

Trabajo Fin de grado

Estado actual de los tratamientos del neuroblastoma

The current status of neuroblastoma treatment
approaches

Autora:

Elena Cirac Amorós

Director:

Ignacio Ochoa Garrido

Departamento de Anatomía e Histología Humanas

Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

Curso 2023-2024



ÍNDICE

Índice.....	2
1.- Abreviaturas.....	3
2.- Resumen y palabras clave.....	4
3.- Abstract and key words.....	5
4.- Material y métodos.....	6
5.- Introducción.....	7
6.- Fundamentos del neuroblastoma.....	8
7.- Presentación clínica.....	10
8.- Diagnóstico.....	12
9.- Clasificación y estadificación.....	16
10.- Tratamiento.....	19
11.- Conclusiones.....	33
12.- Bibliografía.....	34

Índice de tablas

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.....	6
Tabla 2. Categorías morfológicas y subtipos según la clasificación desarrollada por Internacional Neuroblastic Pathologic Comittee.....	13
Tabla 3. Grupos pronósticos de los tumores nodulares y neuroblastomas convencionales.....	14
Tabla 4. Estadios del neuroblastoma según el INRGSS.....	18
Tabla 5. Grupos de riesgo según el INRGSS.....	18

Índice de figuras

Figura 1. Resumen de la presentación clínica del neuroblastoma.....	11
Figura 2. Ilustración esquemática de la maduración tumoral adecuada para la edad.....	14
Figura 3: Diagnóstico por imagen del neuroblastoma.....	15
Figura 4. Secuencia de pruebas en protocolo de observación expectante en recién nacidos con masas adrenales pequeñas.....	19
Figura 5. Resumen del esquema de tratamiento del neuroblastoma de bajo riesgo.....	21
Figura 6. Resumen del esquema de tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio.....	22
Figura 7. Resumen del esquema de tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo.....	26

1.- ABREVIATURAS

ALK: receptor tirosina quinasa del linfoma anaplásico	LDH: lactato deshidrogenasa
BAG: biopsia con aguja gruesa	MIBG: meta-yodo-bencil-guanidina
BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro	MKI: mitosis karyorrhexis index (en español: índice de mitosis y cariorexis)
Bu-Mel: busulfán y melphalan	NB: neuroblastoma
CAR: receptores de antígenos quiméricos	NGF: factor de crecimiento nervioso
Cél.: células	NMA: amplificación del gen N-myc
CEM: carboplatino, etopósido y melphalan	NT-3: neurotrofina-3
CGA: campo de gran aumento	OMS: síndrome opsoclon-mioclono
COG: Children's Oncology Group (en español: Grupo de Oncología Pediátrica)	OPEC: vincristina, cisplatino, etopósido y ciclofosfamida
COJEC: vincristina, cisplatino, etopósido, ciclofosfamida y carboplatino	PR: partial response (en español: respuesta parcial)
D: dinutuximab	RM: resonancia magnética
FDG-PET: Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa	RT: radioterapia
GM-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos	SG: supervivencia global
GN: ganglioneuroma	SIOPEN: Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Network (en español: Red Europea de Neuroblastoma de la Sociedad de Oncología Pediátrica)
GNBe: Ganglioneuroblastoma entremezclado	SLE: supervivencia libre de enfermedad
HVA: ácido homovanílico	SNC: sistema nervioso central
ICT: irradiación corporal total	TAPH: trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
IL-2: interleuquina 2	TC: tomografía computarizada
IDRF: factores de riesgo definidos por imágenes	Tc99: tecnecio 99
IMRT: radioterapia de intensidad modulada	T-CAR: células T que expresan receptores de antígenos quiméricos
INPC: International Neuroblastoma Pathology Classification (en español: clasificación anatomopatológica internacional del neuroblastoma)	Trks: receptores de tirosina quinasa
INRG: International Neuroblastoma Risk Group	VGPR: very good partial response (en español: respuesta parcial muy buena)
INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System (en español: Sistema Internacional de Estadificación del Grupo de Riesgo del Neuroblastoma)	VIP: vasoactive intestinal polypeptide (en español: polipéptido intestinal vasoactivo)
INSS: Sistema de estadiaje internacional del neuroblastoma	VMA: ácido vanilmandélico
	13cisRA: isotretinoína o ácido 13 cis retinoico
	¹²³I: yodo 123
	¹³¹I: yodo 131

2.- RESUMEN Y PALABRAS CLAVE

El neuroblastoma (NB) es un tumor pediátrico muy frecuente que surge de las células primordiales de la cresta neural, con variedad de formas. La heterogeneidad biológica y los distintos patrones de presentación clínica, que van desde tumores con regresión espontánea hasta proliferaciones agresivas, hacen del neuroblastoma un desafío clínico y enigmático en la práctica médica pediátrica. El tumor primario se localiza principalmente en la glándula suprarrenal, puede provocar síntomas dependiendo de su ubicación y la presencia de metástasis, así como síndromes paraneoplásicos.

Para su diagnóstico es esencial la realización de una historia clínica completa y examen físico. Para la confirmación es necesaria la biopsia del tumor primario o de la médula ósea, y para completar el estudio pueden ser útiles la determinación de catecolaminas en orina y pruebas de imagen como ecografía, tomografía computarizada (TC), resonancia magnética (RM) o escáner con yodo 123- meta-yodo-bencil-guanidina (^{123}I -MIBG) y tomografía por emisión de positrones con fluorodesoxiglucosa (FDG-PET).

Para determinar el tratamiento adecuado es necesario realizar el estadiaje del tumor mediante el Sistema Internacional de Estadificación del Grupo de Riesgo del Neuroblastoma (INRGSS) que clasifica a los pacientes en tres grupos de riesgo. En pacientes con neuroblastoma de bajo riesgo, las opciones terapéuticas incluyen observación o cirugía, siendo cada vez más común optar por la observación. Para los casos de riesgo intermedio, se recurre a la poliquimioterapia con o sin cirugía. En tumores de alto riesgo, el tratamiento consta de tres fases: inducción con poliquimioterapia y cirugía, seguida de quimioterapia mieloablativa con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos y radioterapia. Finalmente, la terapia de mantenimiento incorpora inmunoterapia e isotretinoína para mejorar los resultados terapéuticos.

Recientemente se han desarrollado regímenes de quimioterapia más rápidos y eficaces, agentes nuevos de inmunoterapia, se han utilizado combinaciones innovadoras de tratamientos ya existentes con resultados prometedores y se están investigando potenciales dianas terapéuticas como el receptor tirosina quinasa del linfoma anaplásico (ALK), N-myc y GPC2, entre otros.

Palabras clave: neuroblastoma, alto riesgo, tratamiento, N-myc, ALK, inmunoterapia, isotretinoína, anticuerpos antiGD2, T-CAR, MIBG

3.- ABSTRACT AND KEY WORDS

Neuroblastoma is a highly prevalent pediatric tumor originating from primitive cells of the neural crest, presented in a variety of forms. Its biological heterogeneity and diverse clinical presentations, ranging from spontaneously regressing tumors to aggressive proliferations, pose a clinical challenge in pediatric medicine. The primary tumor predominantly locates in the adrenal gland and may manifest symptoms depending on its location, presence of metastasis, and potential paraneoplastic syndromes.

Complete medical history and physical examination are essential for diagnosis. Confirmation typically requires biopsy of the primary tumor or bone marrow, complemented by determination of catecholamines in urine and imaging tests such as ultrasound, computed tomography, or magnetic resonance imaging, 123I-MIBG and FDG-PET scans.

Treatment decisions hinge on tumor staging using the INRGSS system, which stratifies patients into three risk groups. Low-risk neuroblastoma patients may undergo observation or surgery, with observation increasingly favored. Intermediate-risk cases typically receive polychemotherapy with or without surgery. High-risk tumors necessitate a three-phase treatment approach: induction with polychemotherapy and surgery, followed by myeloablative chemotherapy with autologous hematopoietic stem cell transplant and radiotherapy. Maintenance therapy integrates immunotherapy and isotretinoin to enhance therapeutic outcomes.

Recent advancements include the development of faster and more effective chemotherapy regimens, novel immunotherapy agents, and the exploration of potential therapeutic targets such as ALK, MYC-N, and GPC2. Innovative combinations of existing treatments have shown promising results in clinical trials.

Key words: neuroblastoma, high-risk, treatment, MYC-N, ALK, immunotherapy, isotretinoin, antiGD2 antibodies, CAR-T, MIBG

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1.- Cadena de búsqueda

Inicialmente se hizo una búsqueda general sobre el neuroblastoma en Pubmed, y se escogieron los criterios de selección. Se realizaron búsquedas bibliográficas dirigidas acerca del tratamiento del neuroblastoma. La literatura médica se obtuvo de bases de datos como Pubmed, Scielo, Science Direct, Cochrane y Google Scholar. Dicha revisión se realizó desde noviembre de 2023 hasta abril de 2024. Además, se realizó una búsqueda en UpToDate, una herramienta de información médica basada en la evidencia, donde se escogieron dos artículos para verificar que las estrategias de tratamiento expuestas en este trabajo tenían vigencia en la práctica clínica.

4.2.- Criterios de selección

- **Criterios de inclusión:** artículos relacionados con el neuroblastoma; publicados desde 2004 hasta la actualidad; escritos en español o inglés; con texto completo de acceso abierto.
- **Criterios de exclusión:** se descartaron los artículos en los que solo estaba disponible el abstract; hablaban del neuroblastoma olfatorio y los que hablaban de otros tumores neuroendocrinos.

4.3.- Estrategia de búsqueda

Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Base de datos	Cadena de búsqueda	Resultados	Escogidos
Pubmed	(neuroblastoma[Title]) AND (treatment[Title] OR therap*[Title]) NOT olfactory	582	16
Scielo	((ti:(neuroblastoma)) AND (ab:(tratamiento OR terapia))) AND NOT (ti:(olfatorio))	17	2
Science direct	Title: (Neuroblastoma AND (treatment OR therapy))	84	1
Cochrane	("neuroblastoma"):ti AND (treatment OR therapy):ti	70	2
Google Scholar	allintitle: neuroblastoma AND treatment	374	2

5.- INTRODUCCIÓN

5.1.- Objetivos del trabajo

El objetivo **principal** de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica actualizada del tratamiento del neuroblastoma incluyendo los avances más recientes, los desafíos existentes y las perspectivas futuras en su manejo clínico.

Los objetivos **específicos** consisten en:

- Estudiar los factores de riesgo y su implicación pronóstica.
- Examinar los procedimientos de diagnóstico y la categorización de pacientes diagnosticados con neuroblastoma, así como su conexión con las estrategias terapéuticas.
- Analizar las estrategias terapéuticas utilizadas en el tratamiento, incluyendo cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia y terapias dirigidas.
- Explorar los avances más recientes en la investigación del neuroblastoma, como la identificación nuevas dianas terapéuticas y enfoques innovadores de tratamiento.

