



PROTOCOLO NACIONAL DE TRATAMIENTO NEUROBLASTOMA DE ALTO RIESGO – ACHOP 2024



Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología Pediátrica



EQUIPO DESARROLLADOR:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO, INMUNOTERAPIA:

Mauricio Chaparro
Patricia Montenegro
Martha Piña
Carlos Pardo
Lina Quiroz
Alexis Franco
Federico Arroyave
Laura Hernández

PATOLOGÍA:

Carolina Mantilla
Edna Quintero

ONCOLOGÍA MOLECULAR:

Edgar Cabrera
John Lopera
Camilo Riaño

RADIOTERAPIA:

José Alejandro Esguerra

MEDICINA NUCLEAR:

Humberto Varela

CIRUGÍA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA:

Iván Darío Molina
Carlos Blanco
Lorena Echeverría
Juan Pablo Luengas
William Murcia
Galo Veintemilla
Carlos Villamil

TABLA DE CONTENIDOS

1. JUSTIFICACIÓN	7
2. OBJETIVOS	7
2.1 OBJETIVO PRINCIPAL.....	7
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	7
3. POBLACIÓN DE IMPACTO	8
4. ANTECEDENTES	8
5. GRUPO DE PACIENTES	12
5.1 Criterios recomendados para entrar en el protocolo.....	12
5.2 Criterios recomendados para entrar en la fase de consolidación.....	12
5.3 Criterios recomendados para realizar radioterapia local.....	13
5.4 Criterios recomendados para iniciar el tratamiento de mantenimiento.....	14
6. PRESENTACIÓN CLÍNICA	14
6.1 Pruebas de laboratorio de diagnóstico:.....	16
6.2 Imagen radiográfica y evaluación metastásica:.....	17
6.3 Patología.....	18
6.4 Histopatología	20
6.4.1 Observaciones generales.....	20
6.4.2 Fijación y procesamiento macroscópico del material tumoral en caso de tumores resecados	21

6.4.3	Fijación y procesamiento macroscópico del material tumoral en caso de biopsias quirúrgicas	22
6.4.4	Aseguramiento del material tumoral en caso de biopsias con aguja gruesa (TRUCUT)	22
6.4.5	Aseguramiento del material tumoral en caso de aspiraciones con aguja fina (BACAF)	22
6.4.6	Informe histológico	23
6.4.7	Inmunohistoquímica.....	25
6.5	Caracterización genómica	25
6.6	Patología Molecular	27
6.6.1	Estado del oncogén MYCN	28
6.6.2	Perfil del número de copias genómicas.....	28
6.6.3	La clasificación del perfil genómico se realiza de la siguiente manera:.....	28
6.6.4	Propuesta de estudios moleculares adicionales.....	29
6.7	Biomarcadores:.....	31
7.	ESTADIFICACIÓN	32
8.	DETALLES DEL TRATAMIENTO	36
8.1	Quimioterapia.....	36
8.1.1	Quimioterapia de inducción.....	36
8.1.2	Inducción de quimioterapia RAPID COJEC	36
8.1.3	Ciclos de TVD	41
8.1.4	Recolección de células madre de sangre periférica.....	42
8.2	Cirugía en neuroblastoma	48
8.2.1	Puntos clave	48
8.2.2	Imágenes preoperatorias.....	49
8.2.3	Definición de los procedimientos.....	50
8.2.4	Definición de complicaciones quirúrgicas mayores	52
8.2.5	Aspectos de los procedimientos quirúrgicos.....	52
8.2.6	Recuperación postquirúrgica	55

8.2.7	Claves del registro en la descripción quirúrgica:.....	56
8.3	Radioterapia.....	56
8.3.1	Momento de la radioterapia.....	57
8.3.2	Simulación, planeación, delimitación de volúmenes y dosis de la radioterapia	58
8.4	Fase de mantenimiento	61
8.5	Programación del mantenimiento	62
9.	SEGUIMIENTO Y VALORACIONES	64
9.1	Seguimiento al protocolo.....	64
9.2	Evaluación de la enfermedad en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento	64
9.3	Valoración de toxicidad durante el tratamiento	65
9.4	Resumen de la evaluación de toxicidad durante la fase de consolidación	66
9.5	Resumen de evaluación de toxicidad durante el mantenimiento...	67
10.	RESUMEN DE EFECTOS SECUNDARIOS CONOCIDOS CON EL USO DE DINUTUXIMAB BETA	68
11.	MODIFICACIONES Y RETRASOS DE DOSIS	72
11.1	Inducción	72
11.2	TVD	74
11.3	Tratamiento de mantenimiento.....	75
12.	SEGUIMIENTO DEL PACIENTE	77
12.1	Cronograma de la evaluación del paciente	77

12.2	Evaluación del tumor primario	78
12.3	Evaluación de enfermedad metastásica.....	78
12.4	Evaluación del tumor primario	79
12.5	Evaluación de enfermedad metastásica.....	79
12.6	Evaluación de seguimiento a largo plazo.....	79
13.	REFERENCIAS	82

1. JUSTIFICACIÓN

Los resultados obtenidos por VIGICÁNCER han permitido conocer el panorama actual de los niños colombianos con neuroblastoma de alto riesgo. En nuestro país, la inmunoterapia y otras terapias aún no son parte de los protocolos de tratamiento estándar para el neuroblastoma, específicamente de alto riesgo.

Sin embargo, en todos los hospitales que hacen parte del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Cáncer Infantil, VIGICÁNCER se ha implementado la terapia multimodal como tratamiento de primera línea, desde el año 2007, con el fin de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes. A pesar del tratamiento multimodal que incluye, quimioterapia de inducción, tratamiento local (cirugía y radioterapia), altas dosis de quimioterapia (HDC) seguido por rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) y terapia de mantenimiento, el pronóstico de estos pacientes aún persiste muy bajo.

El Protocolo SIOPEX tiene el mayor número de países involucrados y pacientes tratados, los resultados están soportados por Estudios fase III, lo cual favorecerá los pasos regulatorios.

El Grupo Asesor considera que Colombia tiene recursos y centros para tratar a los pacientes con protocolo de tratamiento similar a los centros del primer mundo. Y existe experiencia local con el uso de Dinutuximab Beta en el país.

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Mejorar la sobrevida global en la población del protocolo.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Medir la mejoría en sobrevida libre de evento con el uso de terapia biológica.
- Medir toxicidad asociada con el uso de este protocolo.

3. POBLACIÓN DE IMPACTO

La población a quien se aplicará el protocolo de tratamiento son: niños, niñas y adolescentes menores de 18 años de edad, con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo.

4. ANTECEDENTES

El neuroblastoma es el tipo de tumor sólido más frecuente extracraneano en pediatría. Constituye aproximadamente entre el 8 al 10% de todos los tumores en la infancia y es responsable de alrededor del 15% de las muertes por cáncer en este grupo de edad. En Estados Unidos, la prevalencia es de aproximadamente 1 caso por cada 7000 nacimientos, con una incidencia de 10.5 por millón de niños entre 0 y 14 años.

En Colombia disponemos de las cifras arrojadas por el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Cáncer Infantil (VIGICÁNCER), con una incidencia para el año 2023, de 2%, con una prevalencia en niños del 3%, y una sobrevida a 5 años del 51%, con una brecha de 32%, cuando se compara con la sobrevida global a 5 años reportada por SEER (*The Surveillance, Epidemiology, and End Results*) en Estados Unidos.

Hasta hace 50 años, la tasa de supervivencia a 5 años para pacientes de alto riesgo era inferior al 20%. Sin embargo, en los últimos años, los avances en la comprensión de la causa del cáncer, así como en el diagnóstico y tratamiento, han aumentado la tasa de supervivencia global a más del 50%, después del 2009.

Existen sistemas de clasificación, como el INSS y el COG, que ayudan a determinar el riesgo del neuroblastoma y guían las decisiones de tratamiento. Estos sistemas consideran factores como la edad, la amplificación del gen MYCN y la histología del tumor.

El tratamiento del neuroblastoma implica múltiples fases, incluyendo quimioterapia, cirugía, trasplante de células madre, radioterapia y terapias biológicas. El objetivo inicial es lograr reducir el tamaño tumoral, para complementar el manejo, buscando eliminar células resistentes y lograr profundizar a la mínima expresión la enfermedad residual mínima.

Los resultados para los niños con neuroblastoma de alto riesgo recién diagnosticados han mejorado significativamente en los últimos 20 años, sin embargo, su pronóstico persiste pobre a pesar del tratamiento multimodal. Las tasas de supervivencia siguen siendo apenas superiores al 50%. La terapia moderna para pacientes de alto riesgo en países de ingresos altos se compone de terapia de inducción que incluye quimioterapia multiagente y cirugía, terapia de consolidación que consiste en quimioterapia de dosis alta con rescate de células madre autólogas y radioterapia de haz externo, e inmunoterapia postconsolidación, para tratar la enfermedad residual mínima. La respuesta metastásica tras la quimioterapia de inducción se ha identificado como un factor pronóstico adverso en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.

Los investigadores de todo el mundo llevan mucho tiempo descubriendo los retos que plantea esta enfermedad, y los esfuerzos de colaboración internacional han dado lugar a conocimientos clave sobre las bases biológicas del neuroblastoma y a importantes avances en su tratamiento. Se han utilizado diferentes regímenes de inducción: La SIOPEX utilizó Rapid COJEC en su práctica habitual (Pearson *et al.* Lancet Oncol, 2008) mientras que El *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (MSKCC) investigó el efecto de dos combinaciones de fármacos sin resistencia cruzada (régimen N7), luego adoptado como terapia de inducción estándar por el COG (Kushner *et al.* JCO, 1994). El estudio multicéntrico de SIOPEX se llevó a cabo durante casi 16 años en total e incluyó cinco aleatorizaciones que han abordado preguntas importantes relacionadas con las tres fases del tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo (inducción, consolidación y postconsolidación).

En estudios previos de grupos cooperativos, aproximadamente entre el 7% y el 15% de los pacientes experimentaron una progresión temprana de la enfermedad, lo que subraya la importancia de identificar el tratamiento inicial más eficaz para los pacientes de alto riesgo. Además, se ha demostrado que los resultados de supervivencia posteriores, son superiores en los pacientes que experimentan una respuesta parcial o mejoría tumoral durante el tratamiento de inducción en comparación con los que tienen una enfermedad estable o progresión durante la inducción. En el ensayo HR-NBL1.5, el régimen europeo asociado con los mejores resultados de inducción notificados (conocido como cisplatino en infusión rápida, vincristina, carboplatino, etopósido y ciclofosfamida [COJEC] se comparó con el régimen norteamericano asociado con los mejores

resultados de inducción notificados (el régimen N5 desarrollado por investigadores del *Memorial Sloan Kettering Cancer Center, o MSKCC N5*).

En el estudio HR-NBL1 se incluyó a un total de 941 pacientes, la diferencia en la duración de la inducción para los pacientes asignados al COJEC rápido y al MSKCC N5 fue relativamente pequeña y las proporciones de pacientes de cada brazo que tuvieron respuestas objetivas y respuestas metastásicas completas fueron similares, al igual que las proporciones de pacientes que pudieron continuar con el tratamiento en el estudio. Sin embargo, parece que la carga de toxicidad relacionada con la terapia se mitigó en cierta medida con el COJEC rápido en comparación con el MSKCC-N5, una consideración importante para los niños pequeños que reciben una terapia muy prolongada e intensiva para esta enfermedad. Los pacientes fueron tratados en 160 centros de más de 25 países y, por lo tanto, la diversidad de centros participantes es una verdadera fortaleza, en particular porque la toxicidad fue, en última instancia, una consideración muy importante.

Aunque las toxicidades agudas resultaron cruciales a la hora de seleccionar el régimen estándar SIOPEN basándose en los datos de este estudio, es bien sabido que los pacientes con neuroblastoma de alto riesgo sufren una enorme carga de efectos tardíos, como pérdida de audición, baja estatura y riesgo de una segunda neoplasia. Los pacientes del brazo MSKCC-N5 del ensayo, tuvieron tasas nominalmente más altas de ototoxicidad de cualquier grado y de ototoxicidad de grado 3-4 durante el período de seguimiento descrito en este manuscrito. Será importante seguir a los pacientes de este ensayo en el futuro para comprender si surgen, con el tiempo, otras diferencias en los efectos tardíos asociados a estos dos regímenes de inducción.

A medida que se llevan a cabo ECA para identificar los regímenes asociados con mejores resultados de supervivencia y toxicidad entre los grupos de pacientes tratados en ensayos de neuroblastoma de alto riesgo, también es importante identificar la base de la respuesta diferencial al tratamiento dentro de los grupos de pacientes en dichos estudios. Además, es fundamental que utilicemos los datos derivados de los ECA para desarrollar predictores de respuesta diferencial. El desarrollo de biomarcadores predictivos sólidos podría permitir un tratamiento más preciso, reservando así los componentes más tóxicos de la terapia para los pacientes que puedan obtener el mayor beneficio de ellos.

El criterio de valoración primario de respuesta completa metastásica en el ensayo SIOPEN pone de manifiesto las limitaciones actuales de nuestra capacidad para predecir la respuesta a la quimioterapia en esta enfermedad. El grupo SIOPEN informó de una asociación significativa entre la amplificación MYCN del tumor y la respuesta favorable a la quimioterapia, validando la misma observación de grupos anteriores.

A medida que se ha ido conociendo mejor la genómica del neuroblastoma, varias características moleculares, incluidas las aberraciones ALK y la presencia de mecanismos de mantenimiento de los telómeros, se han asociado con una supervivencia global y/o libre de eventos inferior. El impacto de estos biomarcadores adicionales en la predicción de la respuesta a la quimioterapia sigue siendo en gran medida, desconocido. El uso de bioespecímenes con anotaciones clínicas procedentes de grandes ensayos de grupos cooperativos, como HR-NBL1.5/SIOPEN, tiene el potencial de proporcionar información importante que puede permitir refinar las estrategias de tratamiento iniciales, para pacientes cuyos tumores albergan mutaciones y alteraciones moleculares específicas.

La mayoría de los ensayos modernos de grupos cooperativos han arrojado tasas de respuesta al final de la inducción de aproximadamente el 70% al 80%, independientemente del número de ciclos o de los agentes quimioterápicos convencionales específicos utilizados, se ha visto que la respuesta metastásica tras la quimioterapia de inducción se ha identificado como un factor pronóstico en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. En este contexto, los nuevos ensayos de neuroblastoma de alto riesgo deberían evaluar rigurosamente estrategias de inducción que incorporen terapias dirigidas prometedoras que hayan mostrado actividad en el contexto de la recidiva.

