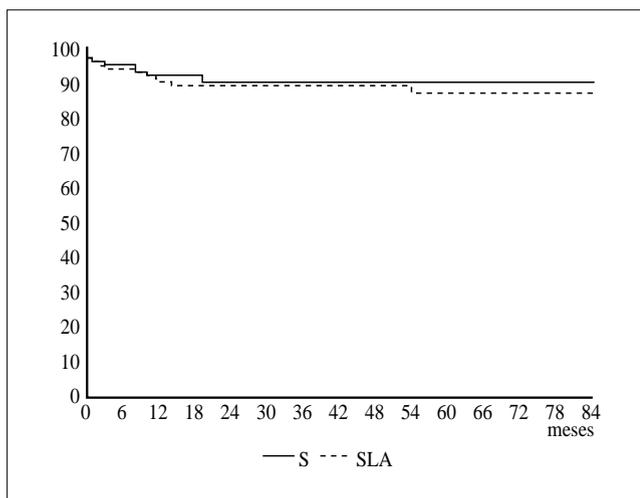


Figura 1. Supervivencia (S) y supervivencia libre de acontecimientos (SLA) en 140 neuroblastomas < 1 año.

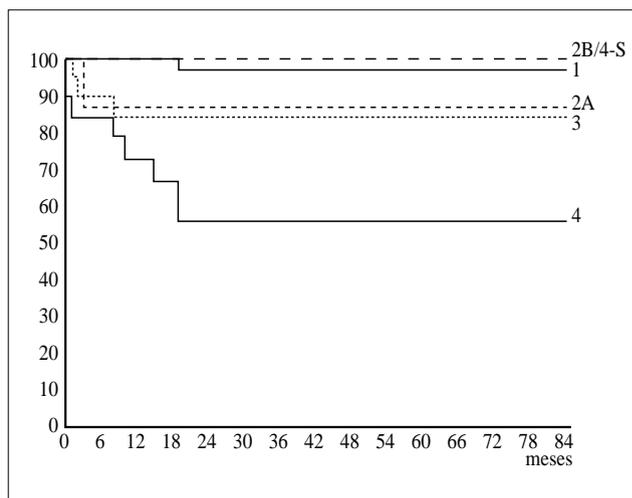


Figura 2. Supervivencia en niños menores de 1 año afectados de neuroblastoma según estadio.

ha recaído con aparición de nuevas metástasis a los 4 años 6 meses del diagnóstico (Tabla VI).

Discusión

El neuroblastoma es el 3^{er} tumor en frecuencia dentro de los cánceres pediátricos y el más frecuente en niños menores de 1 año⁽¹⁸⁾. La proporción de pacientes de este grupo de edad ha aumentado progresivamente en nuestra serie desde el 35% del total de casos en el período 1987-1992⁽¹²⁾ hasta el 48% actual⁽¹⁹⁾. Este mismo hecho se ha observado en países donde se practica el screening neonatal para el neuroblastoma⁽²⁰⁾ y ha hecho pensar en la posibilidad de un “sobrediagnóstico”. Es decir, que posiblemente con el screening a los 6 meses de vida se detectan casos de neuroblastomas asintomáticos que en su mayoría podrían regresar espontáneamente. Por esta posibilidad algunos de los países que lo practican recomiendan retrasar el screening al año de vida^(20,21).

En España, sin embargo, no existe ningún programa nacional o regional de screening de neuroblastoma por lo que ésta no puede ser la explicación del aumento de diagnósticos en menores de 1 año. El número de hospitales colaboradores ha variado muy poco a lo largo de los años de estudio y el número de casos mayores de 1 año se ha mantenido casi estable (24,16 casos/año período 1987-1992 y 22,75 casos/año en período 1992/1996).

Una posible explicación es el aumento de incidencia descrito en otros países europeos⁽²²⁻²⁵⁾ aunque entonces cabría esperar un aumento en todas las edades.

En 3 niños se realizó el diagnóstico prenatal mediante ecografía fetal. Los 3 pacientes estaban asintomáticos al diagnóstico y presentaron tumores quísticos con factores pronósticos y evolución favorable. Desde que se ha generalizado el uso de la ecografía obstétrica se han ido descubriendo casos de neuroblastoma prenatal⁽²⁶⁻²⁸⁾. La mayor parte de los casos presentan características favorables y algunos de ellos se presentan en la ecografía como lesiones quísticas⁽²⁹⁻³¹⁾ al igual que nuestros pacientes.