5.2.- Definición del neuroblastoma

El neuroblastoma es un **tumor pediátrico** que se origina en las células primordiales de la **cresta neural** destinadas a formar el sistema nervioso simpático.¹

El término neuroblastoma es comúnmente utilizado para referirse al **espectro de tumores neuroblásticos**, que incluyen neuroblastomas, ganglioneuroblastomas y ganglioneuromas.²

Los neuroblastos o células precursoras de las neuronas posganglionares se localizan en los ganglios paravertebrales simpáticos, ganglios preaórticos que rodean la salida de las principales ramas arteriales de la aorta abdominal y en la glándula suprarrenal.

El neuroblastoma constituye un tumor desafiante y enigmático debido a su **heterogeneidad biológica y a sus diferentes patrones de presentación clínica**. El tumor puede presentarse desde formas indiferenciadas a diferenciación neuronal, o con características neuroendocrinas y con patrones de crecimiento muy variables. Otras presentaciones van desde patrones biológicos de regresión, de maduración a ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma, hasta proliferaciones muy activas y agresivas.^{3,4}

6.- FUNDAMENTOS DEL NEUROBLASTOMA

6.1.- Epidemiología

El neuroblastoma es el **cuarto tumor pediátrico más frecuente** después de las leucemias, tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas. Globalmente supone entre el **8-10%** de todos los cánceres pediátricos y representa hasta el 15% de las muertes en niños a causa del cáncer.^{4,5}

En España tiene una incidencia de 12,6 cada 1.000.000 niños menores de 15 años, mientras que en Norteamérica y Europa es de aproximadamente 10,5 casos por millón, con mínimas variaciones étnicas y geográficas.^{3,5}

6.2.- Etiología y factores de riesgo

La etiología del NB es desconocida y aunque hasta la fecha no se ha encontrado ningún factor claro desencadenante, se ha asociado al consumo de alcohol, drogas o fármacos durante el embarazo.^{3,6-8}

Se ha descrito en diversos estudios epidemiológicos que puede influir la profesión de los progenitores, siendo las profesiones de mayor riesgo electricidad-electrónica, agricultores, granjeros, jardineros, pintores, industria química y actividades de servicios. Sobre todo aquellas en las que están expuestos a factores físicos o químicos, destacando radiaciones, hidrocarburos volátiles y no volátiles, pesticidas-insecticidas, metales, dioxinas, acetona y creosota. Es probable que la exposición en los progenitores ocurra en diferentes periodos evolutivos. Mientras que la exposición paterna ocurre durante el periodo preconcepcional pudiendo ocasionar mutaciones del material genético espermático, la exposición materna ocurre predominantemente por vía transplacentaria. Sin embargo, la interpretación de los resultados de estos estudios se ve dificultada por la complejidad de las ocupaciones laborales, la variabilidad biológica del neuroblastoma, la diversidad de los análisis estadísticos utilizados y la falta de métodos cuantitativos precisos para medir la exposición.³

Otros factores que se han identificado son la anemia materna, la hipertensión durante el embarazo, el estrés respiratorio neonatal y el Apgar menor de 7 en el primer minuto de vida.^{6,7} Por otro lado, se ha observado que la lactancia materna se asocia inversamente con el riesgo de neuroblastoma.³

La mayoría de los casos son **esporádicos**, sin embargo, existe un 1-2% con historia familiar previa en los que es frecuente encontrar mutaciones en el gen ALK, aunque el futuro riesgo de desarrollo de la enfermedad en los hermanos de un niño con neuroblastoma es muy bajo.^{6,8}

Principalmente se presenta de forma **aislada**, pero en raras ocasiones puede asociarse a otros síndromes como la enfermedad de Hirschprung, la neurofibromatosis tipo 1, el síndrome de Ondine, la enfermedad de von Recklinghausen y la hipomelanosis de Ito. También se relaciona con aquellos síndromes de sobrecrecimiento y hemihipertrofia, como el Beckwith-Wideman.^{2,6,7}

7.- PRESENTACIÓN CLÍNICA

7.1.- Localización

Los síntomas asociados al tumor varían en función de la edad, el origen del tumor y la presencia de metástasis. El tumor primario se localiza en la **glándula suprarrenal** aproximadamente en un 65% de los casos. El segundo lugar de aparición en frecuencia es el órgano Zuckerkandl en la pelvis, cerca de la bifurcación aórtica. Las localizaciones extraabdominales, como la torácica y la cervical, son menos comunes después de las abdominales. En alrededor del 1% de los casos, no se puede identificar un tumor primario.^{2,6}

7.2.- Síntomas y signos

Los síntomas que presenten los pacientes van a reflejar la **localización** del tumor primario o de sus metástasis, si es que las hay. Mientras que la enfermedad localizada puede ser asintomática, cuando esta está avanzada a menudo presentan síntomas sistémicos.

La presentación más típica es la de **masa asintomática** que puede ser retroperitoneal o hepática, aunque también puede asociarse a dolor, distensión abdominal o estreñimiento.

Puede debutar con nódulos subcutáneos no dolorosos de coloración azulada que pueden distribuirse por todo el cuerpo. Estas lesiones aparecen en aproximadamente un tercio de los niños con neuroblastoma congénito y tienen una respuesta particular a la fricción, caracterizada por blanqueamiento central con un halo circundante de eritema que persiste durante 30 a 60 minutos. Si hay afectación orbitaria pueden aparecer hematomas con un aspecto característico de “ojos de mapache”.

Otra localización es paravertebral, donde su crecimiento extra o intrarraquídeo, en “reloj de arena” puede provocar compresión medular y paraplejía requiriendo actuación urgente.

Los tumores torácicos suelen ser silentes y ser detectados en radiografías realizadas por otras indicaciones. Raramente se manifiestan como un síndrome de Horner por afectación del ganglio estrellado.

Tanto el tumor primario como las metástasis pueden producir síndromes paraneoplásicos:

- Síndrome opsoclono-mioclono (OMS): se caracteriza por movimientos oculares rápidos “ojos bailantes”, sacudidas rítmicas (mioclonías) de tronco o extremidades y/o ataxia.
- Secreción de catecolaminas: que pueden provocar hipertensión arterial, taquicardia y sudoración. También puede estar presente irritabilidad y cefalea en el niño mayor.

- Secreción de VIP (polipéptido intestinal vasoactivo): que puede provocar distensión abdominal y diarrea secretora intensa.^{2,6,7}

7.3.- Metástasis

El neuroblastoma tiene la capacidad de metastatizar tanto **vía linfática** como **hematógena**. La implicación de los ganglios linfáticos regionales se observa en el 35% de los niños que, en apariencia, presentan una enfermedad localizada. Cuando la afectación de ganglios linfáticos se extiende más allá de la región donde se localiza el tumor primario, se considera que la enfermedad está diseminada.

La diseminación hematológica, tiende a afectar con mayor frecuencia a hueso, médula ósea, piel e hígado. Aunque también puede extenderse al pulmón y al parénquima cerebral, este fenómeno suele manifestarse como un signo de recaída o de enfermedad avanzada.

La implicación de la médula ósea puede manifestarse con dolor óseo, especialmente durante la actividad física, anemia y fiebre. En niños pequeños, puede presentarse como cojera o irritabilidad inexplicada. Además, la presencia de metástasis hepáticas puede resultar en un distrés respiratorio significativo.²

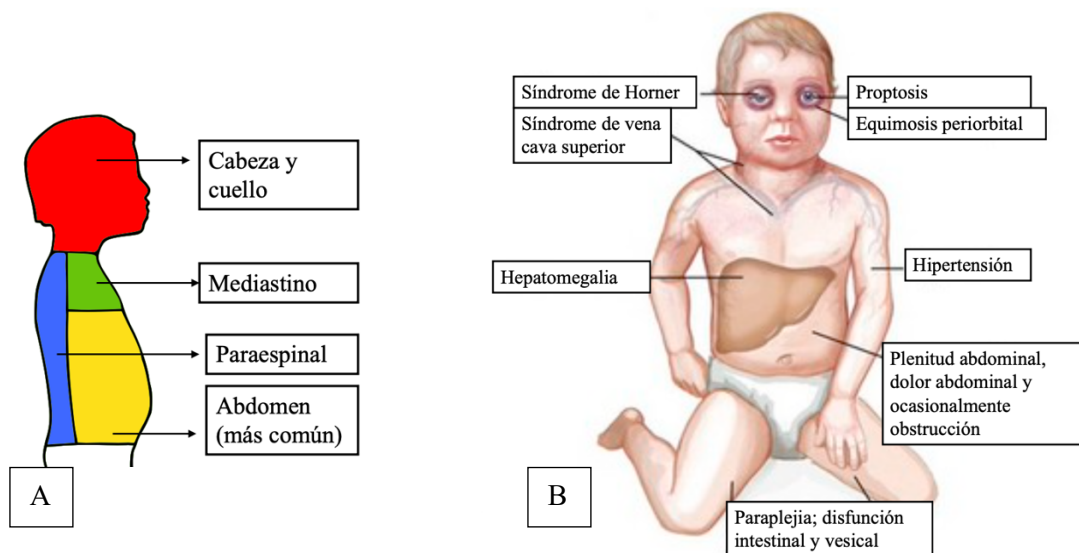


Figura 1. Resumen de la presentación clínica del neuroblastoma. (A) Localizaciones más comunes del tumor primario. (B) Síntomas y signos asociados al neuroblastoma. Figura adaptada de <https://obgynkey.com/neuroblastoma-5/>

8.- DIAGNÓSTICO

Para iniciar el diagnóstico se debe realizar una **historia clínica completa y un examen físico** adecuado con especial atención a la localización del tumor y a las cadenas ganglionares circundantes.