Actualmente, existen estudios en curso en los cuales los pacientes con tumores con mutación ALK o amplificación ALK se asignan de forma no aleatoria para recibir un inhibidor de ALK, junto con la terapia de inducción convencional. Asimismo, el ensayo SIOPEN HR-NBL2 evaluará la adición de un inhibidor de ALK a la terapia de inducción COJEC rápido para pacientes con tumores con una aberración ALK. Estos grandes ensayos internacionales brindarán la oportunidad de probar la hipótesis de que la introducción temprana de terapias dirigidas puede ayudar a superar la meseta terapéutica destacada por el ensayo SIOPEN HR-NBL1.5 y dar lugar a mejores resultados para los niños con enfermedad de alto riesgo.

5. GRUPO DE PACIENTES

5.1 Criterios recomendados para entrar en el protocolo

Pacientes con diagnóstico histológico de neuroblastoma según el Grupo Internacional de Riesgo de Neuroblastoma (INRG) y según los criterios del INSS Neuroblastoma de alto riesgo definido como:

- Neuroblastoma en estadio M con más de 365 días de edad en el momento del diagnóstico (sin límite superior de edad), cualquier estado MYC*o.
- Neuroblastoma L2, M o Ms con **amplificación de MYC**, cualquier edad.

5.2 Criterios recomendados para entrar en la fase de consolidación

La validación de la elegibilidad para la fase de consolidación con altas dosis de quimioterapia (HDC) (Bu-Mel) **se realizará al final de la inducción tras la evaluación de la enfermedad y tras la cirugía del tumor primario para aquellos pacientes que recibirán cirugía antes de la HDC.**

El paciente recibirá HDC si:

- Respuesta metastásica suficiente, definida como:
 - **Enfermedad ósea:** Captación de MIBG (o captación de FDG-PET para tumores no ávidos de MIBG) completamente resuelta tras RAPID COJEC o puntuación SIOPEN ≤ 3 y al menos 50% de reducción en la puntuación de MIBG (o ≤ 3 lesiones óseas y al menos 50% de reducción en el número de lesiones óseas ávidas de FDG-PET para tumores no ávidos de MIBG) tras 2 ciclos de TVD.
 - **Enfermedad de la médula ósea:** RC y/o enfermedad mínima (EM) según los Criterios Internacionales de Respuesta al Neuroblastoma [Park JR, JCO 2017; Burchill S., Cancer 2017].
 - Otras localizaciones metastásicas: Respuesta completa tras quimioterapia de inducción +/- cirugía.

- Función orgánica y estado funcional aceptables:
 - Estado funcional $\geq 50\%$.
 - Estado hematológico: ANC $> 0,5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 20 \times 10^9/L$
 - Función hepática: Alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 3,0 \times ULN$ y bilirrubina en sangre $\leq 1,5 \times ULN$ (toxicidad $<$ grado 2). En caso de toxicidad $>$ grado 2, se recomienda la asesoría de un experto para definir el mejor abordaje para dichos pacientes.
 - Función renal: Depuración de creatinina y/o TFG $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. Si el FG $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, se recomienda la asesoría de un experto para definir el mejor enfoque para estos pacientes.
 - Función cardíaca: Fracción de acortamiento $\geq 28\%$ o fracción de eyección $\geq 55\%$ por ecocardiograma, sin insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Presión arterial pulmonar normal.
 - Radiografía de tórax y saturación de oxígeno normales.
 - Ausencia de cualquier toxicidad $\geq$ grado 3.
- Suficientes células madre recolectadas disponibles; mínimo requerido: 3×10^6 células CD34+/kg de peso corporal almacenadas en 2 fracciones separadas.

Para tener en cuenta:

- Para pacientes con respuesta metastásica insuficiente al final de la inducción ("enfermedad refractaria"), se recomienda la asesoría de un experto para definir el mejor abordaje para dichos pacientes.
- Para pacientes de 12-18 meses con estadio M no amplificado por MYC, y con alteraciones cromosómicas numéricas únicamente, en caso de respuesta completa metastásica, el tratamiento se completará con cirugía, sin HDC ni tratamiento de mantenimiento.

5.3 Criterios recomendados para realizar radioterapia local

- No evidencia de progresión de la enfermedad tras HDC/ASCR.
- El intervalo entre la última ASCR y la radioterapia debe ser idealmente entre 60 y 90 días.
- Estado funcional $\geq 50\%$.
- Estado hematológico: ANC $> 0,5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 20 \times 10^9/L$.
- Función hepática aceptable (si el hígado se encuentra en el volumen irradiado): Alanina aminotransferasa (ALT) $< 3,0 \times ULN$ y bilirrubina en sangre $< 1,5 \times ULN$ (toxicidad $<$ grado 2).

5.4 Criterios recomendados para iniciar el tratamiento de mantenimiento

- Ausencia de enfermedad progresiva.
- Estado funcional $\geq 50\%$ por la escala funcional validada en cada institución.
- El mantenimiento (comenzando con 13-cis-RA), no debe iniciarse idealmente más tarde del día 120 post ASCR,
- Estado hematológico: ANC $> 0,5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 20 \times 10^9/L$ y hemoglobina $> 7,0 \text{ g/dL}$,

Función orgánica aceptable:

- Función hepática: Alanina aminotransferasa (ALT) $< 3,0 \times \text{ULN}$ y bilirrubina en sangre $< 1,5 \times \text{ULN}$ (toxicidad $< \text{grado } 2$),
- Función renal: Depuración de creatinina y/o TFG $\geq 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (toxicidad $< \text{grado } 2$).
- Función cardíaca: Fracción de acortamiento $\geq 28\%$ o fracción de eyección $\geq 55\%$ por ecocardiograma, sin insuficiencia cardíaca congestiva clínica.
- Radiografía de tórax y saturación de oxígeno normales.
- Ausencia de cualquier toxicidad $\geq \text{grado } 3$.

6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

La mediana de edad al momento del diagnóstico del neuroblastoma es de 18 meses, con un 40% de los pacientes diagnosticados en la infancia y un 90% de los pacientes < 10 años de edad. La edad al diagnóstico es altamente pronóstica, ya que los pacientes < 18 meses de edad tienen una supervivencia general mucho mejor que los pacientes > 18 meses de edad. Los adolescentes y adultos rara vez desarrollan neuroblastoma, pero generalmente muestran un curso clínico más indolente con resistencia de novo a la quimioterapia. En adolescentes, aproximadamente el 40% de estos tumores albergan mutaciones de pérdida de función en ATRX en comparación con $< 20\%$ en niños más pequeños y 0% en bebés < 1 año de edad.

La presentación clínica puede ser muy heterogénea, en un rango desde tumores con regresión espontánea, tumores incidentales asintomáticos, hasta metástasis generalizadas con manifestaciones sistémicas. La

La sintomatología depende de la biología del tumor, el sitio de origen, la edad del paciente y la presencia de diseminación a médula ósea o la presencia de síndromes paraneoplásicos. Los signos y síntomas clínicos del neuroblastoma están directamente relacionados con la ubicación del tumor primario y los sitios de la enfermedad metastásica.

Los tumores primarios pueden formarse en cualquier parte del sistema nervioso simpático, y >50% ocurren en la médula de las glándulas suprarrenales (los tumores suprarrenales primarios bilaterales ocurren en <1% de todos los casos). Estos tumores se asocian con una peor supervivencia que los tumores primarios en otras regiones. Los tumores primarios suprarrenales pueden presentarse como una masa abdominal y pueden ser notados por los cuidadores sin ningún síntoma o pueden causar distensión significativa con o sin dolor, los tumores que surgen de las raíces nerviosas simpáticas provocan síntomas que varían en función del lugar de origen. Los tumores que se originan en el cuello suelen causar el síndrome de Horner.

Los tumores torácicos suelen presentarse en el mediastino posterior y en los ganglios paraespinales, con invasión de los agujeros neurales. Los tumores pélvicos también pueden causar síntomas neurológicos como disfunción vesical, estreñimiento o dolor o debilidad en las extremidades inferiores debido a la afectación de las raíces nerviosas. Cualquiera de estas localizaciones tiene el potencial de invadir los agujeros neurales y causar síntomas de compresión de la médula espinal.

Los síndromes paraneoplásicos están relacionados más en su mayoría con enfermedad localizada. El más frecuente de ellos es el síndrome opsoclonus mioclonus, el cual se presenta en un 2-4% de los pacientes, y se caracteriza por movimientos oculares multidireccionales rápidos, movimientos musculares involuntarios tipo sacudidas y ataxia. Pueden secretar péptido vasoactivo intestinal causando diarrea profusa, como fenómeno paraneoplásico.

Las metástasis están presentes al diagnóstico en aproximadamente el 50% de los pacientes, siendo la médula ósea, el hueso y los ganglios linfáticos regionales los sitios más comunes, la afectación del sistema nervioso central y los pulmones son poco frecuentes. Los sitios óseos metastásicos específicos pueden provocar dolor óseo localizado y cojera, y la metástasis periorbitaria, puede presentarse como proptosis (protrusión del globo ocular fuera de la cuenca del ojo) o hematomas periorbitarios.

que dan origen al signo clínico denominado en “ojos de mapache” que referencia la equimosis periorbitaria descrita. La afectación hepática extensa puede observarse en lactantes y puede ser la responsable de la presencia asociada de coagulopatía, y/o disfunción renal y pulmonar debido a la distensión abdominal que puede en un grado severo de afectación tributaria de un fenómeno de hipertensión abdominal.

Por otra parte, las metástasis en la piel pueden aparecer como nódulos subcutáneos indoloros en cualquier parte del cuerpo con un tono azulado característico, que también suelen acompañarse por la presencia de síntomas sistémicos como fiebre y pérdida de peso. Como último signo clínico a caracterizar, se describe la liberación de catecolaminas de los pacientes que pueden presentar *flushing*, taquicardia o hipotensión o el compromiso medular que suele presentarse con signos de falla medular, compromiso de su estado general importante, dolor óseo, pérdida de peso e irritabilidad.

DIAGNÓSTICO

El neuroblastoma se diagnostica y se categoriza la estadificación a través de la combinación de histología, bioquímica y métodos imagenológicos.

6.1 Pruebas de laboratorio de diagnóstico:

Inicialmente debe realizarse un hemograma completo con extendido de sangre periférica, tiempos de coagulación, electrolitos, función renal, función hepática, ferritina y lactato deshidrogenasa; estas dos últimas pruebas están relacionadas con una menor supervivencia cuando están elevadas, relacionadas directamente con la carga tumoral al diagnóstico. Se deben determinar los niveles de catecolaminas en orina: ácido vanilmandélico (VMA), ácido homovanílico (HVA) y dopamina. Estas catecolaminas y metabolitos de catecolaminas se encuentran en el 75% de los niños con neuroblastoma. La normetadrenalina, la metadrenalina y la metoxitiramina totales y libres de plasma pueden extraerse en el suero como sustituto si no se puede recoger orina, y por tanto, representan una alternativa conveniente a los marcadores de orina, ya que a veces es difícil obtener muestras de orina adecuadas en los lactantes.

6.2 Imagen radiográfica y evaluación metastásica:

Las imágenes del tumor y la evaluación metastásica del neuroblastoma incluyen la evaluación radiológica del tumor primario y las metástasis osteomedulares y/o de tejidos blandos.

Se requieren imágenes anatómicas del sitio primario, la ecografía es con frecuencia la primera modalidad de imágenes utilizada en la sospecha del neuroblastoma, debido a su amplia disponibilidad y su carácter no invasivo, es una forma accesible de confirmar la presencia y localización primaria de una masa. Y debe conducir inmediatamente con el objetivo de una mejor localización y caracterización a realizar una tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), ambas con medio de contraste y según disponibilidad inmediata. En estas imágenes siempre se debe incluir el lugar primario, así como el tórax, el abdomen y la pelvis para comprobar si hay diseminación ganglionar o extensión posterior.

Generalmente, se da preferencia a la resonancia magnética, a pesar de un tiempo de adquisición más largo y la necesidad de sedación en niños más pequeños, basada en imágenes de mayor resolución de contraste utilizando secuencias de resonancia magnética ponderadas en T1 y T2 y la falta de exposición a radiación ionizante. Los tumores suelen tener una densidad heterogénea y frecuentemente se presentan con calcificaciones y afectación de los ganglios linfáticos regionales. Las imágenes radiográficas se pueden utilizar para identificar la presencia de factores de riesgo definidos por imágenes (IDRF) para la escisión quirúrgica del tumor y permiten la estadificación del tumor.

La gammagrafía con 123I-metayodobencilguanidina (MIBG) es esencial para la estadificación, ya que permite la identificación de la lesión primaria y metástasis. La gammagrafía utiliza mIBG radiomarcada (una molécula con una estructura similar a la noradrenalina) con Yodo-123 (123I), ya que aproximadamente el 90% de los neuroblastomas son ávidos de mIBG, debido a la expresión del transportador de noradrenalina, que permite la captación de mIBG en las células tumorales. La exploración mIBG tiene una sensibilidad estimada del 90 %, una especificidad del 99 % y permite la evaluación de la enfermedad de la médula ósea y los tejidos blandos tanto local como metastásica. Una lesión inequívoca MIBG-positiva en un lugar distante es suficiente para determinar la enfermedad metastásica. Sin embargo, una sola lesión equívoca en las exploraciones con MIBG, requiere confirmación con otra modalidad de imagen, a saber, radiografía

convencional y RM o TC si los hallazgos radiográficos son negativos o con biopsia.

Para evaluar mejor la extensión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento, se recomienda el uso de un sistema de puntuación semicuantitativo. En aquellos tumores que no son ávidos por el MIBG, la F-DOPA PET/CT, es una opción, ya que permite una mejor detección, especialmente de las lesiones óseas. El *score* de SIOPEX para evaluar la carga de la enfermedad puede ser utilizado en este tipo de imágenes, sin embargo, se necesitan estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar su valor pronóstico.

Las técnicas de imagen híbridas, que utilizan sistemas de cámaras multimodales y permiten la integración de la TC por emisión de fotón único (SPECT; que utiliza trazadores radiográficos con la TC), pueden combinar el contraste proporcionado por los fármacos radiactivos ávidos de tumores con la precisión anatómica de la TC. Actualmente, se están evaluando métodos de puntuación semicuantitativos basados en mIBG, para determinar la importancia pronóstica en el momento del diagnóstico del neuroblastoma y durante el seguimiento.

En Colombia no se puede realizar mIBG con I 123 porque este se produce en ciclotron y decae rápidamente por tener una vida media corta. Si se hiciera mIBG sería con I 131 y siempre debe ser con spect/ct. En la actualidad la importación es cara por lo cual se dejó de realizar, no obstante es una buena estrategia para diagnosticar, dar seguimiento y respuesta al tratamiento del NB. La PET/ct es en el momento el mejor estudio de medicina nuclear para el NB porque da pronóstico, puede monitorizar la respuesta al tratamiento, estadificar, diferenciar entre tumor viable y no viable y si se sospecha que la mIBG no está observando una metástasis, se debe realizar un FDG. No sirve para ver compromiso medular por el NB. Si el paciente tiene un MYCN amplificado, el SUV Max es mayor.