Además de la edad y el estadio, otra serie de factores séricos y tisulares tienen importancia pronóstica en el neuroblastoma, aunque su significación real en los niños menores de 1 año es menos conocida⁽³²⁻³⁵⁾. La LDH elevada se asocia con mayores masas tumorales y turnover rápido de la neoplasia, en nuestra serie era superior a 1.000 U/l en el 21% de los casos. Las recaídas y fallecimientos se asociaron significativamente con la elevación de LDH ($p = 0,0009$), lo mismo que de la enolasa ($p = 0,0092$), mientras que al contrario que en otros autores la ferritina no alcanzó significación estadística⁽³⁶⁾.

Los 2 casos de N-myc amplificado se dieron en enfermos en estadio 4. También el Shimada desfavorable, el índice de DNA diploide y el trakA negativo aunque poco frecuentes (Tabla V) fueron más frecuentes en estadio 4. En contra de lo publicado en otras series^(9-11,37-41) ninguno de estos factores se asoció de forma significativa con una evolución desfavorable de la enfermedad, quizá porque los grupos son muy pequeños.

La S global de la serie es del 91%, similar a otras series publicadas en lactantes^(39,5). Los resultados han sido igualmente buenos en todos los estadios, a excepción del 4 con sólo un 56% de S actuarial. Dados estos buenos resultados, la tendencia terapéutica en los últimos años ha sido a disminuir la intensidad de la quimioterapia o suprimirla. Sesenta y siete de nuestros enfermos fueron tratados sólo con cirugía, se trata de 49 estadios 1, 8 estadios 2, 1 estadio 3 y 9 estadios 4-S. A excepción de los estadios 1 en todos los demás quedó tumor residual tras la cirugía que ha regresado espontáneamente o permanece estable durante años. El tratamiento exclusivamente quirúrgico es ya clásico en el neuroblastoma estadio 1 con excelentes resultados^(42,43). Más recientemente se ha planteado la posibilidad de extender esa actitud terapéutica a los estadios 2, mediante la realización de un ensayo colaborativo europeo⁽⁴⁴⁾.

La adopción del INSS como sistema de estadiaje y esta tendencia a tratar ciertos enfermos sólo con cirugía, podrían conducir, al menos teóricamente, a un aumento del riesgo quirúrgico.

co y del número de complicaciones. No ha sido así en nuestra serie, donde la frecuencia de complicaciones, del 12,3% compara muy favorablemente con otras series publicadas⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾ y sólo ha existido 1 caso de mortalidad operatoria. La presencia de ganglios afectos en la vecindad del tumor se ha considerado como un signo de peor pronóstico (estadio C del POG, estadio 2B o 3 del INSS)^(48,49). Sin embargo, Castleberry publicó un 93% de S en 44 lactantes con neuroblastoma estadio C tras cirugía y quimioterapia suave⁽⁵⁰⁾. Estos resultados concuerdan con los de nuestra serie con una S del 100% en 16 lactantes afectos de neuroblastoma estadio 2B y 84% en 20 estadios 3.

Los lactantes en estadio 3 fueron tratados inicialmente en nuestro protocolo en el período 1987-1992 mediante quimioterapia de inducción, cirugía y quimioterapia de mantenimiento. El excelente resultado obtenido, con una S del 93% a los 5 años⁽⁵¹⁾, nos hizo replantearnos la intensidad terapéutica y suprimir el tratamiento de mantenimiento. Aunque el número de enfermos tratados en la 2ª época (protocolo N-II-92) es pequeño y el seguimiento aún corto (x 24 meses), los resultados son similares a los del primer grupo.

Los lactantes en estadio 4 son los que tienen peor pronóstico con una S del 56% aunque esta es sensiblemente superior a la de los niños mayores de esta edad. Aquellos enfermos que se presentan con un cuadro parecido al 4-S, con ausencia de metástasis óseas o masivas en médula ósea tienen mejor pronóstico. Sin embargo, los lactantes con claras lesiones óseas, o N-myc amplificado tienen un pronóstico muy similar a los mayores de esa edad^(52,53).