En cuanto a las **pruebas complementarias** hay que realizar una analítica completa con iones y coagulación, recoger muestra para análisis de LDH (lactato deshidrogenasa), ferritina y enolasa neuroespecífica. Además, una gran mayoría de los tumores secreta **catecolaminas** las cuales se pueden medir en suero u orina, y sus metabolitos, HVA (ácido homovanílico) y VMA (ácido vanilmandélico), están elevados en orina en un 70-90% de los casos, por lo que su detección es una prueba muy sensible y específica para detectar algunos tumores neuroendocrinos en los que se incluye el neuroblastoma.^{2,6}

8.1.- Biopsia y análisis histopatológico

El diagnóstico **definitivo** requiere obligatoriamente la toma de **biopsia** para realizar un estudio anatomopatológico con o sin inmunohistoquímica y análisis molecular. Puede realizarse mediante laparotomía, laparoscopia o BAG (biopsia con aguja gruesa) bajo guía ecográfica.⁶

Asimismo, para evaluar las metástasis se debe estudiar la **infiltración de la médula ósea** (aspirado o biopsia) por células tumorales. Se analizan dos sitios distintos obteniendo un total de 4 muestras que contengan al menos 1 cm de médula ósea, sin cartílago, para que se considere adecuada. Si se encuentran células tumorales en al menos una de las cuatro muestras, se considera positivo y determina enfermedad diseminada.^{2,6,9}

En el **informe anatomopatológico** se deben incluir los siguientes datos:

- Categoría y subtipo histológicos (*tabla 2*).
- Presencia o no de invasión venosa y linfática.
- MKI (índice mitótico-kariorréxico) en la categoría del neuroblastoma.
- Otros datos de interés: calcificación, cantidad de neuropilo y de necrosis; así como si hay desgarros en la superficie por la cirugía.
- Afectación de ganglios linfáticos y órganos adyacentes, para hacer la estadificación.
- Determinación del grupo pronóstico según el INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification): histología favorable o desfavorable (*tabla 3*).

Microscópicamente hay dos tipos de células: **neuroblastos y células de Schwann**. Según la proporción de estos dos componentes podemos hablar de tumores ricos en estroma schwanniano, de buen pronóstico, y, aquellos con menos del 50% de estroma en los que el pronóstico morfológico depende de otras variables como: la presencia de neuropilo y

ocasionalmente de rosetas de Homer Wright, el porcentaje de maduración a células ganglionares y el MKI. El MKI consiste en estimar el número de células en mitosis-kariorexix en relación con el número total de células tumorales, ambos por campo de gran aumento (CGA) obteniéndose las siguientes categorías: MKI bajo si hay < de 100 cél. MK/5.000 cél. tumorales o < 2% de células MK; MKI intermedio: entre 100 y 200 cél. MK/5.000 cél tumorales o entre el 2-4% de células MK; y MKI alto si > 200 cél MK/5.000 cél. tumorales o > 4% células MK. Este parámetro debe cuantificarse en los tumores pobres en estroma. Hay correlación entre un MKI alto y un curso clínico adverso, así como con la amplificación de N-myc.^{10,11}

Tabla 2. Categorías morfológicas y subtipos según la clasificación desarrollada por Internacional Neuroblastic Pathologic Comittee. Tabla adaptada de ¹⁰

Categorías	Subtipos
Neuroblastoma (NB) <50% estroma schwanniano	Indiferenciado: ausencia de neuropilo y de diferenciación celular ganglionar Pobrementemente diferenciado: neuropilo evidente y <5% diferenciación a cél. ganglionares en núcleo y citoplasma. En diferenciación: neuropilo abundante y >5% diferenciación a cél. ganglionares.
Ganglioneuroblastoma entremezclado (GNBe)	Más del 50% de estroma schwanniano y cél ganglionares maduras
Ganglioneuroma (GN) >50% estroma schwanniano	Maduro: estroma schwanniano y cél ganglionares maduras En maduración: predominio de ganglioneuroma maduro pero hay grupitos de neuroblastos en diferenciación o diferenciados
Ganglioneuroblastoma nodular (*)	Clásico: nódulo visible microscópicamente dentro de un GNBe o un GN Nódulos múltiples Gran nódulo, único o múltiple: no se ven macroscópicamente pues casi ocupan todo el tumor Sin nódulo: el primario es un GNBe o un GN pero en la metástasis es un NB
Tumor neuroblástico inclasificable	Tumor neuroblástico, pero generalmente por muestra insuficiente, no puede terminarse de clasificar
Neuroblastoma inespecífico	Es un neuroblastoma, pobre en estroma, en el que por diversos problemas no puede clasificarse
Ganglioneuroblastoma inespecífico	Ganglioneuroblastoma en el que, generalmente por escaso material, no puede clasificarse del todo.

Se utilizan los mismos criterios morfológicos que en el resto de tumores neuroblásticos. Dentro de un tumor la histología puede variar de unos nódulos a otros e incluso dentro del mismo nódulo.¹⁰

Tabla 3. Grupos pronósticos de los tumores nodulares y neuroblastomas convencionales
 (*) Tabla adaptada de ¹⁰

Favorable	Desfavorable
NB pobremente diferenciado o en diferenciación con MKI bajo y en menores de 1,5 años	Cualquier NB con MKI alto a cualquier edad
NB en diferenciación con MKI intermedio y edad entre 1,5 y 5 años	Cualquier NB con MKI bajo o intermedio en >1,5 años
NB pobremente diferenciado con MKI bajo o intermedio en menores de 1,5 años	NB indiferenciado a cualquier edad
	NB pobremente indiferenciado en >1,5 años
	Cualquier NB en mayores de 5 años
	NB diferenciado con MKI >2% y de más de 1,5 años

(*) Los hallazgos morfológicos pueden variar entre los nódulos y se aplica al más <<indiferenciado>>. También debe tenerse en cuenta si existe o no amplificación de Nmyc.¹⁰

Los tumores con histología favorable muestran una diferenciación tumoral adecuada a la edad, es decir, las células tumorales siguen un proceso de maduración que refleja la secuencia esperada en el tejido nervioso normal de acuerdo con la edad del niño (Figura 2). Mientras que los tumores con histología desfavorable tienen una histología inmadura respecto a la edad del paciente, asociándose con factores pronósticos desfavorables (edad al diagnóstico ≥ 1 año, estadio avanzado y amplificación de N-myc).¹⁰

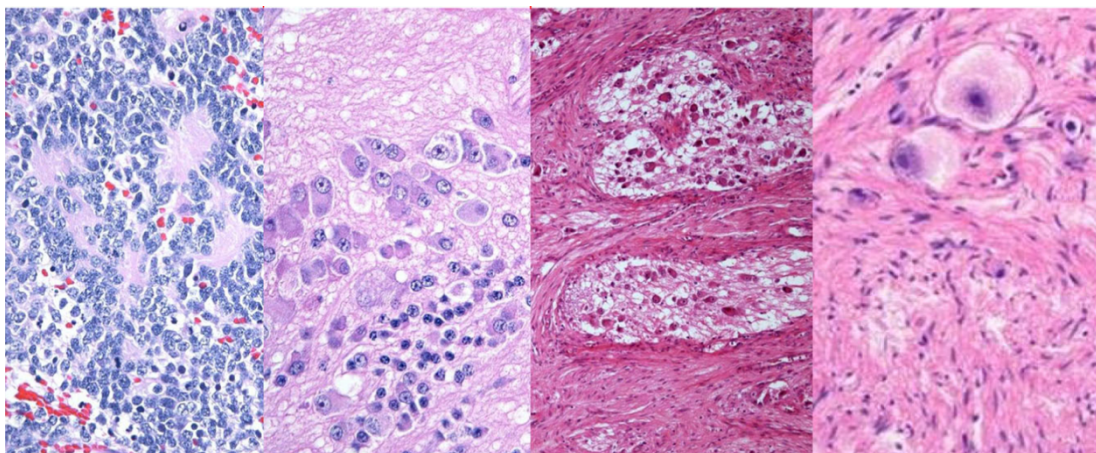
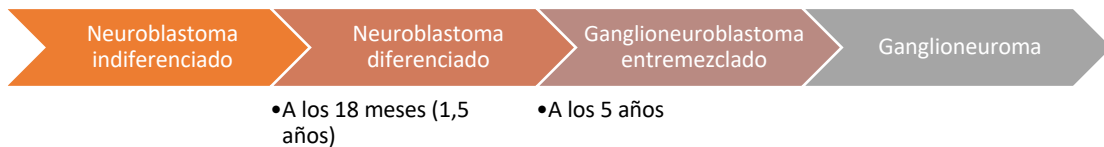


Figura 2. Ilustración esquemática de la maduración tumoral adecuada para la edad. En tumores con histología favorable la maduración empieza desde NB indiferenciado a NB diferenciado a los 18 meses, alcanzando GNBe a los 5 años y finalmente GN. Figura adaptada de ¹¹

8.2.- Técnicas de imagen

La **ecografía** se convierte en la primera herramienta de evaluación en el estudio de un niño con una masa abdominal, destacándose por su utilidad significativa en el diagnóstico y seguimiento, sin la necesidad de recurrir a irradiación. Sin embargo, para llevar a cabo una correcta estadificación del tumor, es imperativo realizar las siguientes pruebas:

- La **TC o RM** permiten precisar las relaciones anatómicas de la masa con los troncos vasculares circundantes. La RM es particularmente valiosa en la reconstrucción de la anatomía regional en casos de tumores con invasión del canal medular. Ambas pruebas revelan una masa heterogénea, con la posibilidad de contener calcificaciones. Además, se recomienda realizar una TC o RM cefálica en pacientes que presenten exoftalmos, equimosis periorbital u otros síntomas indicativos.^{2,6}
- El **escáner con ^{123}I -MIBG** es la prueba de medicina nuclear más útil para la localización del tumor y las metástasis óseas, siendo una prueba muy específica y sensible debido a la avidéz del NB por las catecolaminas y el MIBG. A pesar de su eficacia, existe un margen del 10-20% de falsos negativos, situación en la cual se recomienda la gammagrafía con Tecnecio 99 (Tc99) para evaluar lesiones osteolíticas. En este caso también puede estar indicado el uso del FDG-PET para el diagnóstico y seguimiento.^{1,2,6}

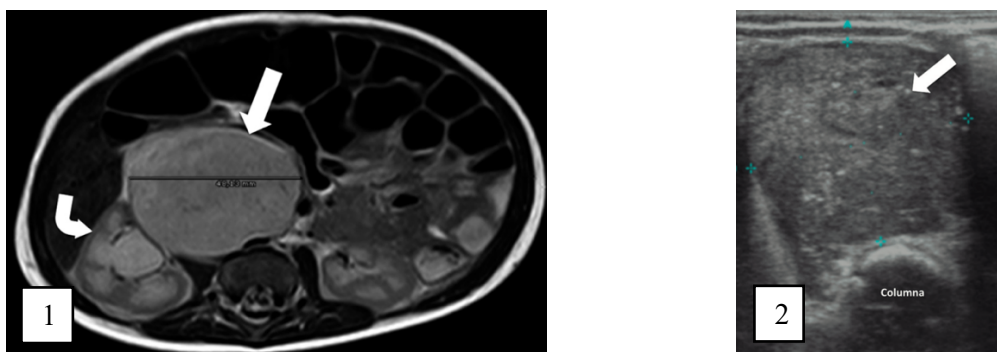


Figura 3: Diagnóstico por imagen del neuroblastoma. (1) RM abdominal secuenciada en T1 con contraste; masa retroperitoneal paravertebral. (2) Ecografía abdominal; masa retroperitoneal paravertebral. Figura adaptada de ⁷

8.3.- Diagnóstico prenatal

El control ecográfico ha sido ampliamente utilizado en el diagnóstico prenatal, especialmente en el **tercer trimestre**. Como consecuencia del aumento en las indicaciones para su uso, se ha observado un incremento en la incidencia de diagnósticos prenatales de neuroblastoma. Estos neuroblastomas suelen presentarse en forma quística y, en raras ocasiones son secretores de catecolaminas, lo que podría causar signos y síntomas en la madre. La mayoría evolucionan favorablemente después del nacimiento.^{2,6}

9.- CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

9.1.- Factores pronósticos y biomarcadores asociados al neuroblastoma

La **edad** en la que se realiza el diagnóstico tiene una **relación inversa con el pronóstico**: los niños menores de 18 meses presentan una tasa de supervivencia del 88%, y en algunos casos, puede observarse una regresión espontánea sin tratamiento. En contraste, la tasa de supervivencia para niños entre 18 meses y 12 años es del 49%, disminuyendo al 10% en adolescentes y adultos jóvenes, mayores de 12 años.^{5,8,12}

El neuroblastoma presenta **marcadores** que posibilitan un pronóstico más preciso y la adaptación de un tratamiento específico para cada caso. La **amplificación del N-myc** constituye el factor predictivo más fiable a la hora de hablar de recidiva o aumento de la mortalidad.