6.3 Patología

La estadificación completa requiere aspirados bilaterales de médula ósea (protocolo completo de estudios morfológicos e inmunohistoquímicos de células de la médula ósea) por biopsias trefinas de médula ósea, obtenidas de ambas crestas ilíacas y examen histológico e inmunohistoquímico para un enfoque cuantitativo y determinar la enfermedad metastásica. Por

último, la medición de transcripciones específicas del neuroblastoma, usando herramientas moleculares como PHOX2B o TH, por PCR cuantitativa con transcriptasa inversa en sangre o médula ósea puede proporcionar información de pronóstico adicional.

La biopsia del tumor confirma el diagnóstico y provee información importante acerca del pronóstico, dependiendo de los hallazgos histológicos reportados. El neuroblastoma se caracteriza por presentar células pequeñas, redondas y azules, que pueden diferenciarse de otros tumores como Ewing, sarcomas, linfomas, entre otros. La patología del neuroblastoma es un determinante importante del pronóstico.

Los tumores neuroblásticos periféricos muestran diferentes grados de diferenciación morfológica, como el neuroblastoma (compuesto predominantemente por pequeñas células tumorales redondas inmaduras), el ganglioneuroma (compuesto tanto por células inmaduras como por células tumorales con diferenciación neuronal terminal a células ganglionares) y ganglioneuroma (compuesto por células tumorales que muestran maduración con diferenciación neuronal terminal a células ganglionares). En este apartado es necesario recalcar la Clasificación Shimada de 1984 del neuroblastoma, la cual combina la evaluación histopatológica con características biológicas (incluida la edad del paciente) y un índice celular de mitosis y cariorrexis. Dicha clasificación fue modificada por el Comité Internacional de Patología del Neuroblastoma (INPC) incluyendo así, el análisis de la presencia de células estromales de Schwann, lo que permite clasificar los tumores neuroblásticos en cuatro categorías:

- Neuroblastoma (pobre en estroma de Schwann).
- Ganglio-neuroblastoma entremezclado (rico en estroma de Schwann).
- Ganglioneuroma (dominante en estroma de Schwann).
- Ganglioneuroblastoma nodular (compuesto de estroma de Schwanniano rico/estroma dominante y estroma pobre).

Además, el INPC actualizó aún más la clasificación del ganglioneuroblastoma nodular, dividiéndolo en subconjuntos favorables y desfavorables, según la edad del paciente, el grado de diferenciación tumoral y el índice de mitosis y cariorrexis. Elementos fundamentales del pronóstico que no deben olvidarse en el estudio inicial de esta patología.

6.4 Histopatología

6.4.1 Observaciones generales

El manejo del tejido tumoral debe ser realizado siempre por el patólogo quien, además de la importante tarea de realizar diagnósticos morfológicos y dar pronósticos basados en los hallazgos histopatológicos, debe elegir las áreas tumorales relevantes para el análisis genético-molecular/biológico, que en los laboratorios nacionales se realiza en tejido parafinizado.

El patólogo debe evaluar:

- a) La **representatividad del tumor** e informar el porcentaje de tejido tumoral viable y otros hallazgos tales como necrosis, fibrosis, etc.
- b) El **contenido de células tumorales**, es decir, el porcentaje de núcleos de células tumorales en comparación con todos los núcleos viables. Este procedimiento permitirá una interpretación confiable de los resultados genético-moleculares. Solo puede facilitarse si el patólogo evalúa una sección congelada de la muestra elegida para los análisis genético-moleculares/biológicos y/o secciones de parafina.

En todos los casos, debe tomarse material tumoral de diferentes áreas (los nódulos son de especial interés) para su examen histológico y genético/biológico molecular. El motivo de esta recomendación se basa en la observación de heterogeneidades tumorales a nivel genético (es decir, para el MYC y/o el estado del cromosoma 1p) y/o a nivel histológico (ganglioneuroblastoma, subtipo nodular según la Clasificación Internacional del Neuroblastoma, INPC), ambos con implicaciones pronósticas [Shimada H., Cancer 2001].

Por lo tanto, **se recomienda mantener una estrecha colaboración entre patólogos y los grupos de biología molecular**. Los patólogos deben informar a los biólogos si en el material preservado en parafina hay zonas de aspecto morfológicamente desfavorable, pero que muy probablemente no estén presentes en las muestras seleccionadas, para las investigaciones genético-moleculares/biológicas. Estas áreas deben analizarse específicamente utilizando material de parafina.

6.4.2 Fijación y procesamiento macroscópico del material tumoral en caso de tumores resecados

Entintar el margen quirúrgico y cortar el tumor en cortes paralelos de aproximadamente 1 cm de grosor. Inspeccionar cada superficie de corte y tomar al menos dos muestras de zonas de aspecto morfológicamente diferente (1x1x1cm), si las hay. El tejido tumoral pobre en estroma es de interés principal para el biólogo molecular y a menudo presenta una superficie de corte blanda, gelatinosa o friable, de coloración gris o pardusca debido al sangrado entre las células tumorales. Las zonas muy firmes, de color amarillo claro o blanquecino, suelen representar el estroma de células de Schwann o fibrosis, son de menor interés, pero deben tomarse muestras para confirmación histológica. Los nódulos con una superficie de corte más oscura que el tejido circundante deben muestrearse siempre. Identifique las muestras con el sistema que sea habitual en cada laboratorio. Compruebe cuidadosamente la presencia de nódulos.

Las siguientes consideraciones de procesamiento y recolección de muestras para estudios complementarios moleculares/genéticos, deben tenerse en cuenta junto con los protocolos internos de cada laboratorio/institución que van de la mano de los recursos internos:

- Muestras en fresco para estudios de biología molecular/citogenética/genética: En caso necesario de procesamiento de muestras en fresco, se recomienda tomar improntas del tumor no fijado en formol, para verificar viabilidad del tumor y representatividad de la muestra por parte del patólogo.
- De acuerdo al protocolo SIOP / ERN, recomiendan: Almacenarse sin fijar a -20°C para hibridación *in situ* basada en fluorescencia (FISH) y citometría de imagen (MCI). El almacenamiento de los portaobjetos durante una semana a temperatura ambiente no afecta negativamente a la calidad del ADN, pero debilita o destruye la mayoría de los marcadores asociados a la línea celular o a la diferenciación detectados por anticuerpos (inmunohistoquímica), por lo que no se recomienda. Los fragmentos de tejido utilizados para realizar las preparaciones de impronta, deben fijarse en formol para el examen histológico rutinario. Asegúrese de que se cortan secciones de parafina de la superficie a partir de la cual se tomaron las improntas.

- Recordar informar el porcentaje de necrosis y de áreas tales como fibrosis, que es información crucial para la interpretación de los resultados de FISH, MCI y citogenéticos.
- Muestras para banco de tumores: Regirse a la reglamentación nacional y a los protocolos internos de cada laboratorio para almacenamiento y reporte de porcentaje tumoral antes de ser usado el tejido congelado, para estudios futuros.
- En caso tal de colaboración con bancos de tumores externos, las muestras deben enviarse al laboratorio de referencia lo antes posible. Tras este procedimiento, la parte restante de la muestra quirúrgica puede fijarse en formol y trabajarse de acuerdo con las directrices estándar.

6.4.3 Fijación y procesamiento macroscópico del material tumoral en caso de biopsias quirúrgicas

Siga el mismo procedimiento descrito anteriormente.

6.4.4 Aseguramiento del material tumoral en caso de biopsias con aguja gruesa (TRUCUT)

Se debe obtener un mínimo de cuatro (preferiblemente cinco) biopsias con aguja gruesa de diferentes zonas del tumor. Si se llevan al departamento de patología en un papel de filtro humidificado no gasa, pueden utilizarse para la impronta citológica. Si se transportan en PBS o en medio de cultivo, la impronta posterior suele tener menos éxito porque el medio de transporte puede arrastrar las células de la superficie del tejido.

6.4.5 Aseguramiento del material tumoral en caso de aspiraciones con aguja fina (BACAF)

Las aspiraciones con aguja fina (PAAF) producen muestras citológicas de células tumorales y, en general, no se recomiendan porque:

- a) El diagnóstico preciso y la clasificación del tumor según el INPC solo son posibles en cortes histológicos.

- b)** El material para las investigaciones biológicas puede ser escaso. Sin embargo, la localización del tumor y el estado clínico del niño pueden excluir en ciertos casos las biopsias quirúrgicas o trucut.

En caso tal de requerirse biopsia con aguja fina (BACAF) del tumor, referirse al protocolo de toma de muestra, manejo y procesamiento de cada laboratorio.

6.4.6 Informe histológico

6.4.6.1 En el momento del diagnóstico

- Tumor resecado:
 - Clasificación morfológica: El tumor debe clasificarse según la Clasificación Patológica Internacional del Neuroblastoma [Shimada H, Cancer, 2001].
 - También deben indicarse la tasa mitótica y las calcificaciones. Deben describirse los márgenes quirúrgicos de resección, sin hacer ninguna conclusión sobre si el tumor residual es microscópico o macroscópico. El informe debe indicar claramente el porcentaje estimado de células tumorales, es decir, células neuroblásticas/ganglionares, frente a células de Schwann y otras células normales contenidas en las muestras utilizadas para los estudios biológicos. Deberá enviarse una copia del informe al biólogo molecular.

6.4.6.2 Biopsia quirúrgica y con aguja gruesa (trucut)

En caso de que el material de la biopsia sea limitado, hay que tener en cuenta que el material tumoral obtenido no es necesariamente representativo de todo el tumor. Por ejemplo, la biopsia podría tomarse de un nódulo neuroblástico o de la zona ganglioneuromatosa de un ganglioneuroblastoma nodular. En estos casos críticos, se recomienda utilizar el siguiente término, según el INPC: "tumor neuroblástico, no clasificable". Este término se refiere a un tumor que pertenece inequívocamente a la entidad tumoral neuroblástica periférica, pero que no puede asignarse con certeza a una de las cuatro categorías básicas que son neuroblastoma (estroma pobre en células de Schwann), ganglioneuroblastoma entremezclado (estroma rico en células de Schwann), ganglioneuroma (estroma de células de Schwann dominante), ganglioneuroblastoma nodular (estroma rico en células de Schwann/dominante y pobre en estroma).

Otros términos recomendados por el INPC para los tumores que plantean problemas de clasificación son: "Neuroblastoma (estroma pobre en células de Schwann), NOS". Este término se utiliza para tumores con una categorización inequívoca, pero el subtipo, es decir, indiferenciado, poco diferenciado, diferenciado, no puede evaluarse debido a la mala calidad de las secciones, hemorragia extensa, necrosis, artefactos de aplastamiento, etc.

El término "Ganglioneuroblastoma, NOS": se utiliza para un tumor con un aspecto dominante rico en estroma que contiene zonas de calcificación extensa que pueden ocultar un nódulo pobre en estroma.

6.4.6.3 Luego de quimioterapia:

Material tumoral: La sección del material tumoral en tumores resecados o biopsias tras terapia citotóxica puede realizarse siguiendo las mismas pautas que para los tumores resecados o biopsiados en el momento del diagnóstico, antes de la terapia citotóxica. Sin embargo, para la toma de muestras, hay que recordar que las zonas necróticas y también las calcificaciones pueden ser masivas. Por lo tanto, es esencial indicar con exactitud el porcentaje de células tumorales viables frente a las células normales, así como la cantidad de necrosis y calcificación. Se sabe que, tanto la quimioterapia como la radioterapia, pueden inducir cambios morfológicos marcados y también pueden inducir citodiferenciación y maduración (con desarrollo de un estroma de células de Schwann), pero lo más probable es que no cambien las características genéticas originales del tumor. **Por lo tanto, no se debe hacer una asignación a los subgrupos pronósticos,** aunque las diferentes áreas del tumor se pueden clasificar morfológicamente de acuerdo con las diferentes categorías y subtipos del INPC.

El informe final realizado por el patólogo debe especificar siempre en la línea diagnóstica que el tumor investigado es un espécimen postquimioterapia.

6.4.6.4 Examen de los ganglios linfáticos regionales

La biopsia de los ganglios regionales es muy recomendable siempre que sea factible a pesar de su aspecto. El informe histológico debe incluir

información sobre el lugar y el número de ganglios positivos, el tipo de diseminación metastásica, es decir, presencia de micrometástasis (menos de 2 mm), metástasis intranodales focales, metástasis intranodales masivas, metástasis ganglionares con extensión en localizaciones no adheridas el espécimen tumoral resecado, y con descripción morfológica de infiltración tumoral.

6.4.7 Inmunohistoquímica

6.4.7.1 Diagnóstico diferencia

Los neuroblastomas de subtipo indiferenciado (según el INPC) o las biopsias colapsadas artefactualmente de neuroblastomas poco diferenciados pueden parecerse a cualquier tumor de células pequeñas, redondas y azules y, por tanto, plantear dificultades diagnósticas. En estos casos, se recomienda el uso de estudios de inmunohistoquímica de acuerdo a la morfología y al criterio del patólogo.

La interpretación y la responsabilidad del uso de este documento de orientación de ESCP recaen plenamente en el usuario. (Véase la cláusula de exención de responsabilidad completa en la página 2).

Material citológico

Para detección y cuantificación de células tumorales en médula ósea y aspirados con aguja fina, se recomienda anti-GD2 para médula ósea, y anti-CD56, anti-GD2 y anti-CD45 para material tumoral. [Burchill S., Cáncer 2017].

6.5 Caracterización genómica

La biología molecular del tumor también se evalúa en el momento del diagnóstico y se utiliza de forma rutinaria, para obtener información de pronóstico adicional. Los Biomarcadores genéticos y moleculares: las aberraciones genéticas y la desregulación proteica son biomarcadores importantes en la NB. Incluyen la amplificación de MYCN, la amplificación y las mutaciones de ALK, la pérdida/ganancia de segmentos cromosómicos y la disregulación de muchas proteínas como la quinasa PIM, FUBP1, UCHL1, TMOD, entre otras. Son elementos complementarios también relacionados con pronóstico.

El estado de amplificación de N-MYC se determina frecuentemente mediante hibridación fluorescente *in situ*, pero también se puede evaluar mediante otras técnicas moleculares. La amplificación de N-MYC se define como un aumento de más de cuatro veces en el número de señal de N-MYC en comparación con la sonda de referencia y se asocia con un mal pronóstico, incluso en enfermedades localizadas o en lactantes. Una firma de expresión de N-MYC basada en ARN, o una mayor expresión de MYC o N-MYC, también podría predecir un mal pronóstico en tumores sin amplificación de N-MYC.