Los niños en estadio 4-S han mantenido un pronóstico excelente en nuestra serie. Una pequeña proporción se presenta de forma aguda creando serios problemas respiratorios o de funcionalidad hepática, no está claro qué terapéutica es más eficaz en este grupo de enfermos. Para el resto de casos se ha sugerido que la extirpación del tumor primitivo sería la terapéutica más adecuada permitiendo además el estudio de los factores pronósticos en tejido tumoral⁽⁵⁴⁾. Guglielmi por el contrario en una serie de 97 neuroblastomas 4-S no encuentra diferencia en la S de los que fueron tratados con cirugía o no, proponiendo que se deje involucionar espontáneamente el tumor primitivo lo mismo que ya se hace en muchos casos con las metástasis⁽⁵⁵⁾. En nuestra serie 24 casos fueron tratados con cirugía, que fue el único tratamiento en 9 mientras que el resto recibieron quimioterapia suave y/o radioterapia hepática, siendo la evolución favorable en todos los casos, excepto en 1 que ha recidivado con metástasis hepáticas, óseas y médula ósea a los 54 meses del diagnóstico.

El estudio de los factores pronósticos en tejido tumoral, puede realizarse tanto en biopsias quirúrgicas como en material obtenido con aguja fina o gruesa guiada por Rx. Algunas de las técnicas utilizadas en laboratorio han ido variando, para permitir el estudio fiable en pequeñas muestras de tejido sin necesidad de recurrir a la cirugía^(56,57).

Existen contactos científicos entre grupos cooperativos de diferentes países europeos con la intención de elaborar un pro-

toloco conjunto para el diagnóstico y tratamiento de los niños menores de 1 año afectos de neuroblastoma. Es de esperar que en un futuro próximo tras un estudio minucioso de factores pronósticos una buena parte de los lactantes con este tumor sean vigilados sin recibir ningún tratamiento esperando a que se produzca la regresión espontánea.

Centros participantes/Investigador principal

- H. Vall d'Hebron (Barcelona)/Dr. J. Sánchez de Toledo.
- H. Sta. Creu i Sant Pau (Barcelona)/Dr. J. Cubells.
- H. Sant Joan de Déu (Barcelona)/Dr. Illa, Dr. Vela.
- H. Regional de Málaga (Málaga)/Dr. J.C. Garín.
- H. Infantil La Paz (Madrid)/Dra. P. García-Miguel.
- H. Gregorio Marañón (Madrid)/Dra. M.A. Cantalejo.
- H. 12 de Octubre (Madrid)/Dra. C. Melero.
- H. del Niño Jesús (Madrid)/Dra. T. Contra.
- H. Virgen de la Arrixaca (Murcia)/Dr. J.I. Ruiz-Jiménez.
- H. Virgen del Camino (Pamplona)/Dr. J. Molina.
- H. Central de Asturias (Oviedo)/Dra. M.J. Antuña, Dra. M. Galbe.
- H. Clínico Univ. de Canarias (Tenerife)/Dr. J. Rodríguez.
- H. de Cruces (Baracaldo)/Dra. A. Navajas.
- H. Miguel Servet (Zaragoza)/Dra. C. Calvo.
- H. Infantil La Fe (Valencia)/Dra. V. Castel.
- H. Clínico Univ. (Valencia)/Dr. J. Donat.
- H. Xeral (Vigo)/Dra. C. Soler, Dra. Aymerich.
- H. General (Albacete)/Dr. Gonsálvez.
- H. San Juan (Alicante)/Dr. R. González.
- H. Torrecárdenas (Almería)/Dr. J. López.
- H. Marqués de Valdecilla (Santander)/Dra. M.J. Lozano.
- H. Nen Jesus (Sabadell)/Dra. R.M. Badía.
- H. Son Dureta (Baleares)/Dra. B. Rituerto.