- La presencia de múltiples copias del oncogén N-myc, localizado en el brazo largo del cromosoma 2, determina el comportamiento agresivo del neuroblastoma y se correlaciona significativamente con un pronóstico desfavorable, independientemente de la edad, localización y características clínicas del tumor. Esta amplificación se observa en aproximadamente un 30% de los casos de neuroblastoma, siendo más frecuente en situaciones de enfermedad avanzada y cuando se confirma, generalmente se observa una progresión rápida de la enfermedad y una alta tasa de mortalidad, independientemente del tratamiento.
- A diferencia de lo que ocurre en otros tumores, el NB tiene mejor pronóstico cuando es hiperdiploide y peor cuando es euploide.
- La delección del cromosoma 1p se presenta en un 30-50% de los neuroblastomas y es constante en aquellos con amplificación del N-myc, así como en tumores diploides.
- La ganancia del cromosoma 17q es la más común en el neuroblastoma y está asociada a un gen inhibidor de la apoptosis celular. Su expresión se relaciona negativamente con el pronóstico de la enfermedad, así como con tumores N-myc positivos y delecciones del 1p, por lo que generalmente se vincula con un peor pronóstico.
- Ferritina y LDH en suero, aunque no son específicos, tienden a aumentar en la enfermedad avanzada, correlacionándose generalmente con peor pronóstico. La enolasa neuroespecífica está elevada en tumores extensos, pero también es inespecífica.⁶
- Los receptores de tirosina quinasa (Trks) desempeñan un papel fundamental en una variedad de procesos celulares y la expresión de diferentes miembros de la familia

Trk (TrkA, TrkB y TrkC) en varias etapas está estrechamente relacionada con el pronóstico y la evolución de los pacientes. La actividad de estos receptores juega un papel destacado en el comportamiento biológico y en la eficacia de la regulación génica asociada con la respuesta al tratamiento. La activación de las isoformas TrkA-I y la señalización inducida por el factor de crecimiento nervioso conducen finalmente a la apoptosis y la diferenciación de las células NB, lo que se ha asociado con un pronóstico favorable. Por otro lado, TrkB se activa a través de la expresión endógena del factor neurotrófico derivado del cerebro, y su sobreexpresión puede favorecer el crecimiento y la metástasis del tumor, asociándose a mal pronóstico. TrkC, por su parte, actúa como receptor de alta afinidad para la neurotrofina-3 (NT-3), y las señales externas de NT-3 promueven la apoptosis y la diferenciación celular.^{5,6,13}

9.2.- Sistema de estadiaje

El neuroblastoma se clasificaba con los criterios de Evans y posteriormente con el sistema INSS (Sistema de estadiaje internacional del neuroblastoma), el cual tiene en cuenta la extensión a ganglios linfáticos o metástasis a distancia y la resecabilidad del tumor primario, lo que hace que solo pueda ser posquirúrgico y además dependa de la habilidad del cirujano para la resecabilidad de la lesión, siendo por tanto un sistema de estadiaje subjetivo. De manera que, con el propósito de establecer un sistema con criterios objetivos se creó el INRGSS (International Neuroblastoma Risk Group Staging System) (*tabla 5*) que clasifica a los pacientes en grupos de riesgo, atendiendo a varios factores pronósticos, siendo los más importantes la edad, la clasificación histológica del tumor y diferenciación del tumor, la amplificación de N-myc, el análisis del cromosoma 11q y la ploidía. Se incorporaron los factores de riesgo definidos por imagen (IDRF), los cuales se determinan según la relación entre el tumor y las estructuras adyacentes. En un principio, los IDRFs se establecieron para evaluar el riesgo quirúrgico, pero actualmente se consideran como indicadores de variables biológicas aún no identificadas en sustitución de los hallazgos obtenidos tras la resección (*tabla 4*).^{1,6}

Tabla 4. Estadios del neuroblastoma según el INRGSS. Tabla adaptada de ⁵

Estadio	Definición
<i>L1</i>	Tumor localizado que no involucra estructuras vitales según la lista de factores de riesgo definidos por imágenes y limitado a un compartimento corporal.
<i>L2</i>	Tumor localizado con la presencia de uno o más factores de riesgo definidos por imágenes (IDRF).
<i>M</i>	Enfermedad metastásica (excepto etapa Ms).
<i>Ms</i>	Enfermedad metastásica en niños menores de 18 meses de edad al momento del diagnóstico, con metástasis limitadas a la piel, hígado y/o médula ósea.

Tabla 5. Grupos de riesgo según el INRGSS. Tabla adaptada de ⁶

Estadio INRG	Edad en meses	Histología	Diferenciación	N-myc	11q-	Ploidía	Grupo de riesgo
L1/L2		GN en maduración GNB entremezclado					Muy bajo
L1		Cualquiera excepto GN en maduración y GNB entremezclado		NA A			Muy bajo Alto
L2	<18	Cualquiera excepto GN en maduración y GNB entremezclado		NA A	No Sí		Bajo Intermedio
	≥18	GNB nodular; neuroblastoma	En diferenciación Pobrementemente diferenciado/indiferenciado	NA A	No Sí		Bajo Intermedio Intermedio Alto
M	<18			NA		>2n	Bajo
	<12			NA		2n	Intermedio
	12-18			NA		2n	Intermedio
	<18			A			Alto
	≥18						Alto
Ms	<18			NA A	No Sí		Muy bajo Alto Alto

INRG: International Neuroblastoma Risk Group; INRGSS: INRG Staging System; GN: ganglioneuroma; GNB ganglioneuroblastoma; NA: no amplificado; A: amplificado; >2n; hiperdiploide; 2n: diploide.⁶

10.- TRATAMIENTO

10.1.- Tratamiento basado en el riesgo

Los neuroblastomas presentan una notable variabilidad, tanto a nivel molecular como clínico,¹⁴ por lo que para enfocar su tratamiento se categorizan los casos en grupos de bajo, intermedio y alto riesgo mediante la evaluación de diversos parámetros. Estos grupos presentan disparidades significativas en cuanto a pronósticos; los grupos de bajo e intermedio riesgo pueden mostrar una tasa de supervivencia global del 95%, mientras que los casos de alto riesgo muestran una supervivencia desfavorable, inferior al 50%, con una mayor propensión a la recurrencia a pesar del tratamiento.¹⁵ A pesar de contar con diversos tratamientos, los resultados para niños que padecen la forma más severa de neuroblastoma siguen siendo subóptimos.¹⁶

10.1.1.- Bajo riesgo

En los pacientes categorizados como de bajo riesgo, se consideran dos opciones principales: la intervención quirúrgica o la observación.⁶ Dada la capacidad de regresión espontánea de este tipo de tumor, la observación se ha convertido recientemente en la principal opción para algunos pacientes.^{6,17} Los subgrupos que pueden ser manejados exclusivamente a través de la **observación** incluyen:

- Recién nacidos con masas adrenales pequeñas. En lactantes menores de 6 meses con masas adrenales de pequeño tamaño (diámetro del tumor $\leq 3,1$ cm en masas sólidas y ≤ 5 cm para masas quísticas), que son asintomáticos y se encuentran en el estadio L1, se sugiere optar por la observación expectante, evitando la realización de biopsia quirúrgica. Este enfoque implica llevar a cabo **ecografías periódicas y monitorizar los niveles de catecolaminas, VMA y HVA en la orina** (figura 4). En presencia de progresión tumoral, se aconseja llevar a cabo una biopsia quirúrgica y considerar la posibilidad de realizar una resección. Si la extirpación completa del tumor es factible, no es imperativo administrar tratamiento con quimioterapia. En aquellos pacientes en los que se identifican masas mediante ecografías prenatales o en recién nacidos, la cirugía, a pesar de ser potencialmente curativa, también presenta niveles considerables de morbilidad y mortalidad. Numerosos estudios han corroborado que la observación expectante es una alternativa segura.



Figura 4. Secuencia de pruebas en protocolo de observación expectante en recién nacidos con masas adrenales pequeñas.

- Lactantes con estadio MS/4S sin hepatomegalia. En lactantes con estadio MS/4S asintomáticos sin hepatomegalia y con tumores sin NMA, hiperdiploides y que tienen histología favorable, la **observación** puede ser la medida **inicial**.¹⁷

Estos pacientes presentan una alta tasa de regresión espontánea por lo que se puede aplazar el tratamiento.^{6,17} Es esencial llevar a cabo una **biopsia** con el objetivo de descartar la presencia de amplificación del gen N-myc u otros factores que puedan clasificarlos en distintos grupos de riesgo. La biopsia puede realizarse tanto en el tumor primario como en la médula ósea, así como en otros sitios donde se hayan identificado metástasis.

La secuencia para llevar a cabo las pruebas será análoga a la sugerida para recién nacidos con masas pequeñas. No obstante, en este caso, la ecografía se llevará a cabo tanto en el tumor primario como en el **hígado** para confirmar la ausencia de hepatomegalia. Cabe destacar que este subgrupo podría obtener beneficios de un periodo de observación prolongado, abarcando de dos a tres años a partir de la fecha del diagnóstico.