En el neuroblastoma, la diploidía es evaluada mediante citometría de flujo. Los conjuntos de polimorfismos de un solo nucleótido pueden informar sobre el número de copias y el estado alélico en todo el genoma, incluida la identificación de regiones potenciales con pérdida de heterocigosidad de copia neutra (es decir, pérdida de heterocigosidad sin un cambio en el número de copias), y es probable que para reemplazar el valor pronóstico de la ploidía en futuros sistemas de clasificación. El neuroblastoma con comportamiento favorable tienen un contenido de ADN hiperdiploide (a menudo, triploide) a expensas de ganancia de cromosomas enteros, sin reordenamientos citogenéticos. Este perfil se conoce como NCA (*Numerical Chromosomal Aberrations*). En los desfavorables se detecta un perfil SCA (*Segmental Chromosomal Aberrations*), caracterizado por la aparición de alteraciones cromosómicas segmentarias, con pérdidas y ganancias parciales de cromosomas (17q+, 1p-) y un contenido en ADN variable, desde casi-diploide a casi-tetraploide (1).

Hoy en día, el análisis de secuencia de nueva generación se está incorporando en las evaluaciones diagnósticas del neuroblastoma. Los paneles de genes brindan el rango de cobertura necesario para detectar mutaciones subclonales. Los enfoques de secuenciación del exoma y del genoma completo, junto con la secuenciación del ARN, están avanzando rápidamente en términos de calidad y rentabilidad. Estos métodos brindan el potencial de evaluar amplificaciones (por ejemplo, en MYCN, ALK y CDK), alteraciones cromosómicas segmentarias, deleciones homocigotas (por ejemplo, de CDKN2A) y otras mutaciones somáticas y de línea germinal relevantes, simultáneamente a partir de una única muestra de biopsia de tumor pequeña(1,2,6). Los tumores NCA expresan TrkA y, además de a NGF, son sensibles a tratamientos diferenciadores, como el ácido 13-cis retinoico (13cisRA): tienden a madurar a formas benignas o a la apoptosis de manera espontánea. Los casos con perfil SCA

no maduran ni regresan espontáneamente, tienen un comportamiento agresivo y tendencia a la recaída. Expresan receptores TrkB.

Hay dos perfiles diferenciados: los pacientes con amplificación de NMYC, principal factor de mal pronóstico en los protocolos vigentes, y que condiciona una baja supervivencia a corto plazo y una elevada tasa de recaídas precoces; y los casos con delección del brazo largo del cromosoma 11 (11q-), con un curso insidioso marcado por sucesivas recaídas tras respuesta al tratamiento, que implica una supervivencia más prolongada, pero con una tasa de mortalidad similar, si no superior, a los casos con amplificación de NMYC. Dentro de los nuevos marcadores actualmente en estudio, destaca la kinasa del linfoma anaplásico (ALK). Se trata de una tirosín kinasa cuya mutación/sobreexpresión se asocia a las formas familiares de neuroblastoma (menos del 5% de los casos) y al 10% de los neuroblastomas esporádicos. Es el más prominente de los nuevos marcadores en estudio, por su implicación pronóstica y su posible utilidad como diana terapéutica.

6.6 Patología Molecular

Con el objetivo de mejorar el pronóstico en neuroblastoma, muchos estudios han identificado diferentes marcadores tumorales asociados con la supervivencia global y libre de enfermedad. Estos incluyen la amplificación de MYCN, así como alteraciones cromosómicas segmentarias, como la delección de los cromosomas 1p y 11q, y la ganancia del cromosoma 17q.

La pérdida del cromosoma 1p fue la primera aberración segmentaria recurrente en ser descrita, asociada con NB de alto riesgo con amplificación de MYCN, pero también con poder pronóstico para NB no amplificado. Además, se ha descubierto que la ganancia de 17q es la aberración más comúnmente observada en tumores con y sin amplificación de MYCN, aunque su impacto pronóstico sigue siendo controvertido. Por otro lado, la pérdida del 11q se considera la aberración pronóstica más significativa en tumores sin amplificación de MYCN. La ganancia del 1q se identificó más recientemente como factor importante en el pronóstico. También se ha encontrado que la **pérdida del 3p** tiene cierto poder pronóstico en tumores localizados.

Todos los tumores con componente neuroblástico en el estudio del tumor deben tener el estado del oncogén MYCN analizado mediante **FISH**, que

es el método estándar. Todos los pacientes tratados según esta guía tendrán tumores no amplificados de MYCN. Además, se recomienda realizar el análisis de la presencia de anomalías cromosómicas segmentarias mediante el perfil del número de copias genómicas.

6.6.1 Estado del oncogén MYCN

El estado del oncogén MYCN (ubicado en el cromosoma 2p) se evalúa al momento del diagnóstico en todos los casos de NB, con excepción de los casos de ganglioneuroma.

La amplificación de MYCN (más de 5 copias del gen MYCN por genoma haploide) sigue siendo el predictor de resultado más relevante. El estado de MYCN debe ser determinado por un laboratorio certificado. Se encuentra en aproximadamente el 20% de los casos de NB y está frecuentemente asociado con histología desfavorable, como diploidía, delección de 1p y ganancia del 17q, mientras que está inversamente asociado con otras alteraciones genéticas como la aberración del 11q y las delecciones o mutaciones de ATRX (6).

6.6.2 Perfil del número de copias genómicas

El perfil del número de copias genómicas del tumor se puede determinar mediante técnicas de Hibridación Genómica Comparada (**array-CGH**), polimorfismos de nucleótido único (**SNP array**) o técnicas de secuenciación de nueva generación (**NGS**) pangenómicas como la secuenciación de genoma completo que incluye WGS de baja cobertura (lcWGS), WES u otros enfoques de NGS si se revisan de forma centralizada.

6.6.3 La clasificación del perfil genómico se realiza de la siguiente manera:

- **Tipo genómico NCA:** Presencia solo de alteraciones cromosómicas numéricas (NCA).
- **Tipo genómico SCA:** Presencia de cualquier alteración cromosómica segmentaria (SCA) observada recurrentemente en el neuroblastoma (delección del cromosoma 1p, 3p, 4p o 11q; ganancia de 1q, 2p o 17q) sin o con alteraciones cromosómicas numéricas.
- **Resultado no concluyente:** No se obtuvo muestra o la muestra contiene un número insuficiente de células tumorales, hubo falla

técnica o la muestra no proporcionó información pronóstica (presencia de alteraciones segmentarias pero ninguna de las observadas recurrentemente en NB; ninguna anomalía cromosómica, ya sea NCA o SCA, a pesar de un contenido suficiente de células tumorales en la muestra analizada).

En NB-AR, según lo solicitado en el protocolo **SIOPEN ALTO RIESGO**, se realizarán los siguientes estudios en tejido tumoral obtenido en el momento del diagnóstico:

- Estado del número de copias MYC (todos los pacientes).

6.6.4 Propuesta de estudios moleculares adicionales

Alteraciones ALK:

Se ha documentado que una minoría de NB-AR tiene una incidencia baja de genes mutados de forma recurrente. El gen mutado con más frecuencia es ALK, que está mutado en cerca del 10% de los pacientes. Las alteraciones genéticas de ALK (mutaciones y amplificaciones clonales) en NB-AR son predictores independientes de una peor supervivencia. Estos datos proporcionan una justificación para la integración de inhibidores de ALK en el tratamiento inicial de NB-AR con alteraciones de ALK (Bellini A., 2021).

Amplificación de MYCN:

Análisis de amplificación de MYCN mediante técnicas como FISH o PCR cuantitativa. La amplificación de MYCN es un predictor importante de pronóstico en el neuroblastoma y puede guiar las decisiones terapéuticas.

Tipificación de ALK:

Secuenciación de ALK para detectar mutaciones en el gen ALK y análisis de amplificación por FISH o técnicas similares. Las alteraciones en ALK están asociadas con peores resultados en neuroblastoma y pueden ser objetivos terapéuticos.

Perfil de número de copias genómicas:

Utilización de técnicas como la Hibridación Genómica Comparada (aCGH) o secuenciación de nueva generación (NGS) para evaluar las alteraciones cromosómicas numéricas y segmentarias. Esto incluye la delección de 1p, 11q y 17q, así como ganancias en 1q y 17q, que son indicadores pronósticos importantes en neuroblastoma.

Otros genes asociados con neuroblastoma:

Secuenciación dirigida o paneles de genes para detectar mutaciones en otros genes relevantes, como ATRX, PHOX2B, TP53, etc. Estas mutaciones pueden proporcionar información adicional sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento.

Expresión génica y perfiles epigenéticos:

Evaluación de la expresión génica y perfiles epigenéticos mediante técnicas como microarrays o secuenciación de ARN. Esto puede ayudar a clasificar subtipos de neuroblastoma y predecir la respuesta al tratamiento.

Evaluación de la ploidía tumoral:

Citometría de flujo para evaluar la ploidía tumoral, que puede tener implicaciones pronósticas y terapéuticas.

Marcadores de respuesta a la inmunoterapia:

Evaluación de la expresión de marcadores inmunológicos, como PD-L1, para identificar pacientes que podrían beneficiarse de la inmunoterapia.

Marcadores de resistencia a quimioterapia:

Investigación de marcadores asociados con resistencia a quimioterapia, como MDR1, que pueden informar sobre la selección de agentes terapéuticos.

Este panel de marcadores moleculares y genéticos proporcionará una evaluación integral del tumor de neuroblastoma, permitiendo una estratificación precisa del riesgo y una selección de tratamiento más personalizada para los pacientes.

6.7 Biomarcadores:

Los biomarcadores circulantes de neuroblastoma en el suero incluyen LDH deshidrogenasa láctica, ferritina, NSE enolasa neuronal específica y CTC células tumorales circulantes. Los biomarcadores circulantes en la orina incluyen las catecolaminas y sus derivados como la 3-MT 3-metil-oxitiramina, el ácido homovanílico HVA, el ácido vanilmandélico VMA, la normetanefrina NMN y el ácido vaniláctico VLA. La detección de altos niveles de catecolaminas y sus metabolitos en la orina es crucial para el diagnóstico. La evaluación y el pronóstico recae en la presencia de algunos biomarcadores como la amplificación de N- MYC, deleciones del 1p y 11q ganancia de 17 q y la ploidía (11).

La detección de nuevos biomarcadores de NB podría facilitar el diagnóstico precoz y la estratificación, mejorar la gestión del tratamiento y el pronóstico, y evaluar el riesgo de recurrencia. Por lo tanto, es muy importante comprender las modificaciones que se producen en el NB y establecer un vínculo entre las aberraciones y las aplicaciones del diagnóstico basado en biomarcadores específicos y la terapia dirigida, la detección de nuevos biomarcadores de NB que podrían facilitar el diagnóstico precoz y la estratificación, mejorar la gestión del tratamiento y el pronóstico; y evaluar el riesgo de recurrencia.

7. ESTADIFICACIÓN

El sistema más ampliamente aceptado utilizado en los estudios informados durante las últimas tres décadas fue el Sistema Internacional de Estadificación del Neuroblastoma (INSS). Dicho sistema clasifica a los pacientes con NB en seis categorías/estadios en función de la evaluación posquirúrgica, la afectación de los ganglios linfáticos y la médula ósea, la diseminación a distancia y la edad del paciente.

Por otro lado, el International Neuroblastoma Risk Group Staging Sistema (INRGSS) estratifica a los pacientes con NB en cuatro estadios (L1, L2, M y MS) en función de criterios clínicos y factores de riesgo definidos por imagen (IDRF) que permiten estimar la extensión de la invasión tumoral. Los tumores localizados (L) se dividen en dos grupos (L1 y L2), en función de si son operables o no al diagnóstico sin riesgo de complicaciones. Para ello, existen unos criterios estandarizados conocidos como Factores de Riesgo Definidos por Imagen (IDRF). Los pacientes que no presentan IDRF (estadio L1) se operan de inicio; los pacientes con uno o más IDRF (estadio L2) tienen contraindicada la cirugía.

Los tumores metastásicos se clasifican como estadio M y son de riesgo alto, exceptuando un grupo denominado Ms, formado por niños pequeños (hasta 18 meses de edad) y con metástasis limitadas a hígado, piel y/o médula ósea. Los pacientes estadio Ms tienen paradójicamente un pronóstico excelente y se consideran de riesgo bajo. Los grupos de riesgo (grupos de riesgo extremadamente bajo, bajo, intermedio y alto). El estadio de la enfermedad se combina con otros factores de pronóstico, incluida la edad en el momento del diagnóstico, la patología y la caracterización genómica (incluida la amplificación de MYCN, el estado de 11q y la ploidía) para definir los grupos de riesgo previos al tratamiento. En última instancia, este sistema permite agrupar a los pacientes en grupos de riesgo muy bajo, riesgo bajo, riesgo intermedio o alto riesgo, lo que dicta el plan de tratamiento. Con la evolución de las técnicas moleculares para la caracterización de tumores, la mayoría de los grupos cooperativos ahora integran datos pangenómicos en lugar de datos genómicos de locus único para la estratificación del riesgo en el momento del diagnóstico, en particular, para enfermedades de riesgo bajo e intermedio. Con técnicas genómicas de mayor resolución y la integración de la secuenciación de próxima generación a nivel de ADN y ARN, es probable

que los grupos de riesgo se refinan aún más en función del perfil molecular del tumor.

Tabla 1. Clasificación histopatológica del INPC

Categoría	Descripción
Neuroblastoma de tipo I	Diferenciado (benigno). Caracterizado por histología similar a la del ganglioneuroma.
Neuroblastoma de tipo II	Intermedio (intermedio). Diferenciado o poco diferenciado, pero carece de diferenciación maturoganglionar. Puede tener mitosis < 5/10 campos.
Neuroblastoma de tipo III	Diferenciado o indiferenciado (maligno). Presencia de ganglionares maduros con o sin diferenciación primitiva. Puede tener mitosis > 5/10 campos.
Neuroblastoma de tipo IV	Indiferenciado (maligno). Tumor sin diferenciación ganglionar, generalmente con marcadores de proliferación elevados.

Tabla 2. Estadio INRG

Estadio INRG	Definición
L1	Enfermedad localizada, sin factores de riesgo definidos por imágenes.
L2	Enfermedad localizada con factores de riesgo definidos por imágenes.
M	Enfermedad metastásica que no entra en la categoría MS (por ejemplo, aquellos menores de 18 meses con metástasis en hueso, y pacientes mayores con metástasis a distancia).
MS	<18 meses con enfermedad metastásica limitada al hígado, piel y médula ósea.