Bibliografía

- 1 Wilson MK, Draper GJ. Neuroblastoma, its natural history and prognosis: a study of 487 cases. *Br Med J* 1974; **3**:301-307.
- 2 Jereb B, Bretsky SS, Vogel R, Helson L. Age and prognosis in neuroblastoma. Review of 112 patients younger than 2 years. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1984; **6**:233-243.
- 3 Evans AE, Baum E, Chard R. Do infants with stage IV-S neuroblastoma need treatment? *Arch Dis Child* 1981; **56**:271-4.
- 4 Nickerson HJ, Nesbit ME, Grosfeld JL, Baehner RL, Sather H, Hammond D. Comparison of stage IV and IV-S in neuroblastoma in the first year of life. *Med Pediatr Oncol* 1995; **13**:261-268.
- 5 Bowman LC, Hancock ML, Santana VM, Hayes FA, Kun L, Parham DM, Furman DM, Rao BN, Green AA, Crist WM. Impact of Intensified Therapy on Clinical Outcome in Infants and Children with Neuroblastoma: The St Jude Children's Research Hospital Experience, 1962 to 1988. *J Clin Oncol* 1991; **9**:1599-1608.
- 6 Brodeur GM, Seeger RC, Barret A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Freeman AI, Haase G, Hartmann O, Hayes FA, Helson L, Kemshead J, Lampert F, Ninane J, Ohkawa H, Philip T, Pinkerton CR, Pritchard J, Sawada T, Siegel S, Smith EI, Tsuchida Y, Voute PA. International Criteria for Diagnosis, Staging, and Response to Treatment in patients with Neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; **6**:1874-1881.