Los pacientes que presenten un aumento en el tamaño del tumor y/o experimenten síntomas relacionados con la progresión de la enfermedad, especialmente aquellos con riesgo de desarrollar compromiso neurológico debido a la compresión de la médula espinal, deberán someterse a tratamiento con quimioterapia y, posiblemente, a cirugía. Este enfoque sigue la estrategia establecida para el grupo de riesgo intermedio.¹⁷

Aquellos individuos con hepatomegalia masiva o tumores de gran tamaño que generan obstrucción mecánica, dificultad respiratoria o disfunción hepática presentan un riesgo elevado de complicaciones y muerte derivadas de la enfermedad. En particular, los pacientes más jóvenes en el estadio 4S/MS (menores de 3 meses) exhiben tasas de mortalidad significativamente altas, lo que subraya la necesidad de una vigilancia cuidadosa y tratamiento inmediato ante la aparición de cualquiera de los síntomas mencionados.⁵

- Lactantes con enfermedad localizada. Algunos expertos sugieren la opción de observación mediante pruebas de imagen y marcadores tumorales para niños menores de 1 año con neuroblastoma localizado confirmado mediante biopsia, siempre y cuando estén asintomáticos y se encuentren en estadios L1 o L2 con histología y genética favorables (sin NMA o aberraciones cromosómicas segmentarias). Sin embargo, esta estrategia en este subgrupo de pacientes aún se encuentra en fase de investigación, y actualmente, la cirugía o la quimioterapia siguen siendo consideradas como el tratamiento estándar.¹⁷

Aquellos pacientes en los cuales la lesión no ha desaparecido a los 12 meses de edad o aquellos en los que se evidencie un aumento en el volumen tumoral son subsidiarios de intervención quirúrgica. Si, después de la extirpación, se detecta amplificación de N-myc, se recomienda complementar el tratamiento con quimioterapia y radioterapia de consolidación.⁶

Los pacientes con enfermedad localizada y susceptible de resección, la cirugía generalmente se considera curativa. En caso de recidiva, tanto la cirugía como la quimioterapia son opciones efectivas como medidas de rescate.^{6,17} Sin embargo, en pacientes con estadios bajos y características biológicas favorables, la tendencia es que no metastaticen, incluso después de una resección incompleta. Por esta razón, se reserva el uso de quimioterapia para aquellos pacientes que presenten síntomas graves o que representen una amenaza para otros órganos.⁵

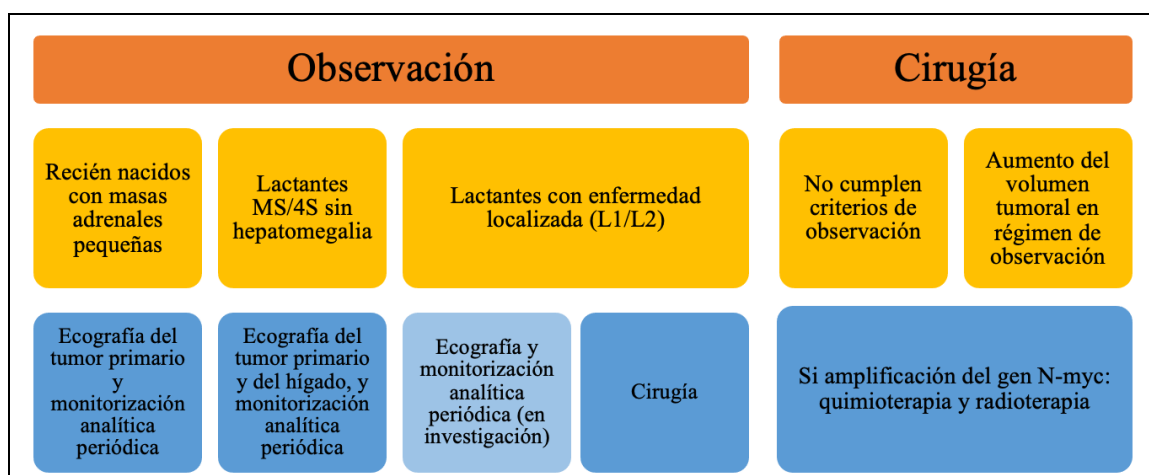


Figura 5. Resumen del esquema de tratamiento del neuroblastoma de bajo riesgo

10.1.2.- Riesgo intermedio

En el grupo de pacientes de riesgo intermedio se incluyen aquellos que no cumplen criterios ni de bajo ni de alto riesgo.¹⁷ El tratamiento consiste en dosis moderadas de **poliquimioterapia con o sin resección quirúrgica** del tumor.^{5,17}

La pauta actual estándar de **quimioterapia** comprende la combinación de doxorrubicina, ciclofosfamida, un derivado de platino (cisplatino o carboplatino) y etopósido.^{17,18} La duración del régimen de quimioterapia generalmente varía entre 6 y 24 semanas, adaptándose a las características específicas del tumor en términos de su histología y biología.^{5,17,18} Podemos diferenciar dos grupos:

- NB con biología favorable, si tienen histología favorable y poliploidía.
- NB con biología desfavorable, si tienen histología desfavorable o no tienen poliploidía o ambas situaciones.⁵

Se ha observado en diversos estudios realizados por COG (Children's Oncology Group) y SIOPEX (Society of Pediatric Oncology European Neuroblastoma Network) que la reducción de la intensidad y agresividad de la quimioterapia en este grupo de pacientes no conlleva reducción en la supervivencia.¹⁷ Por tanto, se recomienda que en aquellos con biología favorable se administren un mínimo de 4 ciclos de quimioterapia, tras los que se debe evaluar la posibilidad de cirugía, hemograma completo, creatinina, análisis de orina, TC y MIBG. Cuando la cirugía no sea posible, conlleve mucho riesgo de comorbilidad o se trate de NB con biología desfavorable se administrarán hasta 8 ciclos y se reevaluará la viabilidad de tratamiento quirúrgico.^{5,18}

La terapia no se ha reducido para niños de entre 12 y 18 meses con estadio 4 de la enfermedad y tumores diploides o para aquellos con enfermedad localizada pero irresecable con histología desfavorable debido a los malos resultados en estos pacientes.

Tras el tratamiento neoadyuvante está indicada la **cirugía** en pacientes que no logran una respuesta parcial (PR) o una muy buena respuesta parcial (VGPR), y el objetivo es la extirpación quirúrgica completa preservando la función de los órganos afectados.^{6,17} En aquellos casos en los que se amenacen órganos vitales o el tumor sea de gran tamaño, se optará por una resección parcial.¹⁷

En general los resultados tanto en NB de bajo como riesgo intermedio se mantienen excelentes a pesar de reducciones significativas en la agresividad de su abordaje en los últimos años.⁵

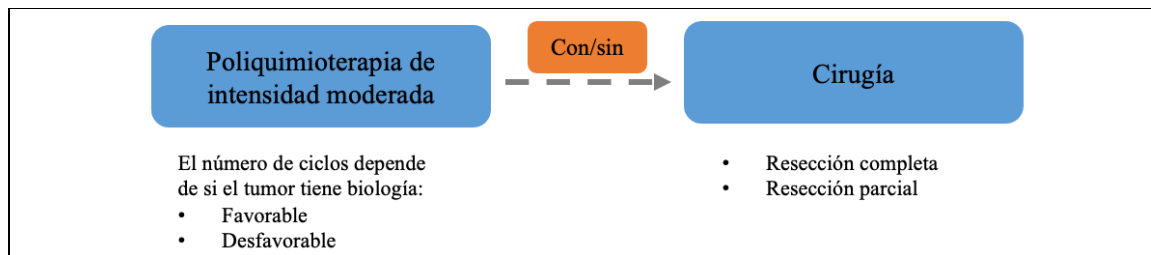


Figura 6. Resumen del esquema de tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio

10.1.3.- Riesgo alto

El neuroblastoma de alto riesgo se caracteriza por la presencia de enfermedad metastásica en niños de 18 meses o más, o en pacientes de cualquier edad con enfermedad clasificada como L2, M o MS y con amplificación del gen N-myc. Además, existen subgrupos de pacientes con combinaciones diferentes de factores de riesgo que podrían beneficiarse de esta terapia, especialmente cuando se espera que los resultados sean desfavorables con la terapia de riesgo intermedio.¹

El tratamiento estándar actual del neuroblastoma de alto riesgo se divide en **tres fases**: inducción, consolidación y mantenimiento.¹⁹ El manejo terapéutico precisa de la coordinación de un equipo multidisciplinario integrado por oncólogos pediátricos, cirujanos y expertos en radioterapia oncológica, todos ellos con experiencia en el tratamiento del neuroblastoma. Asimismo, los protocolos de tratamiento deben adaptarse en función de las directrices y procedimientos establecidos por la institución médica correspondiente.¹⁷

1. Inducción de la remisión

El propósito de la terapia de inducción es alcanzar la máxima reducción de la carga tumoral en un periodo de tiempo que minimice el riesgo de generar clones tumorales resistentes y progresión clínica.¹⁸

1A. Quimioterapia

Los protocolos de inducción varían según el grupo cooperativo, pero los más comúnmente empleados incluyen una combinación de antraciclinas, compuestos de platino, agentes alquilantes (como la ciclofosfamida) e inhibidores de la topoisomerasa II (habitualmente con etopósido y, en menor medida, con doxorrubicina y vincristina).^{5,18} En los últimos años se han introducido algunos fármacos, como topotecán, irinotecán y temozolomida.¹ Los protocolos europeos utilizaban OPEC/COJEC que incluía vincristina, cisplatino, etopósido y ciclofosfamida en OPEC, con carboplatino adicional para COJEC. Recientemente, se ha integrado en el tratamiento estándar el esquema "rapid" COJEC, el cual consiste en 8 ciclos separados por intervalos de 10 días, lo que permite completar la fase de inducción en un lapso de 70 días desde la primera administración de los fármacos.⁵ Este régimen demostró similar supervivencia libre de enfermedad (SLE) comparado con OPEC-COJEC, siendo menos tóxica.^{1,18}

Los pacientes que no responden a la fase de inducción representan un subgrupo aún más desafiante de tratar, con una supervivencia a largo plazo muy reducida. En estas situaciones, es crucial ampliar los estudios para comprender el mecanismo de resistencia e identificar nuevas dianas terapéuticas.⁵

1B. Control local

El control local juega un papel crítico en la prevención de la recurrencia local de la enfermedad. Esto implica la realización de una resección quirúrgica tras la terapia de inducción, combinada con radioterapia externa dirigida al sitio del tumor primario y a otras áreas donde persista enfermedad activa residual.^{5,17}

Sin embargo, a pesar del rol fundamental que ha tenido la **cirugía** en el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo, existe debate sobre la necesidad de una resección total para

conseguir un control local óptimo.^{1,5} Por tanto, en aquellos casos en los que la cirugía resulte mutilante o afecte a órganos vitales se hará una resección subtotal o radioterapia para controlar el tumor primario irresecable y las metástasis en médula ósea.^{5,6,18}