Tabla 3. Factores de riesgo definidos por imagen en neuroblastoma (IDRFs)

Localización	Descripción
Varios compartimentos anatómicos	- Extensión ipsilateral del tumor entre dos compartimentos anatómicos (cuello-tórax, tórax-abdomen, abdomen-pelvis).
Cuello	- Tumor que engloba la arteria carótida, la arteria vertebral y/o la vena yugular interna. - Tumor que se extiende a la base del cráneo - Tumor que comprime la tráquea.
Unión cérvico-torácica	- Tumor que engloba las raíces del plexo braquial. - Tumor que engloba los vasos subclavios, la arteria vertebral y/o la arteria carótida. - Tumor que comprime la tráquea.
Tórax	- Tumor que engloba la aorta y/o grandes vasos - Tumor que comprime la tráquea y/o bronquios principales - Tumor en mediastino inferior que infiltra la unión costo-vertebral entre las vértebras D9 y D12 (riesgo de lesión de la arteria espinal anterior).
Tóraco-abdominal	- Tumor que engloba la aorta y/o vena cava.
Abdomen y pelvis	- Tumor que infiltra el hilio hepático y/o el ligamento hepatoduodenal. - Tumor que engloba las ramas de la arteria mesentérica superior en la raíz del mesenterio. - Tumor que engloba el origen del tronco celíaco y/o el origen de la arteria mesentérica superior. - Tumor que invade uno o ambos pedículos renales. - Tumor que engloba la aorta y/o la vena cava. - Tumor que engloba los vasos ilíacos. - Tumor pélvico que atraviesa la escotadura ciática.
Intraespinal	Tumor con extensión intraespinal (en cualquier localización) que invade más de 1/3 del canal medular en el plano axial, no son visibles los espacios leptomeníngeos perimedulares o la intensidad de la señal de la médula espinal es anormal.
Infiltración de órganos o	- Pericardio, diafragma, riñón, hígado, bloque duodenopancreático y mesenterio.

estructuras adyacentes	
No consideradas IDRFs, pero se deben registrar	- Tumores primarios multifocales. - Derrame pleural, con o sin células malignas - Ascitis con o sin células malignas.

Tabla 4. Grupos de riesgo internacional de neuroblastoma modificados

Grupo de riesgo de tratamiento	Etapas INRG	IDRF en tumor primario	Metástasis a distancia	Edad (meses)	Categoría histológica	Grado de diferenciación	M/YC/N	Perfil genómico	Ploidía
Muy bajo	L1	Ausente	Ausente	Cualquier	GNB nodular, NB	Cualquier	-	Cualquier	Cualquier
Muy bajo	L1 o L2	Cualquier	Ausente	Cualquier	GN, GNB entremezclados	Cualquier	-	Cualquier	Cualquier
Bajo	L2	Presente	Ausente	<18	GNB nodular, NB	Cualquier	-	Favorable	Cualquier
Bajo	L2	Presente	Ausente	≥18	GNB nodular, NB	diferenciando	-	Favorable	Cualquier
Bajo Intermedio	MS	Cualquier	Presente	<12	Cualquier	Cualquier	-	Favorable	Cualquier
Intermedio	L2	Presente	Ausente	<18	GNB nodular, NB	Cualquier	-	Desfavorable	Cualquier
Intermedio	L2	Presente	Ausente	≥18	GNB nodular, NB	diferenciando	-	Desfavorable	Cualquier
Intermedio*	L2	Presente	Ausente	≥18	GNB nodular, NB	Pobremente diferenciado, indiferenciado	-	Cualquier	Cualquier
Intermedio	M	Cualquier	Presente	<18	Cualquier	Cualquier	-	Cualquier	hiperdiploide
Intermedio	M	Cualquier	Presente	<12	Cualquier	Cualquier	-	Desfavorable	y/o diploide
Intermedio	MS	Cualquier	Presente	12-18	Cualquier	Cualquier	-	Favorable	Cualquier
Intermedio	MS	Cualquier	Presente	<12	Cualquier	Cualquier	-	Desfavorable	Cualquier
Alto	L1	Ausente	Ausente	Cualquier	GNB nodular, NB	Cualquier	+	Cualquier	Cualquier
Alto	L2	Presente	Ausente	≥18	GNB nodular, NB	Pobremente diferenciado, indiferenciado	+	Cualquier	Cualquier
Alto	M	Cualquier	Presente	12-18	Cualquier	Cualquier	-	Desfavorable	y/o diploide
Alto	M	Cualquier	Presente	<18	Cualquier	Cualquier	+	Cualquier	Cualquier
Alto	M	Cualquier	Presente	≥18	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier	Cualquier
Alto	MS	Cualquier	Presente	12-18	Cualquier	Cualquier	-	Desfavorable	Cualquier
Alto	MS	Cualquier	Presente	<18	Cualquier	Cualquier	+	Cualquier	Cualquier

8. DETALLES DEL TRATAMIENTO

Resumen del tratamiento

La estrategia HR-NBL consiste en 4 fases principales de tratamiento (Figura 3):

- Fase de inducción
- Fase de consolidación
- Fase de tratamiento local
- Fase de mantenimiento.

8.1 Quimioterapia

8.1.1 Quimioterapia de inducción

La figura 1 muestra el esquema de los regímenes de quimioterapia de inducción de RAPID COJEC, incluidos los puntos temporales para la cirugía y la extracción de células madre.

En los pacientes diagnosticados inicialmente con enfermedad localizada que inician un ciclo de Carboplatino-Etopósido según la recomendación del ensayo clínico de riesgo intermedio/bajo y en los que posteriormente se identifica enfermedad con MYC amplificado, el ciclo de quimioterapia sustituirá al primer ciclo (A) de la inducción RAPID COJEC.

8.1.2 Inducción de quimioterapia RAPID COJEC

Se administran tres ciclos diferentes (A, B, C) cada 10 días, independientemente de los recuentos de neutrófilos o plaquetas, excepto en caso de infección no controlada

Figura 1: Esquema de quimioterapia de inducción

Día	0	10	20	30	40	50	60	70
Curso	A	B	C	B	A	B	C	B
VINCRIStINE	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
CARBOPLATIN	↓				↓			
ETOPOSIDE	↓↓		↓↓		↓↓		↓↓	
CISPLATIN		⇐		⇐		⇐		⇐
CYCLOPHOSPHAMID E			↓↓				↓↓	
G-CSF (Días de administración)	3 → 8	12 → 18	23 → 28	32 → 38	43 → 48	52 → 58	63 → 68	72 → 76 o hasta la cosecha

El CURSO A: Comienza los días 0 y 40.

El CURSO B: Los días 10, 30, 50 y 70.

El CURSO C: Los días 20 y 60.

Tabla 5. Ciclo A: Inicia en días 0 y 40

Medicamento	Tiempo	Dosis	Administración
DÍA 1			
Vincristina	Hora 0	1.5mg/m ² /dosis (dosis máxima 2mg)	Endovenosa en bolo o según políticas máximo en 1 hora.
Carboplatino	Hora 1	750mg/m ² /dosis	Infusión en 60 minutos, diluir en dextrosa al 5%
Etopósido	Hora 2	175mg/m ² /día	Infusión en 4 horas diluir en SSN0.9%
DÍA 2			
Etopósido	Hora 0	175mg/m ² /día	Infusión en 4 horas diluir en SSN0.9%

G-CSF: El uso de G-CSF ($5\mu\text{g/kg/día}$ por vía subcutánea) durante la inducción de RAPID-COJEC comenzará 24-48 horas (según el ciclo; ver Tabla 1) después de finalizar la quimioterapia y hasta que el ANC sea $> 0,5 \times 10^9/\text{L}$ o 48 horas antes del siguiente ciclo de quimioterapia previsto. Debe haber un intervalo de al menos 24 horas entre la última inyección de G-CSF y el inicio del siguiente ciclo de quimioterapia.

Tabla 6. Ciclo B: Inicia en días 10-30-50-70

Medicamento	Tiempo	Dosis	Administración
DÍA 1			
Vincristina	Hora 0	1.5mg/m ² /dosis (dosis máxima 2mg)	Endovenosa en bolo o según políticas máximo en 1 hora.
Prehidratación	Hora 1	200 ml/m ² /hora	Infusión en 3 horas previo al inicio del cisplatino: SSN 0.9% con 10 meq/L de cloruro de potasio.
Manitol al 20%	Hora 1	40ml/m ² /dosis	Infusión Iv lenta.
Manitol al 20%	Hora 3.5	40ml/m ² /dosis	Infusión Iv lenta.
Hidratación durante el cisplatino	Hora 4	125ml/m ² /hora	Infusión en paralelo de 24 horas con el cisplatino así: 1.5L/m ² /24 horas de SSN 0.9% con 1.5L/m ² /24 horas de Dextrosa 5%, con 30 meq/m ² /24 horas de cloruro de potasio con 10ml/m ² /24 horas de gluconato de calcio al 10% y 10mmol/m ² /24 horas de Sulfato de Magnesio.
Cisplatino	Hora	80mg/m ² /dosis	Infusión por bomba en 24

	4		horas.
Hidratación posterior al cisplatino	Hora 28-52	125ml/m ² /hora	Infusión en paralelo de 24 horas con el cisplatino así: 1.5L/m ² /24 horas de SSN 0.9% con 1.5L/m ² /24 horas de Dextrosa 5%, con 60meq/m ² /24 horas de cloruro de potasio con 10ml/m ² /24 horas de gluconato de calcio al 10% y 10mmol/m ² /24 horas de Sulfato de Magnesio.
Manitol al 20%	Si es necesario	40ml/m ² /dosis	Infusión lenta si la diuresis es menor de 400cc/m ² /6 horas.

Durante la pre-hidratación, la infusión de cisplatino junto con su hidratación paralela y la hidratación post-cisplatino, debe mantenerse un registro cuidadoso de la entrada y salida de líquidos para prevenir la sobrecarga de hidratación y asegurar la diuresis. La administración de suplementos de magnesio durante el tratamiento con cisplatino se recomienda a una dosis diaria de 180 mg/m²/día durante el período de inducción, pero puede ser necesario ajustarla tras la monitorización de los niveles de Mg. El manitol y el magnesio no deben administrarse simultáneamente, ya que no son compatibles. La adición de calcio, potasio y fosfato puede modificarse en función de los niveles séricos. Debe evitarse la furosemida debido al mayor riesgo de ototoxicidad. Para evitar la sobrecarga de líquidos, la ingesta total de líquidos no debe ser superior a 4,5 L/m²/24 horas.

El uso de G-CSF (5µg/kg/día, por vía subcutánea) se iniciará 24 horas después del final de la quimioterapia (ciclo B), y se suspenderá el día anterior al inicio del siguiente ciclo con un intervalo de al menos 24 horas entre la última inyección de G-CSF y el inicio de la quimioterapia, es decir, los días 12 a 18, 32 a 38, 52 a 58 y 72-76 (o hasta la cosecha).

Tabla 7. Ciclo C: inicia en días 20-60

Medicamento	Tiempo	Dosis	Administración
DÍA 1			
Vincristina	Hora 0	1.5mg/m ² /dosis (dosis máxima 2mg)	Endovenosa en bolo o según políticas máximo en 1 hora.
Etopósido	Hora 2	175mg/m ² /día	Infusión en 4 horas diluir en SSN 0.9%
Mesna	Hora 5	200mg/m ² /día	Infusión corta.
Ciclofosfamida	Hora 5	1050mg/m ² /día	Infusión en 1 hora.
Hiperhidratación Mesna	Hora 5	125ml/m ² /hora y 1.2gr/m ² /24 horas	Infusión en 24 horas: 1.2 g/m ² / 24 horas de mesna 1.5 l/m ² /24 horas de SSN 0.9% con 1.5 l/m ² /24 horas de Dextrosa al 5% con 60 meq/m ² /24 horas de cloruro de potasio.
DÍA 2			
Etopósido	Hora 0	175mg/m ² /día	Infusión en 4 horas diluir en SSN 0.9%
Ciclofosfamida	Hora 4	1050mg/m ² /día	Infusión en 1 hora.
Hiperhidratación Mesna	Hora 4	125ml/m ² /hora y 1.2gr/m ² /24 horas	Infusión en 24 horas: Infused over 24 hours: 1.2 g/m ² / 24 horas de mesna 1.5 l/m ² /24 horas de SSN 0.9% con 1.5 l/m ² /24 horas de Dextrosa al 5% con 60meq/m ² /24 horas de cloruro de potasio.

El uso de G-CSF (5µg/kg/día, por vía subcutánea) durante la inducción de RAPID-COJEC comenzará 48 horas después del final de la quimioterapia (ciclo B), y se interrumpirá el día anterior al inicio del siguiente ciclo con un intervalo de al menos 24 horas entre la última inyección de G-CSF y el inicio de la quimioterapia, es decir, los días 23 a 28, y los días 63 a 68.

8.1.3 Ciclos de TVD

Si no se consigue una respuesta completa metastásica después de RAPID COJEC, se administran 2 ciclos adicionales de TVD para aumentar el número de pacientes elegibles para HDC.

- **Topotecán:** Se administrará por vía i.v. por la mañana, en infusión de 30 minutos en solución salina 100 ml/m² a dosis de 1,5 mg/m²/día durante 5 días consecutivos (días 1 a 5).
- **Vincristina:** Se administra en perfusión continua de 48 horas a una dosis de 1 mg/m²/día en solución salina al 0,9% de 50 ml/m²/día (dosis máxima 1mg/día), comenzando una hora después de la última perfusión de Topotecan (días 5 y 6).
- **Doxorrubicina:** Se administrará simultáneamente con vincristina en perfusión continua de 48 horas a una dosis de 22,5 mg/m²/día en 50 ml/m²/día de solución salina al 0,9% (días 5 y 6).

El tratamiento antiemético debe administrarse de acuerdo con las condiciones clínicas y las políticas institucionales.

G-CSF, 5 µg/kg/día s.c, debe iniciarse 72 horas después de concluir la infusión de vincristina y doxorrubicina y continuarse hasta la recuperación de neutrófilos (ANC > 1,0 Unidades Internacionales).

Se administrará un segundo ciclo con la misma dosis a los 21-28 días del inicio del primer ciclo, siempre que:

- a) Se haya producido una recuperación hematológica (ANC >1,0 Unidades Internacionales; recuento de plaquetas > 100.000/µL).
- b) No haya indicios de enfermedad progresiva.
- c) No hay toxicidad no hematológica superior al grado 1.