- 7 Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984; **73**:405-416.
- 8 Brodeur GM, Seeger RC, Schawab M, Varmus HE, Bishop JP. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stages. *Science* 1984; **224**:1121-4.
- 9 Gansler T, Chatten J, Varello M, Bunin GR, Atkinson B. Flow Cytometric DNA Analysis of Neuroblastoma. Correlation with Histology and Clinical Outcome. *Cancer* 1986; **58**:2453- 2458.
- 10 Chan ESL, Haddad G, Thorner PS, DeBoer G, Ping Lin Y, Ondrusek N, Yeger H, Ling V. P-Glycoprotein expression as a predictor of the outcome of therapy for neuroblastoma. *N Engl J Med* 1991; **325**:1608-1614.
- 11 Tanaka T, Hiyama E, Sugimoto T, Sawada T, Tanabe M, Ida N. trk A Gene Expression in Neuroblastoma. The Clinical significance of an Immunohistochemical Study. *Cancer* 1995; **76**:1086-1095.
- 12 Castel V, Badal MD, Bezanilla JL, Herrero A, Llombart A, Ruíz JI, Sánchez de Toledo J. Neuroblastoma. Resultados del Protocolo N-I-87. *An Esp Pediatr* 1993; **38**:471-476.
- 13 Castel V, García-Miguel P, Melero C, Navajas A, Navarro S, Molina J, Badal MD, Ruíz-Jiménez JI. The treatment of advanced neuroblastoma. Results of the Spanish Neuroblastoma Study Group (SNSG) Studies. *Eur J Cancer* 1995; **31A**:642-645.
- 14 Castel V, Sánchez de Toledo J, Bezanilla JL, Badal MD. Neuroblastoma avanzado. Tratamiento de inducción (protocolo multicéntrico N-I-87). *Oncología* 1990; **14**:398- 405.
- 15 Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NLT, Castel V, Castleberry RP, De Bernardi B, Evans AE, Favrot M, Hedborg F, Kaneko M, Kemshead J, Lampert F, Lee REJ, Look T, Pearson ADJ, Philip T, Roald B, Sawada T, Seeger RC, Tsuchida Y, Voute PA. Revisions of the International Criteria for Neuroblastoma Diagnosis, Staging, and Response to Treatment. *J Clin Oncol* 1993; **11**:1466-1477.
- 16 Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc* 1958; **53**:457- 481.
- 17 Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep* 1966; **50**:163-170.
- 18 - Young JJJ, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975; **86**:254-258.
- 19 - Castel V, Cañete A, García-Miguel P, Melero C, Navajas A, Badía RM. Change in age and stage distribution of neuroblastoma patients in Spain. Localized Neuroblastoma Diagnosis-Treatment-Biology and 4th International Symposium on Neuroblastoma Screening Stuttgart 1995; Libro de abstractos pag 25.
- 20 Esteve J, Parker L, Hermann F, Duffy S, Frappaz D, Lasser C, Hill C, Sancho-Garnier H, Michaelis J, Philip T. Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible?. *Br J Cancer* 1995; **71**:1129-1131.
- 21 Takeuchi LA, Hachitanda Y, Woods WG, Tuchman M, Lemieux B, Brisson L, Berstein M, Brossard J, Leclerc JM, Byrne TD, Triche TJ. Screening for Neuroblastoma in North America. Preliminary Results of a Pathology Review from the Quebec Project. *Cancer* 1995; **76**:2363-2371.
- 22 Stiller CA, Parkin DM. International Variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer* 1992; **52**:538- 543.
- 23 Stiller CA. Trends in neuroblastoma in Great Britain: incidence and mortality. 1971-1990. *Eur J Cancer* 1993; **29A**:1008-1012.
- 24 Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. *Cancer Surv* 1994; **19-20**:493-517.
- 25 Blair V, Birch JM: Patterns and temporal trends in the incidence of malignant disease in children: II. Solid tumours of childhood. *Eur J Cancer* 1994; **30A**:1498- 1511.
- 26 Ho PT, Estroff JA, Kozakewich H, Shamberger RC, Lillehei CW, Grier HE. Prenatal detection of neuroblastoma: a ten- year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993; **92**:358-364.
- 27 Jennings RW, LaQuaglia MP, Leong K, Hendren WH, Adzick NS. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg* 1993; **28**:1168-1174.
- 28 Hosoda Y, Miyano T, Kimura K, Oya T, Ishimoto K, Tanno M, Takeuchi H. Characteristics and management of patients with fetal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:623- 625.
- 29 Saylor RL 3rd, Cohn SL, Morgan ER, Brodeur GM. Prenatal detection of neuroblastoma by fetal ultrasonography. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; **16**:356-360.
- 30 Martínez-Mora J, Castellvi A, Coroleu W, Isnard R, Javier G, López P, Monserrat E, Natal A, Ojanguren I, Orazabal A. Cystic adrenal neuroblastoma: prenatal diagnosis by ultrasonography. *Med Pediatr Oncol* 1995; **24**:109-115.
- 31 Richards ML, Gundersen AE, Williams MS. Cystic neuroblastoma in infancy. *J Pediatr Surg* 1995; **30**:1354-1357.
- 32 Murakami T, Ohmori H, Katoh T, Nakamura H, Tsuda T, Shan RC, Akiya A. Differences of L-myc polymorphic patterns of neuroblastoma in patients under 1 year versus older ages: a preliminary report. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:1442- 1446.
- 33 Kemshead JT, Patel K, Phimister B. Neuroblastoma in the very young child: biological considerations. *Br J Cancer* 1992; Suppl **18**:102-105.
- 34 Grosfeld JL, Rescolda FJ, West KW, Goldman J. Neuroblastoma in the first year of life: clinical and biologic factors. *Semin Pediatr Surg* 1993; **2**:37-46.
- 35 Berthold F, Engelhardt-Fahrner U, Schneider A, Schumacher R, Zieschang J. Age dependence and prognostic impact of Neuron Specific Enolase (NSE) in children with neuroblastoma. *In vivo* 1991; **5**:245-248.
- 36 Hann HL, Evans AE, Siegel SE y cols. Prognostic importance of serum ferritin in patients with stages III and IV neuroblastoma. The Childrens Cancer Study Group experience. *Cancer Res* 1985; **45**:2843-2848.
- 37 Berthold F, Harms D, Lampert F et al. Risk factors in neuroblastoma of infants. *Contrib Oncol* 1990; **41**:101-117.
- 38 Berthold F, Kassenbhrer R, Zieschang J. Multivariate evaluation of prognostic factors in localized neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; **16**:107- 115.
- 39 Evans AE, D'Angio GJ, Propert K et al. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987; **59**:1853-1859.
- 40 Sansone R, Strigini P, Badiali M, Dominici C, Fontana V, Iolascon A, De Bernardi B, Tonini GP. Age-Dependent prognostic significance of N-myc Amplification in neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; **54**:253-257.
- 41 Nakagawara A, Arima-Nakagawara M, Scavarda NJ, Azar CG, Cantor AB, Brodeur GM. Association between high levels of expression of the trk gene and favourable outcome in human neuroblastoma. *N Engl J Med* 1993; **328**:847-854.
- 42 Kushner BH, Cheung Nai-Kong VC, LaQuaglia MP, Ambros PF, Ambros IM, Bonilla MA, Gerald WL, Ladanyi M, Gildert F, Rosenfield NS, Yeh SDJ. Survival from Locally Invasive or Widespread Neuroblastoma without Cytotoxic Therapy. *J Clin Oncol* 1996; **14**:373-381.