El neuroblastoma es altamente sensible a la **radioterapia (RT)**, la cual se administra después de la terapia de consolidación. Con el propósito de disminuir los efectos secundarios a largo plazo se han utilizado también otras técnicas como la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) o la radiación de protones para reducir la exposición de los tejidos normales a la toxicidad de la radiación.⁵ Hay controversia sobre si el campo de radioterapia debe abarcar los ganglios linfáticos cercanos al tumor primario, así como sobre qué lesiones metastásicas deben ser objeto de irradiación y cómo esto afecta el riesgo de recaída local versus recaída en otras partes del cuerpo. También se debate la eficacia de aplicar una dosis adicional de radiación en pacientes con tumor residual en el sitio primario después de completar la terapia de consolidación.^{1,17}

Un análisis retrospectivo llevado a cabo por SIOPEX mostró que los pacientes que presentaron más de 3 localizaciones o enfermedad difusa en la exploración de MIBG experimentaron resultados significativamente peores que aquellos con ≤ 3 puntos distintos después de recibir quimioterapia de inducción. Estos hallazgos respaldan la propuesta de añadir radioterapia a los sitios metastásicos persistentes para mejorar los resultados. Por otro lado, se ha abandonado la irradiación corporal total (ICT) tanto en Europa como en Estados Unidos debido a los efectos secundarios a largo plazo.¹

La determinación de si se debe llevar a cabo una terapia de consolidación más intensiva depende de la respuesta obtenida durante la quimioterapia de inducción. Se ha observado que los pacientes que alcanzan al menos una respuesta parcial al final de la inducción, y de manera preferible una buena respuesta parcial en las metástasis, presentan resultados mejores.^{4,18}

2. Consolidación de la remisión

En la mayoría de los protocolos, esta fase implica **quimioterapia mieloablativa** seguida de un rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH). Estas células se recolectan después de completar 2-3 ciclos de quimioterapia de inducción.⁵

Las células madre autólogas de la sangre periférica son la elección preferida para el rescate, ya que ofrecen varias ventajas sobre los injertos de médula ósea autólogos, como una recolección más sencilla, mayor rendimiento y una menor probabilidad de contaminación por células tumorales. No obstante, persiste el riesgo de contaminación por células tumorales, lo que se ha visto que contribuye a la recaída. Para abordar este problema, se han llevado a cabo esfuerzos considerables para detectar y eliminar el tumor mediante técnicas de depuración

negativa, o para seleccionar específicamente células progenitoras mediante la depuración positiva, antes de proceder a la reinfusión.^{4,5}

El régimen mieloablato más comúnmente utilizado en la actualidad consta de 3 días de melphalan y 4 días de carboplatino y etopósido (CEM).⁵ Sin embargo, estudios recientes realizados en Europa sugieren que la consolidación con busulfán y melphalan (Bu-Mel) en pacientes tratados inicialmente con el esquema rapidCOJEC puede ofrecer resultados superiores sin aumentar la toxicidad.^{5,18} Se está considerando la posibilidad de realizar múltiples ciclos mieloablativos seguidos de TAPH, ya que varios estudios han demostrado una mejora en los resultados con el trasplante en tándem en comparación con el trasplante único, con perfiles de toxicidad similares. Esta pauta está enfocada para pacientes con neuroblastoma de muy alto riesgo, particularmente aquellos con una respuesta limitada de las metástasis a la terapia de inducción. Aunque no se ha establecido el régimen óptimo de quimioterapia para la mieloablación, la terapia rápida y secuencial en **tándem** parece ser prometedora.^{5,17,20}

3. Mantenimiento

Esta fase final se centra en abordar la enfermedad mínima residual, ya que representa un factor significativo para la aparición de recaídas, que sigue siendo un evento frecuente a pesar de haber alcanzado la remisión clínica completa con el enfoque multimodal propuesto.^{5,17-19}

La **isotretinoína o ácido 13-cis-retinoico** (13cisRA) es un retinoide sintético que reduce la proliferación e induce la diferenciación de las células neuroblásticas.⁵ La administración de isotretinoína durante 6 meses se recomienda en todos los regímenes de consolidación para pacientes que han alcanzado remisión completa. Sin embargo, no se considera efectiva ni se recomienda su uso en pacientes con enfermedad residual macroscópica. Es importante destacar que al prescribir isotretinoína a mujeres en edad fértil, se deben tomar precauciones especiales debido a su potencial teratogénico.¹⁸

A pesar de que la isotretinoína ahora se incluye en la terapia estándar durante la primera remisión en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo, aún persisten muchas incógnitas sobre la dosificación óptima, la variabilidad intra e interindividual en las características farmacocinéticas y la frecuencia de posibles toxicidades a largo plazo.²⁰

Los **anticuerpos dirigidos contra el gangliósido GD2** han demostrado ser prometedores en el tratamiento del neuroblastoma.^{5,19} El gangliósido GD2 está altamente expresado en este tumor y, dado que su expresión está muy restringida a unos pocos tipos celulares normales, como neuronas, melanocitos de la piel y fibras sensoriales periféricas, GD2 aumenta su utilidad como antígeno para la inmunoterapia dirigida.^{19,21} Entre estos anticuerpos, **dinutuximab**, un anticuerpo quimérico, es el más utilizado. Se puede utilizar en monoterapia pero estudios recientes han indicado que la combinación de dinutuximab con factor estimulante

de colonias de granulocitos-macrófagos (**GM-CSF**) e interleuquina 2 (**IL-2**), añadida a la isotretinoína en la terapia de mantenimiento, mejora significativamente la supervivencia a corto plazo. Esta combinación además, se asocia con tasas más altas de SLE y supervivencia global en comparación con la terapia estándar.^{5,19} La inmunoterapia con dinutuximab está vinculada a efectos secundarios significativos y tiempos de infusión prolongados. Esto ha generado interés en la búsqueda de formas alternativas de inmunoterapia que sean mejor toleradas o que requieran menos tiempo de infusión.^{5,21}

En general, se han observado mejoras en los resultados para los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en los últimos años, gracias a la inclusión de la inmunoterapia en los regímenes de mantenimiento. Además, estudios recientes ofrecen esperanza de que una terapia de mantenimiento prolongada para pacientes con neuroblastoma de alto riesgo en primera remisión pueda conducir a una mejora adicional en los resultados.⁵

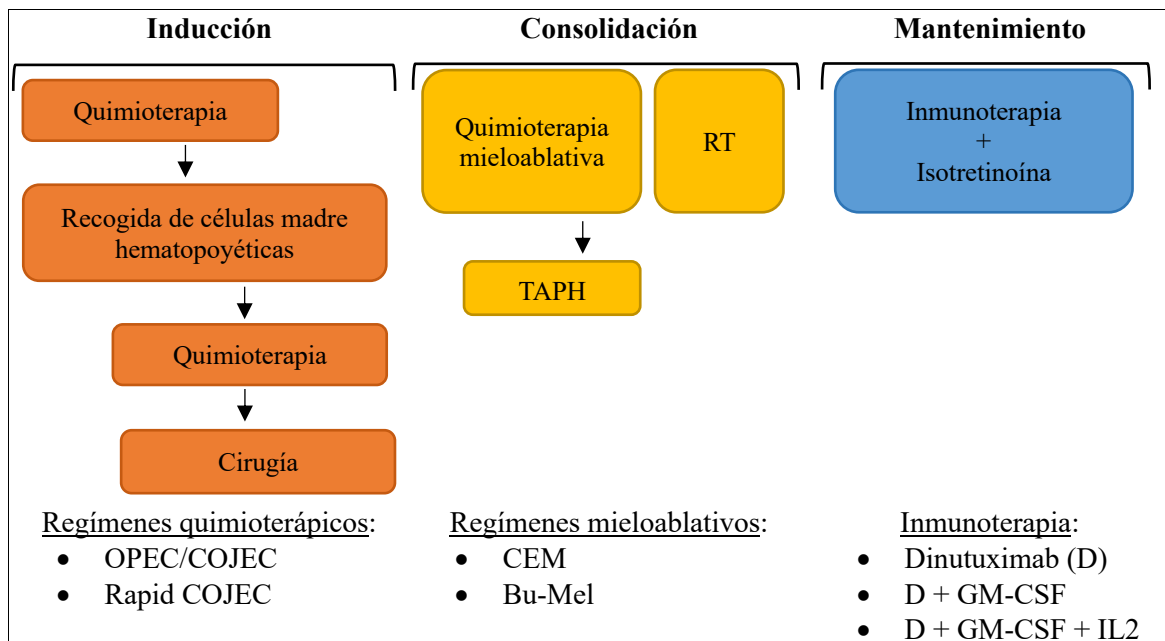


Figura 7. Resumen del esquema de tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo.

10.1.4.-Recaída

A pesar de los avances recientes, un alto porcentaje de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo recaen debido a la **persistencia de enfermedad residual** resistente a los medicamentos, y su eliminación sigue siendo uno de los desafíos más importantes. En los últimos diez años se han identificado varios fármacos altamente efectivos que pueden ofrecer beneficios a estos pacientes, potencialmente prolongando su supervivencia. Hay que entender que, a diferencia del enfoque inicial de proporcionar una terapia intensiva rápidamente, abordar una recaída implica considerar al neuroblastoma como una enfermedad crónica. Es importante brindar esperanza de cura a los pacientes, pero también se debe ser realista y reconocer que,

hasta hace poco, la posibilidad de una supervivencia a largo plazo sin enfermedad después de una recaída era muy baja, si es que existía.^{5,20}

1. Recaída aislada

Cuando se produce una recaída aislada, muchos pacientes pueden ser salvados exitosamente mediante intervenciones como la **cirugía y/o la radioterapia focal**.^{5,18} En situaciones donde se requiera **quimioterapia adicional**, se pueden emplear agentes conocidos por su eficacia contra el neuroblastoma o considerar la derivación de los pacientes a ensayos clínicos. Es común que presenten enfermedad metastásica y resistente a la quimioterapia, además, su biología puede haber cambiado significativamente debido a mutaciones y adaptaciones inducidas por la quimioterapia previa.^{5,17}

2. Neuroblastoma recidivante

En este caso, los regímenes iniciales suelen basarse en quimioterapias con mecanismos de acción diferentes a los agentes utilizados previamente.⁵

El **topotecán y el irinotecán** son inhibidores de la topoisomerasa utilizados comúnmente para el tratamiento del neuroblastoma recidivante. El topotecán se utiliza principalmente en combinación con ciclofosfamida, mientras que el irinotecán se utiliza en combinación con el agente alquilante temozolomida, y se ha observado que esta combinación tiene tasas de respuesta significativas en pacientes con neuroblastoma refractario o recurrente.^{5,18}