Además, el paciente debe haber dejado de recibir G-CSF durante al menos 48 horas. Una evaluación limitada de la enfermedad tras el primer ciclo de TVD debe incluir una ecografía del tumor primario. La reevaluación completa del tumor debe realizarse después de dos ciclos de TVD para

evaluar si el paciente ha alcanzado una respuesta suficiente para ser elegible para HDC.

8.1.4 Recolección de células madre de sangre periférica

El procedimiento de aféresis pediátrica debe ser realizado por un programa acreditado de trasplante de células madre (TCM) y llevado a cabo por un equipo pediátrico experimentado.

Los pacientes se someterán a la extracción de PBSC (*peripheral blood stem cell*) al finalizar la inducción. La recolección puede programarse después del último ciclo de quimioterapia (G-CSF 5 µg/kg/día hasta la recolección, que se aumentará a 10 µg/kg/día si es necesario) o fuera de la movilización en estado estacionario (G-CSF 10 µg/kg/día hasta la recolección), preferiblemente antes de la cirugía.

El objetivo es obtener una cosecha total de al menos 3×10^6 /kg de células CD34 +, que se almacenarán en al menos 2 bolsas separadas.

No se recomienda la selección positiva de CD34 + ni otras técnicas de purga. La recolección debe realizarse tras la estimulación con G-CSF. En caso de fracaso de la movilización con G-CSF, se permite el uso de plerixafor según la práctica local.

8.1.4.1 Régimen de terapia de consolidación y TPH

La quimioterapia de altas dosis, seguida del trasplante autólogo ha demostrado mejorar la sobrevida en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo (NBAR); sin embargo, las sobrevidas tanto la libre de evento (SLE) y la sobrevida global (SG) no van más allá del 45% en las mejores condiciones. Dado lo anterior, la inmunoterapia dirigida mediante el uso del anticuerpo anti-disialogangliosido 2 (anti-GD2) ha surgido como una estrategia terapéutica para mejorar los resultados en estos pacientes.

Algunos estudios recientes indican un aumento significativo en las tasas de supervivencia, superando el 70% en algunos estudios. Esto subraya la importancia de la inmunoterapia en el tratamiento del neuroblastoma de alto riesgo y destaca su impacto positivo en la evolución clínica de la enfermedad.

8.1.4.2 Criterios de selección para entrar a consolidación

La selección del paciente para la fase de consolidación con quimioterapia de alto riesgo (QT AD) con esquema Busulfán y Melfalán (BUMEL) se realizará al finalizar la inducción, después de la evaluación de la enfermedad y después la cirugía del tumor primario, para aquellos pacientes que recibirán cirugía antes del QT AD.

El paciente recibirá QT AD si se cumple lo siguiente:

a. Conceptos:

Respuesta metastásica suficiente, definida como:

Enfermedad ósea: Captación de FDG-PET completamente resuelta después de quimioterapia de inducción o puntuación SIOPEN ≤ 3 y al menos una reducción del 50% en la puntuación de mIBG (o ≤ 3 lesiones óseas y al menos una reducción del 50% en el número de lesiones óseas FDG-PET después de 2 ciclos de (TVD).

Enfermedad en la médula ósea: Respuesta completa (RC) y/o enfermedad mínima (EM) según los Criterios de Respuesta Internacional del Neuroblastoma [Park JR, JCO 2017; Burchill S., Cancer 2017].

Otros sitios metastásicos: Respuesta completa después de quimioterapia de inducción +/- cirugía.

Función orgánica aceptable y estado funcional adecuado:

- Estado funcional $\geq 50\%$
- Estado hematológico: RAN $> 0.5 \times 10^9/L$, plaquetas $> 20 \times 10^9/L$
- Función hepática: Alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 3.0 \times$ debajo del valor basal y bilirrubina sanguínea $\leq 1.5 \times$ debajo del valor basal (toxicidad $<$ grado 2). En caso de toxicidad $>$ grado 2, se recomienda opinión de experto.
- Función renal: Depuración de creatinina y/o TFG ≥ 60 ml/min/1.73m². Si TFG < 60 ml/min/1.73m², se recomienda opinión de experto.

- Función cardíaca: Fracción de acortamiento $\geq 28\%$ o fracción de eyección $\geq 55\%$ por ecocardiograma, sin insuficiencia cardíaca congestiva clínica. Presión arterial pulmonar normal.
- Radiografía de tórax normal y saturación de oxígeno normal.
- Ausencia de cualquier toxicidad $\geq$ grado 3.
- La recolección de progenitores hematopoyéticos ha sido adecuada y se dispone de una cantidad suficiente para el procedimiento. **Mínimo requerido: 3×10^6 células CD34+ /kg de peso corporal**

a. Selección de los pacientes posterior a evaluación:

- Los pacientes con **enfermedad localizada** continuarán con la consolidación después de la inducción de primera línea siempre que no haya evidencia de progresión y se cumplan los demás criterios de selección.
- Los pacientes con **enfermedad metastásica** al diagnóstico pueden pasar a la consolidación después de la inducción de primera línea, siempre que se haya logrado una respuesta metastásica suficiente y se cumplan los demás criterios de selección.
- **Pacientes de 12 a 18 meses** con neuroblastoma en estadio M no amplificado en MYC, y con solo alteraciones cromosómicas numéricas, en caso de una respuesta metastásica completa, el tratamiento se completará con cirugía, sin necesidad de quimioterapia de alta dosis ni tratamiento de mantenimiento.
- Se individualizará el manejo de los pacientes con respuesta metastásica insuficiente, de acuerdo con lo definido por una junta médica multidisciplinaria, siguiendo las directrices adoptadas por cada una de las instituciones.

8.1.4.3 Movilización de progenitores hematopoyéticos

La movilización y colecta por aféresis de progenitores hematopoyéticos se realizará al finalizar la quimioterapia de inducción y en lo posible, antes del control local. El objetivo es obtener el número mínimo requerido de progenitores cuyo **conteo es de 3×10^6 células CD34+ /kg de peso corporal por aféresis**. La aféresis y criopreservación se realizarán bajo los

lineamientos de cada institución y/o banco de sangre, basándose en protocolos internacionales.

Por otra parte, respecto a si presenta falla de la movilización con G-CSF, puede usarse plerixafor, de acuerdo con las indicaciones por ente regulador.

No se recomienda realizar el purgado del producto de acuerdo con lo evidenciado en el estudio COG A3973.

8.1.4.4 Régimen de consolidación con Quimioterapia de Altas dosis y Trasplante Autólogo de progenitores hematopoyéticos.

- Quimioterapia de altas dosis

Ensayos clínicos muestran el impacto en la sobrevida y la ventaja del régimen busulfán /melfalán (BuMel), respecto a otros regímenes de acondicionamiento en pacientes con neuroblastoma de alto riesgo. Un estudio prospectivo y aleatorizado llevado a cabo por el Grupo HR-NBL1/SIOPEN (R1), mostró una mejor supervivencia libre de enfermedad y menos toxicidad, (SLE a 5 años 49% BuMel versus 33% CEM ($p < 0,001$)) con la tasa de recaída y progresión con BuMel del 47% versus 60% CEM, ($p < 0,001$).

- Toxicidad

Se ha observado una mayor incidencia del síndrome de obstrucción sinusoidal (SOS) después de la administración de busulfán oral. El uso de busulfán intravenoso parece reducir las complicaciones, ya que sus niveles en sangre son más predecibles. No obstante, el uso de Treosulfán ha disminuido de manera importante esta complicación y los efectos neurológicos del busulfán. Por lo tanto, se recomienda preferiblemente el uso de treosulfán por su menor toxicidad, o en su defecto busulfán intravenoso, al usar el régimen mieloablativo con melfalán, para disminuir la toxicidad hepática.

La Microangiopatía Asociada al Trasplante (TA-TMA) clínicamente significativa se ha observado mayoritariamente en pacientes con neuroblastoma que recibieron un régimen de QT AD con CEM, con una

incidencia del 21,7% versus ningún paciente con BUMEL, según lo descrito por Jodele, *et al.*

- **Esquema consolidación régimen BUMEL (figura 2)**

Busulfán Intravenoso: Se administrará de la siguiente manera:

Dosis en pediatría: Se ajustará de acuerdo con el peso del paciente, iniciando desde el día - 6, -5, -4 y -3 diluida en infusión para 3 horas por vía central.

- Peso inferior a 9 kg: 4 mg/kg/día.
- Peso igual o superior a 9 kg e inferior a 16 kg: 4,8 mg/kg/día.
- Peso igual o superior a 16 kg e inferior a 23 kg: 4,4 mg/kg/día.
- Peso igual o superior a 23 kg e inferior a 34 kg: 3,8 mg/kg/día.
- Peso superior a 34 kg se emplearán 3,2 mg/kg/día.

Artículos soportan que puede usarse una dosis, si se usa busulfán endovenoso sin afectar niveles del alquilante.

No se debe utilizar profilaxis antifúngica con azoles debido al aumento del riesgo de SOS cuando se asocian con busulfán, para infección fúngica comprobada o neutropenia febril prolongada considerar anfotericina b liposomal.

Melfalán:

Dosis en pediatría: La dosis total es de 140 mg/m² 24 horas luego del busulfán en infusión de 15 minutos el **día - 2** por catéter central.

- No se recomienda ajustar la dosis en pacientes < 12 kg.
- El melfalán debe ser administrado dentro de una hora después de su reconstitución. Si se excede este tiempo, se debe preparar uno nuevo.
- El diluyente contiene propilenglicol, el cual se ha reportado que causa hipotensión y arritmias cuando se infunde intravenosamente en dosis grandes. Se debe tener cuidado para prevenir el contacto con la piel o la inhalación de partículas aerosolizadas del medicamento.
- Iniciará a 3000 cc/m²/día hasta el día de la infusión de progenitores autólogos que será el día 0, posterior continuara a 1500 cc/m².

- Se recomienda iniciar con Hartman o Solución salina normal según lineamientos institucionales.

Clonazepam

Todos los pacientes deben premedicarse con anticonvulsivante para prevenir convulsiones reportadas con el uso de altas dosis de Busulfán.

Dosis en pediatría: 0,025 a 0,1 mg/kilo/día, dividida en 3 dosis orales

Iniciar máximo 12 horas antes del inicio de busulfán hasta el día 0.

Filgrastim:

Inicia día + 4 hasta recuento absoluto de neutrófilos $> 1.0 \times 10^9/L$

Dosis en pediatría: 5 a 10 mcg/kilo/día vía intravenosa diariamente

Para considerar:

Iniciar ácido ursodesoxicólico precozmente como medida profiláctica para SOS, a dosis de 20 a 40 mg/kg/día, dividido en dos dosis.

Las profilaxis se administrarán de acuerdo con las guías establecidas de paciente trasplantado o directrices de infectopediatría de cada institución.

8.1.4.5 Infusión de progenitores autólogos

Premedicación:

- Quince minutos antes de la infusión de progenitores, se puede realizar la premedicación con antihistamínicos de primera generación.
- Siempre se debe tener disponible carro de paro y epinefrina junto a la cama del paciente.
- Monitorizar el paciente durante la infusión y durante 1-2 horas después de completarla.
- El paciente puede requerir diurético o antihipertensivo a dosis ajustada al peso de acuerdo al estado clínico del menor.

8.1.4.6 Infusión de progenitores:

Los progenitores autólogos se infundirán por vía intravenosa el día 0, al menos 24 horas después del final de la administración de Melphalan, y dentro de los 60-90 minutos posteriores a la descongelación.

8.1.4.7 Trasplante autólogo o Trasplante en TANDEM

El efecto del trasplante autólogo en tándem en neuroblastoma ha sido evaluado por varios grupos. Los resultados son favorables en SLE, pero no hubo diferencia significativa para la SG. Aunque hay una tendencia hacia una mejor respuesta en algunos casos, el beneficio real del trasplante tándem aún se está evaluando en grupos cooperativos internacionales y no se incorpora rutinariamente como protocolo de tratamiento de primera línea.

8.2 Cirugía en neuroblastoma

8.2.1 Puntos clave

- El objetivo de la cirugía en neuroblastoma de alto riesgo es lograr la resección completa del tumor, con una morbilidad mínima para mejorar el control local.
- **No hay lugar para la cirugía antes de la quimioterapia de inducción aparte de la biopsia**, ya que los riesgos de la operación son mayores y el resultado no es mejor.
- La cirugía se realizará tras el final de la inducción, idealmente tras la extracción de células madre periféricas.
- Si se esperan complicaciones que puedan posponer el tratamiento siguiente, la cirugía puede posponerse hasta después de la quimioterapia de altas dosis (HDC) según indicación médica.
- El riesgo de extirpación de un riñón no es razón suficiente para posponer la cirugía hasta después de la quimioterapia de altas dosis (HDC), aunque debe hacerse todo lo posible para salvar el riñón durante la cirugía.
- Si la quimioterapia de inducción ha sido tan eficaz que no hay tumor residual o este es mínimo, la cirugía puede no tener ningún beneficio.
- Los tumores en los que se posponga la cirugía o se considere que no es necesaria, deben discutirse primero con el experto nacional/internacional. Tras una primera intervención quirúrgica, si el diagnóstico por imagen muestra una enfermedad residual resecable, con un volumen tumoral residual superior al mínimo (véase más adelante), debe considerarse la posibilidad de una intervención quirúrgica adicional.

8.2.2 Imágenes preoperatorias

La imagen que más información nos ofrece para planeación quirúrgica es la Tomografía Axial Computada Contrastada (Burnand, Barone, McHugh, & Cross, 2019). Permite evaluar adecuadamente la relación con órganos vecinos, compromiso con estructuras vasculares, y ayuda a determinar si es operable y/o resecable.

Se debe tener en cuenta que, en pacientes que han recibido quimioterapia, la RNM, puede subestimar la extensión de la enfermedad (Burnand *et al.*, 2019), sin embargo, cuando se requiere realizar evaluación de invasión a canal medular, la Resonancia Nuclear Magnética es un estudio complementario para determinar el grado de invasión al canal y decidir si ofrece beneficio o no la resección de la masa, igualmente nos ayuda a identificar invasión a las paredes vasculares.

Usualmente los pacientes con neuroblastomas de alto riesgo serán llevados a cirugía después de quimioterapia neoadyuvante (Ali *et al.*, 2015). De forma preoperatoria se deberá evaluar la presencia de factores de riesgo definidos por imágenes (FRDI) y tener un comparativo respecto a la imagen al diagnóstico, así como una evaluación de la respuesta de las metástasis. La disminución en el volumen del tumor se correlaciona con disminución en el número de FRDI y con la posibilidad de lograr una resección completa. El cirujano también debe tener en cuenta que la tasa de complicaciones quirúrgicas aumenta cuando el paciente presenta uno o más FRDI (Lezama-Del Valle, Krauel, & LaQuaglia, 2019).