- 43 Kushner BH, Cheung NV, LaQuaglia MP, Ambros PF, Ambros IM, Bonilla MA, Ladanyi M, Gerald WL. International Neuroblastoma System Stage 1 Neuroblastoma: A Prospective Study and Literature Review. *J Clin Oncol* 1996; **14**:2174-2180.
- 44 Michon J, De Bernardi B, Ambros P, Rubie H, Landenstein R, Castel V, De Rycke Y, Foot A, Nanadov-Beck M, Mosseri V, Roald B, Ambros I, De Kraker J, Delattre O, Tonini GP, Gross N, Lunec J. Surgery only for INSS stage 2 neuroblastoma: Progress report from the Localized Neuroblastoma European Study Group (LNESE). *Med and Ped Oncol* 1996; **27**:220.
- 45 Hasse GM, Atkinson JB, Stram DO et al. Surgical management and outcome of locoregional neuroblastoma. Comparison of the Childrens Cancer Group and the International staging systems. *J Pediatr Surg* 1995; **30**:289-295.
- 46 Hasse GM, Wong KY, deLorimier AA et al. Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; **24**:194-200.
- 47 Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: A report from the Study Group of Japan. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:616- 622.
- 48 Ninane J, Pritchard J, Morris Jones PH et al. Stage II neuroblastoma. Adverse prognostic significance of lymph node involvement. *Arch Dis Child* 1982; **57**:438-442.
- 49 Rosen EM, Cassady JR, Kretschmar C et al. Influence of local-regional lymph node metastases on prognosis in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1984; **12**:260-263.
- 50 Castleberry RP, Shuster JJ, Altschuler G, Smith EI, Nitschke R, Winick N, McWilliams N, Joshi V, Hayes FA. Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastases have a favourable outlook after limited postoperative chemotherapy: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1992, **10**:1299-1304.
- 51 Castel V, Badal MD, Bezanilla JL et al. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: A report from the Neuroblastoma Group of the Spanish Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Oncol* 1995; **24**:29-35.
- 52 DeCou JM, Bowman LC, Rao BN, Santana VM, Furman WL, Luo X, Lobe TE, Kumar M. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 1995; **30**:937-941.
- 53 Paul SR, Tarbell NJ, Korf B, Kretschmar CS, Lavalley B. Stage IV neuroblastoma in infants. *Cancer* 1991; **67**:1493-1497.
- 54 Martinez DA, King DR, Ginn-Pease ME, Haase GM, Wiener ES. Resection of the primary tumor is appropriate for children with stage IV-S neuroblastoma: an analysis of 37 patients. *J Pediatr Surg* 1992; **27**:1016-1020.
- 55 Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A, Federici S, Boglino C, Siracusa F, Leggio A, Cozzi F, Cecchetto G, Musi L, Bardini T, Fagnani AM, Bartoli GC, Pampaloni A, Rogers D, Conte M, Milanaccio C, Bruzzi P. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: Does it affect the clinical course?. *J Clin Oncol* 1996; **14**:1537-1544.
- 56 Taylor CP, McGuckin AG, Bown NP, Reid MM, Malcom AJ, Pearson AD. Rapid detection of prognostic genetic factors in neuroblastoma using fluorescence in situ hybridisation on tumor imprints and bone marrow smears. United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Br J Cancer* 1994; **69**:445-451.
- 57 Hedborg F, Lindgren PG, Johansson I, Kogner P, Samuelsson BO, Bekassy AN, Olsen L, Kreuger A, Pohlman S. N-myc gene amplification in neuroblastoma: a clinical approach using ultrasound guided cutting needle biopsies collected at diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1992; **20**:292-300.