Otras formas adicionales de terapia se han centrado en marcadores de superficie celular específicos para las células tumorales del neuroblastoma. Debido a su origen, la mayoría de los neuroblastomas son MIBG-ávidos, y las infusiones de **¹³¹I-MIBG** permiten la entrega dirigida de radioterapia directamente a cualquier sitio de enfermedad activa.^{5,20} Se han realizado ensayos clínicos para identificar los mejores agentes cancerígenos para combinar con esta terapia. Se ha observado que topotecán combinado con ¹³¹I-MIBG puede aumentar su captación ya que aumenta la expresión del transportador de noradrenalina y, la combinación de dosis mieloablativas de CEM se asoció a una prometedora SLE y supervivencia global (SG), con altas tasas de respuesta en pacientes con respuesta parcial a la quimioterapia de inducción.^{5,22}

Sin embargo, a pesar de la eficacia demostrada de la terapia con MIBG, los principales desafíos continúan siendo el número limitado de instituciones capaces de administrar ¹³¹I a pacientes pediátricos, y la necesidad de contar con células madre disponibles para el rescate. Si bien estos regímenes basados en quimioterapia y MIBG han demostrado cierto éxito en el tratamiento del NB recurrente, las recaídas posteriores y la progresión de la enfermedad a menudo dejan a estos niños con opciones de tratamiento adicionales limitadas.^{5,18}

10.2.- Toxicidad y efectos secundarios a largo plazo

A medida que los avances en el tratamiento del neuroblastoma han aumentado, también lo han hecho los supervivientes a largo plazo. Debido al aumento en la intensidad del tratamiento, sobre todo en los pacientes con NB de alto riesgo, se ha incrementado la incidencia y gravedad de los efectos tardíos. Incluso para aquellos con enfermedad de bajo y mediano riesgo, los efectos tardíos en el sitio de la enfermedad y la exposición a la quimioterapia son una preocupación constante.⁵

Los efectos tardíos asociados incluyen la pérdida de audición, que es frecuente y suele ser causada por la exposición a compuestos de platino, por lo que debe realizarse cribado de ototoxicidad y en caso necesario remitir a un especialista.^{5,23} Estos agentes también contribuyen significativamente a las toxicidades renales a largo plazo. Otros efectos tardíos documentados abarcan enfermedad dental, diversos trastornos neurológicos que van desde déficits sensoriales hasta epilepsia manifiesta, así como cambios musculoesqueléticos, entre otros.⁵ La toxicidad cardiopulmonar también es un riesgo asociado, particularmente en pacientes que necesitan radioterapia y que se han sometido al tratamiento con antraciclinas.^{5,23}

La endocrinopatía es una de las complicaciones más frecuentes, puede manifestarse como deficiencia de hormona del crecimiento, hipotiroidismo, resistencia a la insulina, fallo ovárico prematuro y retraso en la pubertad. Estas condiciones endocrinas son más prevalentes en el grupo de neuroblastoma de alto riesgo.^{5,17} Aunque se ha demostrado la seguridad de la terapia con ¹³¹I-MIBG, y a pesar del uso de yoduro de potasio en la mayoría de protocolos para la protección tiroidea, se ha observado toxicidad en seguimientos de larga duración.²²

Los efectos tardíos del tratamiento del neuroblastoma, además de depender de los tratamientos recibidos, pueden variar según el sitio primario de la enfermedad. Por ejemplo, pacientes con compresión de la médula espinal pueden experimentar secuelas neurológicas como paraplejia o déficits sensoriales. También pueden desarrollar escoliosis o cifosis debido a la radioterapia o la laminectomía.^{5,17} Además, las dificultades de aprendizaje y los efectos psicosociales son preocupaciones importantes.⁵

Las segundas neoplasias malignas tienen una incidencia de 10%, lo que destaca la necesidad de nuevos tratamientos que reduzcan la toxicidad y mejoren la eficacia.^{5,17,23}

10.3.- Desafíos y futuras direcciones

10.3.1.- Inmunoterapia

1. Terapias dirigidas contra GD2

Dinutuximab beta es un análogo de dinutuximab producido por SIOPEN utilizado en monoterapia como tratamiento de segunda línea en el NB de alto riesgo en pacientes mayores de

12 meses que inicialmente respondieron a la quimioterapia, o combinado con IL-2 en pacientes con enfermedad refractaria. Sin embargo, esta combinación no ha demostrado mejoría significativa en la supervivencia pero sí un aumento de toxicidad por lo que se recomienda reservar la terapia adyuvante con IL-2 para aquellos tumores particularmente difíciles de tratar.

Naxitamab (hu3F8) es un anticuerpo antiGD2 humanizado IgG1 aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de Estados Unidos, en monoterapia o en combinación con GM-CSF para pacientes seleccionados con enfermedad refractaria o en recaída. Ha demostrado respuestas tumorales significativas y una mejora en la supervivencia libre de progresión con toxicidades manejables. Sin embargo, el tratamiento requiere supervisión para manejar adecuadamente el dolor y la hipotensión asociados.

Otros anticuerpos antiGD2 estudiados son 3F8 y hu14.18K322A, que demostraron eficacia en enfermedad mínima residual pero no en macroscópica.²¹

La terapia con células T que expresan receptores de antígenos quiméricos (**CARs**) ha mostrado cierta promesa en el reconocimiento del antígeno GD2 asociado al tumor. Los T-CAR de primera generación dirigidos a GD2 pueden inducir una remisión completa del tumor asociada con una mejor supervivencia. Sin embargo, un estudio más reciente que utilizó T-CAR de tercera generación dirigidos a GD2 no mostró una actividad antitumoral similar.^{5,22}

A diferencia de la terapia con anticuerpos antiGD2, los ensayos con T-CAR antiGD2 no han mostrado toxicidad "on-target, off-tumor" en los pacientes, aunque aún no se comprende completamente por qué existe esta diferencia en toxicidades. Este hecho sugiere que las células T-CAR presentan una buena ventana terapéutica cuando se dirigen a antígenos expresados en niveles bajos en tejido normal; y que el mecanismo de alodinia/neuropatía asociado con el anticuerpo anti-GD2 podría ser específico de las terapias basadas en anticuerpos, posiblemente debido al reclutamiento de complemento. En pacientes con NB, las toxicidades informadas de las células T-CAR dirigidas a GD2 hasta la fecha están relacionadas principalmente con la activación inmune y el síndrome de liberación de citocinas.²²

El progreso con el desarrollo de **anticuerpos anti-GD2** ha presentado varios desafíos. Se han observado recaídas tardías a pesar de la mejora en la supervivencia de los pacientes tratados con dinutuximab.^{5,21,24} Además, se ha observado una disminución en la expresión de GD2 en la recaída de algunos pacientes. Otro desafío importante es la asociación de la administración de anticuerpos monoclonales anti-GD2 con un dolor neuropático considerable. Estos desafíos subrayan la importancia de encontrar otros antígenos de superficie celular que estén sobreexpresados selectivamente en el neuroblastoma y puedan ser el objetivo de anticuerpos monoclonales, desarrollar estrategias adicionales contra GD2 que puedan superar la

resistencia de las células tumorales y disminuir el dolor neuropático asociado con la terapia actual basada en anticuerpos monoclonales anti-GD2.²⁴

2. Terapias dirigidas contra ALK

ALK está mutado o amplificado en aproximadamente el 14% de los pacientes con NB, tanto en casos esporádicos como familiares, y a menudo se expresa en la superficie de las células de NB.^{24,25} Estas mutaciones activan la actividad quinasa de ALK de manera independiente del ligando, lo que promueve la supervivencia, migración y proliferación celular. Además, hiperactivan la señalización de RAS-MAPK, lo que contribuye al desarrollo del cáncer, y también inducen la transcripción de N-myc en células de neuroblastoma, aumentando así su actividad oncogénica. Los tumores que presentan mutaciones de ALK junto con la sobreexpresión de N-myc muestran una mayor capacidad de metástasis e invasión.²⁵

Crizotinib y **lorlatinib**, dos inhibidores de ROS1 y ALK respectivamente, han demostrado eficacia en estudios preclínicos utilizando xenoinjertos. En particular, lorlatinib ha mostrado una actividad superior a crizotinib e incluso ha sido efectivo en xenoinjertos que eran resistentes a crizotinib. Además de estos fármacos, se están llevando a cabo estudios preclínicos con células T-CAR dirigidas específicamente a ALK.^{24,25}

En el contexto de la enfermedad recidivante, se están evaluando inhibidores más recientes y potencialmente más efectivos de la señalización de ALK.^{1,5,25}

3. Terapias dirigidas contra GPC2

Recientemente se ha descubierto que **GPC2** está expresado en neuroblastomas con amplificación de N-myc. Se han descrito enfoques con anticuerpos conjugados con fármacos (ADC) y terapia con células T-CAR dirigidas a GPC2. Sin embargo, la baja densidad de expresión en comparación con GD2 puede limitar la eficacia de estas terapias con la generación actual de células T-CAR. Se necesitan abordajes para mejorar la especificidad y potencia de las células T-CAR dirigidas a GPC2 o explorar terapias combinadas que ataquen múltiples antígenos simultáneamente.²⁴

10.3.2.- Mejora y optimización de la terapia de inducción

Para mejorar la terapia de inducción se plantean diferentes enfoques como la introducción de ¹³¹I-MIBG^{1,17}, dinutuximab y crizotinib; combinar la inmunoterapia y quimioterapia^{1,5,17}; y buscar un régimen más efectivo que rapidCOJEC e individualizar aún más la terapia de inducción, incluyendo anticuerpos dirigidos con y sin citoquinas inmunomoduladoras.^{1,17}

10.3.3.- Nuevos fármacos para la terapia de consolidación

Un posible enfoque adicional para disminuir las tasas de recaída implica el uso del fármaco antiprotozoario difluorometilornitina (DFMO) para la fase de mantenimiento. Este actúa como un inhibidor irreversible de la ornitina descarboxilasa, enzima que limita la síntesis de poliaminas. Es importante destacar que el gen asociado a esta enzima es un objetivo reconocido de N-myc.^{5,17} Además, este fármaco ha sido objeto de evaluación como agente único. Asimismo, se está investigando su potencial en combinación con otros agentes anticancerígenos, tales como celecoxib y el inhibidor de proteasomas bortezomib, en ensayos clínicos dirigidos a niños con neuroblastoma recurrente.⁵

10.3.4.- Nuevas dianas

Se ha avanzado mucho en la comprensión de los mecanismos moleculares del neuroblastoma, revelando alteraciones genéticas y vías disfuncionales clave en su desarrollo. El enfoque en terapias dirigidas a estas anomalías genómicas ofrece un nuevo tratamiento con potencial para ser más efectivo y menos tóxico para los pacientes.^{5,25}