En la imagen también se deben evaluar criterios de irresecabilidad, en cuyo caso se diferirá la cirugía posterior a quimioterapia de altas dosis.

La reconstrucción 3D para planeación quirúrgica no es un estudio que usualmente se solicite, está reservado para unos casos especiales que son estudiados individualmente (Shah *et al.*, 2024).

En los últimos años, ha tomado impulso la reconstrucción digital 3D para planeación de algunas cirugías, y la impresión 3D para llevar a cabo una intervención en modelos antes de llevarla a cabo sobre el paciente.

Se ha demostrado que hay disminución en el error quirúrgico y mejora el tiempo de la intervención con la ayuda de mejores planeaciones y

prácticas con las impresiones 3d. (Shah *et al.*, 2024) (Lezama-Del Valle *et al.*, 2019) (Anand *et al.*, 2022).

No todas las instituciones en Colombia cuentan con los equipos adecuados para generar una imagen de buena resolución y nitidez que ofrezca la información que se busca en el caso de la reconstrucción digital. En el caso de la impresión de modelos 3D para realizar la intervención sobre estos modelos, solamente unas pocas instituciones y centros de referencia cuentan con esta tecnología.

En este momento no es una realidad en todo el territorio de Colombia por lo cual, se deja como una opción para mejorar la planeación quirúrgica de casos complejos.

8.2.3 Definición de los procedimientos

a. Biopsia

La biopsia debe ser el primer procedimiento en todos los pacientes.

La información detallada de la biología celular del tumor es necesaria para el planeamiento del tratamiento de los tumores neuroblasticos (Yoneda, 2023).

Técnicas de biopsia:

- Biopsia por aspiración con aguja fina.
- Biopsia con supercore o trucut guiada por ecografía o por tomografía.
- Biopsia por mínima invasión.
- Biopsia abierta.

La toma de biopsia ideal requiere cumplir con las siguientes características: ser adecuada para diagnóstico, segura, sencilla y rápida (Georgantzi, Sköldenberg, Janson, Jakobson, & Christofferson, 2019).

No existe diferencia entre la citología por aguja fina, la biopsia percutánea o la biopsia incisional, en términos de sensibilidad para el diagnóstico, sin embargo, la biopsia por aguja fina tiene limitaciones para obtener tejido suficiente para estudio de morfología, inmunohistoquímica o banco de tejidos (Georgantzi *et al.*, 2019) (Thiesse *et al.*, 2000).

Se han comparado los resultados de la biopsia incisional y la biopsia percutánea guiada por imágenes sin encontrar diferencias en términos de

diagnóstico, con beneficios de la primera en cuanto a menor presencia de complicaciones y menor dolor postoperatorio (Hassan *et al.*, 2012) (Mullassery *et al.*, 2014) (Mohamed, Pastor, Langlois, & Cowan, 2022) (Overman *et al.*, 2020) (Pio *et al.*, 2024)

Se recomienda la realización de biopsia percutánea guiada por imágenes, si el centro de atención cuenta con especialistas con experiencia y la tecnología para realizarla de forma segura; en caso contrario o que por las características del tumor presente alto riesgo de complicaciones, se recomienda la biopsia incisional por técnicas mínimamente invasivas las cuales son superiores a la cirugía abierta en términos de dolor postoperatorio, estancia hospitalaria y complicaciones (Campagna *et al.*, 2018). La cirugía abierta se deja como última opción, en caso de no lograrse la toma de muestra por medio de las anteriores intervenciones. No recomendamos la toma de muestras percutáneas sin guía imagenológica.

Debe obtenerse suficiente tejido, idealmente de dos zonas diferentes del tumor, para permitir el diagnóstico histológico y los estudios biológicos. En particular, es esencial que se obtenga suficiente material para la determinación precisa del estado de N.myc

Múltiples (mínimo 4) biopsias con aguja gruesa (Mullassery *et al.*, 2014) (Ambros & Ambros, 2001) con un tamaño mínimo sugerido de 14 G pueden proporcionar suficiente tejido para los estudios diagnósticos. Cuando se realice la toma de biopsia Incisional se recomienda tomar dos muestras de áreas distintas del tumor siempre que sea posible, idealmente de 1x1x1 cm cada una (Ambros & Ambros, 2001).

El tratamiento óptimo depende en gran medida de la correcta manipulación del tejido.

Se recomienda enviar la muestra en formol al Departamento de patología tan pronto como sea obtenida, por el momento no contamos en el país con banco de tejidos para neuroblastoma, por lo cual no se recomienda enviar muestras en fresco.

b. Resección completa:

Se define como la resección de todos los tumores visibles, incluidos los ganglios linfáticos anormales. El residuo microscópico será la situación más frecuente.

c. Resección con tumor residual mínimo (TRM)

El cirujano estima que el volumen del tumor residual tras la cirugía es inferior a 5 cm³ (5 mililitros).

d. Resección incompleta (tumor residual macroscópico)

El cirujano estima que el volumen del tumor residual tras la cirugía es superior a 5 cm³ (5 mililitros).

8.2.4 Definición de complicaciones quirúrgicas mayores

- Muerte en los 30 días siguientes a la operación, u obviamente relacionada con la operación en cualquier momento.
- Hemorragia grave > 30% del volumen sanguíneo.
- Lesión vascular grave que conlleve pérdida de viabilidad tisular.
- Cualquier lesión medular.
- Lesión nerviosa periférica grave que conlleve pérdida de función.
- Cualquier fallo orgánico.
- Cualquier otra complicación quirúrgica que retrase la HDC más de 4 semanas después de la cirugía y la radioterapia, más de 90 días después de la ASCR.

Se debe notificar todas las complicaciones anteriores como acontecimiento adverso grave (SAE), en un plazo de 24 horas desde que el investigador tenga conocimiento de ello, al Comité de seguimiento del protocolo ACHOP.

8.2.5 Aspectos de los procedimientos quirúrgicos

Cirugía del tumor primario

El objetivo de la cirugía es la resección completa del tumor primario. Para los neuroblastomas de alto riesgo no existe ninguna indicación de operar sin quimioterapia neoadyuvante, se ha visto que se logra una mayor resecabilidad disminuyendo los factores de riesgo definidos por imágenes (IDRF). La resección se deberá intentar durante o después de la finalización de quimioterapia de inducción de preferencia cuando los pacientes completan criterios para quimioterapia de altas dosis (HDC) (Pearson, Sarnacki, & Cecchetto, n.d.). La cirugía de control primario se debe realizar idealmente, tras la extracción de células madre periféricas, en el caso de haber progresión tumoral o que los hallazgos en las

imágenes sugieran que es probable que la resección completa se asocie con un riesgo significativo de muerte o mutilación grave (Ejemplo: Encapsulamiento del tronco celíaco y/o Encapsulamiento de la arteria mesentérica superior y/o Encapsulamiento de ambos pedículos renales) se deberá plantear la posibilidad de posponer la cirugía después de quimioterapia de HDC (Pearson *et al.*, n.d.) en este caso no se han evidenciado diferencias en resultados (sobrevida general, supervivencia libre de enfermedad, progresión local) pero dado que el tumor se vuelve más sólido y calcificado la cirugía puede ser más compleja por lo cual se sugiere que la cirugía se realice tan pronto como sea técnicamente posible (Pearson *et al.*, n.d.). Se recomienda evaluar todos los casos en junta multidisciplinaria con expertos nacionales/internacionales, antes de ser llevados a cirugía o para el planteamiento de nuevas estrategias terapéuticas.

La presencia de IDRF no es criterio de irresecabilidad, aunque sí influye en los resultados y permite hablar de pronóstico y posibles complicaciones.

Con la aparición de la inmunoterapia es cada vez más claro que incluso pacientes estadio IV, se benefician de resecciones completas pues aumenta la supervivencia general y libre de enfermedad (Pearson *et al.*, n.d.) (Allmen *et al.*, 2017).

Extensión intraespinal:

Si es posible, la masa extraespinal debe resecarse siempre que la enfermedad intraespinal ocupe menos de 1/3 del canal espinal. La enfermedad macroscópica puede dejarse en los agujeros intervertebrales para evitar una disección profunda que pueda dañar la médula espinal. Si la enfermedad intraespinal ocupa más de 1/3 del canal espinal, la estrategia quirúrgica debe discutirse con el experto nacional/internacional con un dictamen neuroquirúrgico formal.

Si está indicada la resección neuroquirúrgica del componente intraespinal, debe realizarse antes de la resección del componente extraespinal. En los tumores torácicos inferiores izquierdos, podría realizarse un estudio de imagen preoperatorio para la identificación de la arteria de Adamkevitz.

Nefrectomía

La nefrectomía debe evitarse siempre que sea posible. Se ha descrito que hasta un 45% de los pacientes con neuroblastomas retroperitoneales, tienen algún grado de compromiso del pedículo vascular renal (Fati, Pulvirenti, Paraboschi, & Martucciello, 2021) (Lim *et al.*, 2017), el riesgo de nefrectomía en estos casos es del 10-20%, incluso tomando todas las precauciones y utilizando las técnicas quirúrgicas descritas para la preservación vascular.

La nefrectomía electiva se discute como parte de la planificación quirúrgica si el riñón forma parte de la masa tumoral para asegurar un control local adecuado, incluso antes de la quimioterapia de altas dosis (HDC), consecuentemente si la nefrectomía no asegura el control quirúrgico completo no debería contemplarse. No se han identificado diferencias significativas en los pacientes en quienes se realiza preservación renal pero se ha visto una mejor función renal a mediano y largo plazo en estos pacientes comparado con aquellos que van a nefrectomía total (Fati *et al.*, 2021) por lo cual se requiere una disección meticulosa de los vasos renales preferiblemente con lupas de aumento y el mantenimiento de una perfusión eficaz del riñón durante la cirugía. Puede utilizarse papaverina para evitar el espasmo arterial.

Si en el diagnóstico por imagen preoperatorio hay evidencia de obstrucción ureteral y/o encapsulamiento vascular renal significativo que cause compromiso renal, debe considerarse la evaluación formal de la función renal con gammagrafía con DMSA (ácido dimercaptosuccínico), y el cirujano debe asegurarse de que los vasos del riñón contralateral están libres de tumor.

En aquellos casos en los que sea evidente en las imágenes preoperatorias la presencia de IDRF, específicamente el englobe de los vasos, la invasión del parénquima renal y/o la pelvis renal, así como la amplificación del N-myc, el plan operativo deberá incluir esta posibilidad, pues el riesgo de nefrectomía aumenta (Lim *et al.*, 2017).

Incisión del tumor:

La incisión del tumor está permitida porque facilita la resección.

Tumor residual:

Cualquier tumor residual irresecable se marcará con clips compatibles con la resonancia magnética para facilitar el tratamiento con radioterapia, la marcación debe hacerse en 4 puntos cardinales del lecho quirúrgico o en el tumor residual.

Compromiso ganglionar:

No es necesario un vaciamiento o muestreo ganglionar, lo que sí es claro es que todo el tejido sospechoso, incluidos ganglios, deberían procurar resecarse.

8.2.6 Recuperación postquirúrgica

Los efectos secundarios de muchos de los agentes quimioterapéuticos pueden complicar la recuperación postoperatoria por varios mecanismos que incluyen mielosupresión, disminución de la síntesis de colágeno y disminución de la fase proliferativa de cicatrización (Payne *et al.*, 2008) (Ross *et al.*, 2021).

Según los resultados obtenidos por Murphy y colaboradores se evidenció que el riesgo de complicaciones postoperatorias asociadas con un reinicio temprano de quimioterapia en neuroblastoma de alto riesgo es bajo, sugiriendo que se puede llevar a cabo un reinicio de quimioterapia dentro de los primeros 7-10 días postoperatorios, en aquellos pacientes que cumplen con ciertos criterios clínicos que incluyen un curso intraoperatorio sin complicaciones, retorno temprano de la función intestinal, dolor con adecuado control y ausencia de complicaciones postoperatorias (Ross *et al.*, 2021) actualmente hay estudios que favorecen la implementación de protocolos ERAS (*Enhanced Recovery After Surgery*) logrando hospitalizaciones más cortas y un cumplimiento más rápido de los objetivos requeridos para el reinicio de la quimioterapia, basándose en los siguientes aspectos:

- Proporcionar a los padres una información preoperatoria detallada sobre las expectativas posteriores a la cirugía.
- Ingesta de líquidos y carbohidratos vía oral antes de la intervención.
- Reducción del uso de opioides mediante técnicas de anestesia regional.
- Minimizar la administración intraoperatoria de líquidos y opioides.
- Retirar la sonda nasogástrica al momento de la extubación.
- Retirar la sonda urinaria el primer día después de la operación.

- Utilizar un enfoque multimodal para controlar el dolor posoperatorio.
- Fomentar la movilización temprana.
- Avanzar con la dieta posoperatoria tempranamente según la tolerancia del paciente. (Zhu *et al.*, 2023) (Lee *et al.*, 2024)

8.2.7 Claves del registro en la descripción quirúrgica:

Tener una adecuada documentación de los hallazgos intraoperatorios brinda ventajas para el equipo tratante dentro de ellas permite un mejor análisis del rol, extensión, tiempo quirúrgico, complicaciones, entre otras, pero sobre todo, es clave para la planeación de la radioterapia postquirúrgica, por lo cual es necesario contar con un reporte uniforme y estructurado.

Con este objetivo, en un esfuerzo colaborativo, los grupos SIOPEN, COG y GPOH diseñaron un esquema que facilite a los cirujanos la documentación de los hallazgos quirúrgicos tanto de biopsia como de resección, proporcionando una herramienta de registro de datos para todas las cirugías de tumores neuroblásticos.

El reporte se divide en cinco secciones: 1. Datos básicos del paciente y detalles del protocolo utilizado. 2. Datos relativos a la intervención y la planificación quirúrgica. 3. Hallazgos intraoperatorios. 4. Complicaciones intraoperatorias e intervenciones realizadas para resolverlas. 5. Complicaciones postoperatorias relacionadas con la cirugía, clasificadas según el sistema de Clavien-Dindo, y cualquier retraso en el reinicio de la quimioterapia. Esta última sección debe completarse un mes después de la intervención (Matthyssens *et al.*, 2022).

8.3 Radioterapia

Todos los pacientes recibirán tratamiento con radioterapia externa en fraccionamiento de 1.8Gy día hasta 21,6 Gy en el volumen tumoral primario postquimioterapia, y en caso de haber residuo tumoral postquirúrgico, se recomendará realizar un refuerzo con radioterapia en fraccionamiento de 1.8Gy día hasta 14.4Gy en la enfermedad residual macroscópica.