Debido a la asociación de la amplificación de **N-myc** con casos de alto riesgo de NB, representa un objetivo terapéutico atractivo. Aunque se han realizado numerosos esfuerzos para desarrollar inhibidores de N-myc, dirigirse a él terapéuticamente es difícil debido a su naturaleza como factor de transcripción nuclear. Sin embargo, un estudio reciente de detección en líneas celulares cancerosas ha identificado JQ1, un inhibidor de la clase de proteínas bromodominio y extra-terminal (BET), como un potente inhibidor de N-myc.^{5,8} JQ1 actúa desplazando a BRD4 del promotor de N-myc, lo que resulta en la inhibición de la transcripción de N-myc, el arresto del ciclo celular y la apoptosis. Por lo tanto, los inhibidores de BRD4 representan una nueva clase de agentes terapéuticos para niños con NB recurrente.⁵

El papel de la señalización a través de la **vía RAS-MAPK** en el NB aún se comprende poco, pero se han identificado mutaciones activadoras en los genes de miembros de esta vía en subconjuntos de tumores de neuroblastoma tanto en el momento del diagnóstico como en la recaída. Además, la expresión del gen para la proteína activadora de la Ras GTPasa, NF1, también está vinculada con los resultados de los pacientes con neuroblastoma. Estudios recientes han identificado un posible papel para **NF1** como mediador de la resistencia a los retinoides en las células de neuroblastoma. Investigaciones adicionales han demostrado la eficacia del nuevo inhibidor de **MEK**, binimetinib, en modelos preclínicos de NB, lo que sugiere que los inhibidores de esta vía pueden ser efectivos en pacientes con enfermedad recidivante.^{1,5}

Recientemente, se ha identificado a la **quinasa Aurora A** como un objetivo prometedor (especialmente en el neuroblastoma amplificado en N-myc y con TP53 de tipo salvaje). Tiene

un papel esencial para la finalización adecuada de la mitosis. Cuando se sobreexpresa de manera aberrante conduce a inestabilidad genómica, supresión de la función de p53 y resistencia a la apoptosis. En el NB, su expresión se correlaciona con un estadio avanzado y una enfermedad de alto riesgo. Los inhibidores de esta quinasa bloquean la proliferación y la formación de colonias en agar blando de las células tumorales de neuroblastoma y aumentan la sensibilidad a la quimioterapia. Alisertib, un inhibidor de la quinasa aurora A ha demostrado eficacia y tolerabilidad razonable en NB refractario y avanzado, tanto solo como en combinación con irinotecán y temozolomida.^{5,22}

La tirosin-quinasa **RET**, se expresa principalmente en células derivadas de la cresta neural y es necesaria para la maduración del sistema nervioso periférico. Estudios han demostrado que RET es necesario para la diferenciación del neuroblastoma inducida por ácido retinoico y que la inhibición de RET es efectiva en modelos preclínicos.^{5,8}

Nifurtimox es un compuesto de nitrofurano que se ha utilizado para el tratamiento de la enfermedad de Chagas. Estudios preclínicos han demostrado que el nifurtimox inhibe el crecimiento de células de neuroblastoma in vitro y en vivo, y en ensayos clínicos de fase temprana se observaron respuestas tumorales en pacientes tratados con nifurtimox tanto como agente único como en combinación con quimioterapia, lo que ha llevado a la realización de un ensayo clínico fase II todavía en curso.⁵

Otras potenciales dianas que se están estudiando son: pequeñas moléculas inhibidoras dirigidas contra vías de señalización (por ejemplo, PI3K/AKT/mTOR, p53-MDM2, Bcl-2); inhibidores químicos inductores de autofagia; terapia dirigida a reguladores epigenéticos; terapias dirigidas a CTLA4 y PDL1; vacunas antitumorales; terapia basada en células NK; y radiofármacos dirigidos a NET (¹³¹I-MIBG) y al receptor de somatostatina.^{5,17,25}

11.- CONCLUSIONES

- El neuroblastoma es un tumor pediátrico neuroendocrino muy frecuente y es responsable de una gran parte de muertes por cáncer en niños. Su etiología es desconocida, se han descrito numerosos factores que favorecen su desarrollo pero no hay un claro desencadenante, siendo la mayoría de los casos esporádicos.
- El neuroblastoma es un tumor muy heterogéneo, tanto histológica como clínicamente, sin embargo, existen dos claros marcadores pronósticos, uno es la edad, a mayor edad peor es el pronóstico, y la amplificación de N-myc, siendo este el factor predictivo más fiable en cuanto a recidiva y aumento de mortalidad.
- Para decidir el tratamiento más adecuado para cada paciente es esencial un diagnóstico preciso con pruebas de imagen (ecografía, TC o RM y ¹²³I-MIBG) para determinar el tamaño del tumor primario y la extensión de la enfermedad, y biopsia para conocer la histología del tumor y realizar análisis genéticos que van a permitir la estratificación de los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo.
- La cirugía y quimioterapia son dos constantes en todos los grupos de riesgo, no obstante, recientemente se está cuestionando el rol de la cirugía. La observación expectante es una opción interesante para pacientes de bajo riesgo y se está investigando para ampliar sus indicaciones.
- El neuroblastoma de alto riesgo sigue siendo un desafío, requiere un tratamiento agresivo en 3 fases que incluye en su terapia estándar todas las modalidades de tratamiento; poliquimioterapia, cirugía, radioterapia, trasplante de progenitores hematopoyéticos, inmunoterapia e isotretinoína. Es en este grupo de pacientes donde se están centrando las principales investigaciones con el objetivo de encontrar tratamientos más efectivos y menos tóxicos.
- Los avances más recientes han sido la inclusión en el protocolo del neuroblastoma de alto riesgo el régimen quimioterápico rapidCOJEC permitiendo una inducción igual de efectiva pero más rápida; el trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos, tanto único como en tándem; y la introducción de la inmunoterapia, sobre todo las terapias de anticuerpos dirigidas frente al gangliósido GD2 junto a la isotretinoína.
- Las direcciones de tratamiento más prometedoras consisten en el desarrollo de nuevos anticuerpos frente a GD2 y terapias con T-CAR. También se está investigando el abordaje de nuevas dianas como ALK, GPC2 y N-myc.

12.- BIBLIOGRAFÍA

1. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valteau-Couanet D, Hero B, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021 May;68 Suppl 2(Suppl 2):e28473.
2. Russell H V, Park J, Wen PY, Loeffler JS, Ross ME. Clinical presentation , diagnosis , and staging evaluation of neuroblastoma UpToDate. 2011;1–22.
3. Ferrís i Tortajada J, Ortega García JA, García i Castell J, López Andreu JA, Berbel Tornero O, Crehuá Gaudiza E. Factores de riesgo para el neuroblastoma. *An Pediatría* [Internet]. 2005;63(1):50–60. Available from: <https://www.analesdepediatria.org/es-factores-riesgo-el-neuroblastoma-articulo-13076768>
4. Yağın B KLCM, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;(10). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006301.pub4>
5. Whittle SB, Smith V, Doherty E, Zhao S, McCarty S, Zage PE. Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2017 Apr;17(4):369–86.
6. Barrena Delfa S, Rubio Aparicio P, Martínez Martínez L. Neuroblastoma. *Cir Pediatr*. 2018;31:57–65.
7. Alonso Cadenas JA, Almodóvar Martín JL, Iglesias Bouzas MI, Jiménez García R, Serrano González A. Crisis adrenérgica como forma de debut de un neuroblastoma . Vol. 91, *Revista chilena de pediatría . scielocl* ; 2020. p. 767–72.
8. Ponzoni M, Bachetti T, Corrias MV, Brignole C, Pastorino F, Calarco E, et al. Recent advances in the developmental origin of neuroblastoma: an overview. *J Exp Clin Cancer Res* [Internet]. 2022;41(1):1–28. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02281-w>
9. Balaguer J, Castel V. Neuroblastoma. *An Pediatría Contin* [Internet]. 2008;6(5):276–83. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-anales-pediatria-continuada-51-articulo-neuroblastoma-S1696281808748807>
10. Vaquero M. Criterios pronósticos y análisis anatomopatológico de los tumores neuroblásticos. *Rev Esp Patol*. 2008;41(4):261–6.
11. Nakazawa A. Biological categories of neuroblastoma based on the international neuroblastoma pathology classification for treatment stratification. *Pathol Int* [Internet]. 2021;71(4):232–44. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/pin.13085>
12. Zeineldin M, Patel AG, Dyer MA. Neuroblastoma: When differentiation goes awry. *Neuron*. 2022 Sep;110(18):2916–28.
13. Xiong X, Li Y, Liu L, Qi K, Chen Y, Fang J. Arsenic trioxide induces cell cycle arrest and affects Trk receptor expression in human neuroblastoma SK-N-SH cells. *Biol Res* [Internet]. 2018;51. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-97602018000100217&nrm=iso

14. Jahangiri L. Neuroblastoma Interaction with the Tumour Microenvironment and Its Implications for Treatment and Disease Progression. *Curr Oncol* [Internet]. 2023;30(10):9116–40. Available from: <https://www.mdpi.com/1718-7729/30/10/659>
15. Jahangiri L. Predicting Neuroblastoma Patient Risk Groups, Outcomes, and Treatment Response Using Machine Learning Methods: A Review. *Med Sci* [Internet]. 2024;12(1). Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3271/12/1/5>
16. Gao J, Fosbrook C, Gibson J, Underwood TJ, Gray JC, Walters ZS. Review: Targeting EZH2 in neuroblastoma. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2023 Sep 1;119. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102600>
17. Russell H V, Park J, Wen PY, Loeffler JS, Ross ME. Treatment and prognosis of neuroblastoma Authors. *UpToDate*. 2023;1–21.
18. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1305–16.
19. Peinemann F van DECEH, Tytgat GAM. Anti-GD2 antibody-containing immunotherapy postconsolidation therapy for people with high-risk neuroblastoma treated with autologous haematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2019;(4). Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012442.pub2>
20. Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2010;362(23):2202–11. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMra0804577>
21. Kennedy PT, Zannoupa D, Son MH, Dahal LN, Woolley JF, Zannoupa D, et al. Neuroblastoma : an ongoing cold front for cancer immunotherapy. 2023;1–12.
22. Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, Austin M, Heaton TE, Bruny J, et al. Update on neuroblastoma. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2019;54(3):383–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346818305748>
23. DuBois SG, Macy ME, Henderson TO. High-Risk and Relapsed Neuroblastoma: Toward More Cures and Better Outcomes. *Am Soc Clin Oncol Educ book Am Soc Clin Oncol Annu Meet*. 2022 Apr;42:1–13.
24. Anderson J, Majzner RG, Sondel PM. Immunotherapy of Neuroblastoma: Facts and Hopes. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2022 Aug;28(15):3196–206.
25. Zafar A, Wang W, Liu G, Wang X, Xian W, McKeon F, et al. Molecular targeting therapies for neuroblastoma: Progress and challenges. *Med Res Rev*. 2021 Mar;41(2):961–1021.