Es mandatorio definir el tratamiento con radioterapia y planificar cuidadosamente el volumen y la dosis de radioterapia teniendo en cuenta la respuesta, el estado local posterior a la quimioterapia y tras la cirugía del tumor primario, teniendo en cuenta y los órganos a riesgo y los órganos

vecinos. Algunos pacientes pueden considerarse no son candidatos a tratamiento con radioterapia debido a la localización del tumor primario, su respuesta, la vecindad a los órganos adyacentes y al volumen que se requiera irradiar.

En los últimos años, las técnicas de administración de radioterapia han avanzado significativamente con el desarrollo de la radioterapia de intensidad modulada (IMRT), y en particular los tratamientos dinámicos rotacionales o terapia de arco – Arcoterapia, los cuales pueden ser suministrados por varios fabricantes de acelerador lineales con sus propios nombres comerciales, como: RapidArc™ (Varian), VMAT™ (Elekta) y TomoTherapy™ (Accuray). Esta técnica ofrece la posibilidad que el paciente se trate en menor tiempo en el acelerador en cada fracción de tratamiento, así como mejorar la homogeneidad de los volúmenes diana de forma irregular, con una mayor preservación de los tejidos u órganos normales adyacentes, aunque haya una mayor exposición de los tejidos normales a la irradiación con dosis bajas.

Es importante tener en cuenta que la administración de radioterapia debe incluir una alta experiencia y experticia médica, así como también, del centro donde se trate el paciente, que cuente con tecnología y técnicas de radioterapia apropiadas para un adecuado tratamiento.

Las zonas metastásicas no deben irradiarse sistemáticamente. No se recomienda la irradiación de localizaciones metastásicas persistentes. Solo se recomienda irradiar aquellas metástasis que siguen persistentes, después de los TC ávidos a I-MIBG pretrasplante de médula ósea. También, se recomienda irradiar las metástasis dolorosas, que generen algún síntoma o que puedan generar algún tipo de síndrome compresión medular. No hay consenso en la dosis de radioterapia en casos paliativos o metástasis, el rango va de 2-8.5Gy por fracción con dosis total de 4 a 32Gy. Las fracciones dependen del volumen, pequeños campos o pequeño volumen pueden ser tratados con dosis total de 16-20Gy en 4 o 5 fracciones, mientras que campos grandes o volumen grande puede ser tratado con una dosis total de 20-30Gy en fraccionamiento de 2-3Gy. En caso de compromiso hepático y hepatomegalia, se recomienda tratar en 1,5Gy por fracción hasta 4,5Gy o de 2 a 6Gy en 2 o 4 fracciones. No se recomienda aún el uso rutinario de TBI en estos pacientes.

8.3.1 Momento de la radioterapia

La radioterapia local se administrará después de la HDC/ASCR y antes del tratamiento de mantenimiento. Después de la HD Bu-Mel, el intervalo entre la ASCR y la radioterapia debe ser superior a 60 días, debido al riesgo de radiotoxicidad potenciada por el busulfán, e idealmente no superior a 90 días. No obstante, si se necesitan más de 90 días para permitir la recuperación hematológica, debe administrarse igualmente radioterapia.

8.3.2 Simulación, planeación, delimitación de volúmenes y dosis de la radioterapia

La simulación de tratamiento se debe realizar con una TC de simulación con inmovilizadores adecuados e individualizados, el paciente debe estar en posición de tratamiento. Para el TC de simulación, se recomienda colocar a los pacientes en decúbito supino con los brazos en alto si es posible. Los centros deben seguir su protocolo de simulación local, pero se sugiere un grosor de corte ≤ 3 mm. Debe utilizarse contraste intravenoso a menos que esté clínicamente contraindicado, pero también puede ser necesaria una exploración sin contraste en caso de no contar con esta posibilidad. En los niños más pequeños puede ser necesaria la anestesia general. Para el manejo de los movimientos involuntarios o voluntarios de los órganos críticos, no se requiere específicamente 4D-CT, pero se permite cuando es una práctica habitual del departamento de radioterapia.

La delimitación de los volúmenes y de los órganos a riesgo está determinado y debe basarse en un TC y/o RMN pre y post quimioterapia, así como un TC y/o RMN pre o postquirúrgico, y de los informes quirúrgicos. Es necesario realizar en este momento TC y/o RM con contraste diagnóstico, después de la quimioterapia y después de la cirugía y así definir adecuadamente el volumen a irradiar y los órganos a proteger. En el postoperatorio, también se tendrán en cuenta los informes quirúrgicos y patológicos, así como las imágenes postoperatorias. Para definir adecuadamente los volúmenes, debe definirse inicialmente un GTV1 en la TC de simulación basándose en las imágenes preoperatorias. Este incluirá el tumor primario postquimioterapia y cualquier ganglio linfático adyacente persistente. No se recomienda incluir el escalón superior o inferior de los ganglios linfáticos comprometidos. Este GTV1 se le recortará los órganos normales no afectados, tras la cirugía, como son el hígado o el riñón, que estaban desplazados previamente y que hayan vuelto a su posición normal. Al GTV1 debe ampliarse para formar un CTV1

añadiendo un margen que normalmente será de 0,5 cm. Este margen de expansión puede incluir tejidos blandos adyacentes en los que exista riesgo de infiltración tumoral subclínica, pero no tiene por qué incluir barreras a la diseminación como el hueso.

También debe incluir todas las áreas de enfermedad microscópica indicadas en el informe quirúrgico y en el examen anatomopatológico. El PTVI el cual va a tener en cuenta las incertidumbres de posicionamiento y el posible movimiento de órganos, se debe pensar en un margen del CTVI al PTVI el cual debe basarse en la auditoría propia de cada departamental asociado a los movimientos, normalmente será de 0,5 a 1,0 cm. Para los pacientes con enfermedad residual macroscópica post operatorio, tratados en el ensayo SIOPEN HR-NBL2 y aleatorizados en el brazo de dosis de refuerzo, el GTV a reforzar (GTVII) se definirá en las imágenes disponibles en el momento de la radioterapia o CT Y/O RMN Post operatoria. No es necesario ningún margen adicional para crear un CTVII, por lo que $CTVII = GTVII$. El margen de CTVII a PTVII debe basarse nuevamente en la auditoría de cada departamento de radioterapia. Normalmente será de 0,5 a 1,0 cm. El PTVI debe estar incluido en la isodosis del 95 %. La dosis dentro del PTVI debe estar comprendida entre el 95 y el 107 %. El PTVII debe ser abarcado por la isodosis del 95 %. La dosis dentro del PTVII debe ser entre el 95 y el 107 %. Se permite la radioterapia 3D-CRT, la IMRT o la Arcoterapia, cualquiera que proporcione la distribución de dosis más favorable.

En relación a la dosis con radioterapia externa en fraccionamiento de 1.8Gy día hasta 21,6 Gy en el volumen tumoral primario post quimioterapia, y en caso de haber residuo tumoral post quirúrgico se recomendará realizar un refuerzo con radioterapia en fraccionamiento de 1.8Gy día hasta 14.4Gy en la enfermedad residual macroscópica. En total 12 fracciones de 1,8 Gy durante un máximo de 17 días en el PTVI y un máximo de 30 días en el caso de requerir un PTVII. Se recomienda usar el fraccionamiento convencional de 1,8 Gy por fracción, 5 fracciones por semana. Todos los campos se tratarán diariamente. Las interrupciones inevitables del tratamiento deberán compensarse, por ejemplo, con tratamiento los fines de semana o administrando dos fracciones al día con un intervalo entre fracciones de seis horas, con el objetivo de completar el tratamiento en el mismo tiempo total de tratamiento.

La tolerancia de los tejidos normales o de los órganos a riesgo y la dosis a los tejidos normales se mantendrán tan bajas como sean razonablemente

posibles, en consonancia con el tratamiento adecuado de los PTV, así como la dosis homogénea en las vértebras. Deben tenerse en cuenta las siguientes recomendaciones.

Hígado:

- La dosis en todo el hígado no debe superar los 19 Gy. Dosis de 21,6 Gy es aceptable para el 50% del volumen hepático.
- Dosis media $\leq 15\text{Gy}$.
- $V85\% \leq 30\text{Gy}$.
- Se debe tener cuidado si la función hepática se ha visto comprometida por la toxicidad de la quimioterapia.

Médula espinal:

- Una dosis de 21,6 Gy es aceptable para cualquier longitud de la médula espinal.
- Puede haber sensibilización de la médula espinal después del busulfán, por lo cual es prudente mantener la dosis para la médula espinal tan baja como sea razonablemente posible
- No superior a 30 Gy.

Riñón:

- La tolerancia de los riñones normales es de 15 Gy.
- Es aceptable tratar un riñón a 21,6 Gy para tratar el PTV1 a la dosis prescrita siempre que la función del riñón opuesto sea buena.
- El riñón ipsilateral se recomienda el $V25\% \leq 18\text{Gy}$ y $V100 \leq 14.4\text{Gy}$
- El riñón contralateral se recomienda el $V75\% \leq 18\text{Gy}$
- La función renal puede estar alterada por diversos factores, como la quimioterapia y la cirugía, por lo cual se debe tener de una evaluación actualizada de la función renal, que incluya una TFG y una gammagrafía con DMSA.

Hueso:

- Debe procurarse mantener la simetría irradiando en toda la vértebra a unos 21,6 Gy.
- Habrá un efecto inevitable en las epífisis de las vértebras dentro del campo de irradiación, por lo cual se recomienda incluir toda la vértebra y que reciba la misma dosis.

Pulmones:

- Normalmente no debe superarse un V12 del 50% del volumen pulmonar total y un V15 del 25% del volumen pulmonar total.
- Pulmón ipsilateral $V70\% \leq 20\text{Gy}$.
- Pulmón contralateral $V10\% \leq 20\text{Gy}$.
- Se debe tener cuidado de minimizar el volumen de pulmón irradiado debido a una posible interacción con Busulfan, y en algunas circunstancias en las que la tolerancia puede estar alterada puede ser prudente una dosis más baja.

Corazón:

- Si es necesario incluir todo o parte del corazón en el volumen irradiado, se debe tener cuidado de minimizar la dosis, en particular cuando se ha utilizado quimioterapia cardiotóxica, como la doxorubicina.

8.4 Fase de mantenimiento

Tras la recuperación de las principales toxicidades relacionadas con la HDC, los pacientes deben continuar con la radioterapia (comenzando entre el día 60 y el día 90) y el tratamiento de mantenimiento si la reestadificación completa no muestra evidencia de progresión.

El tratamiento de mantenimiento, que comienza con un ciclo de 13-cis-RA y va seguido de 5 ciclos de dinutuximab beta y 13-cis-RA (Figura 6; Figura 7) debe iniciarse tan pronto como se cumplan los criterios, idealmente no más tarde del día 120 tras la ASCR.

En caso de infección activa, el tratamiento debe retrasarse.

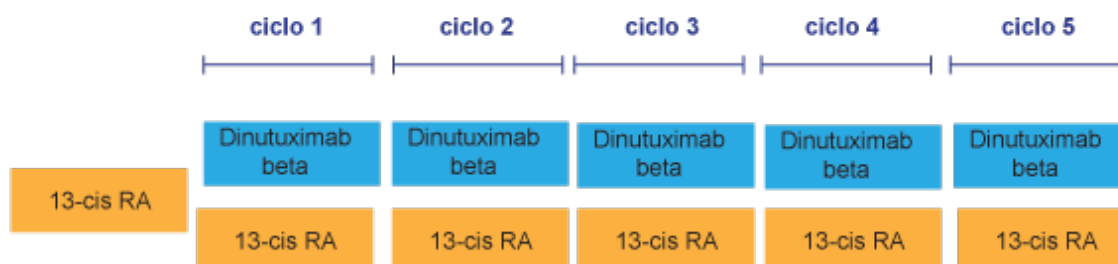
En la ficha técnica del ácido retinoico se reconoce que pueden utilizarse proteínas de cacahuete y de soja como excipientes de este medicamento. Es aconsejable vigilar cuidadosamente a cualquier niño con alergia conocida al cacahuete y a la soja, mientras reciba este tratamiento.

Para que Dinutuximab beta se administre a tiempo, el pedido debe realizarse al menos dos semanas antes del inicio de la inmunoterapia.

Todos los pacientes deben recibir Dinutuximab beta según la pauta de perfusión a largo plazo (IFP).

Si, por cualquier motivo, el paciente no puede recibir inmunoterapia con Dinutuximab beta, el tratamiento de mantenimiento recomendado será de 6 ciclos de 13-cis-RA oral.

Figura 2. Resumen de la fase de mantenimiento



Descripción general del ciclo de mantenimiento



8.5 Programación del mantenimiento

Cada ciclo completo de Dinutuximab beta + 13-cis-RA durará 35 días.

13-cis-RA

Los pacientes recibirán seis ciclos de 13-cis-RA.

El primer ciclo se administrará antes del primer ciclo de inmunoterapia, al menos una semana después de finalizar la radioterapia.

Los otros cinco ciclos comenzarán 24 horas después de finalizar la infusión continua de Dinutuximab beta.

- Cada ciclo consta de 160 mg/m²/día de 13-cis-RA divididos en partes iguales administrados por vía oral dos veces al día durante 14 días.
- Los pacientes incapaces de tragar cápsulas de 13-cis-RA deben recibir una dosis de 200 mg/m²/día.
- Cuidados de apoyo sugeridos para 13-cis-RA.
- Debe aplicarse vitamina E tópica en los labios dos veces al día, durante el tratamiento con 13-cis-RA, si aparece queilitis.
- Los pacientes deben evitar la exposición directa al sol durante el tratamiento con 13-cis-RA.
- Los pacientes deben evitar la exposición a productos con vitamina A, durante el tratamiento con 13-cis-RA.

Criterios antes de cada ciclo de 13-cis-RA:

- Bilirrubina total $\leq 1,5$ x normal, y ALT ≤ 5 x normal.
- SOS, si está presente, debe estar estable o mejorando.
- Toxicidad cutánea $\leq$ grado 1.
- Toxicidad renal $\leq$ grado 1.
- Triglicéridos séricos < 500 mg/dL.
- Ausencia de hematuria y/o proteinuria en el análisis de orina.
- Calcio sérico $< 11,6$ mg/dL = $< 2,89$ mmol/l.

Dinutuximab beta

Los pacientes recibirán cinco ciclos de Dinutuximab beta administrados cada 5 semanas. Los pacientes recibirán Dinutuximab beta de forma continua (LTI), durante 10 días dentro de cada ciclo.

Cada dosis se calcula en función del área de superficie corporal (ASC) o del peso corporal, de la siguiente manera:

- Pacientes >12 kg se dosifican en función del BSA: 10 mg/m²/día
- Los pacientes ≤ 12 kg se dosifican en función de su peso corporal: 0,33 mg/kg/día
- Dinutuximab beta se administrará según el siguiente esquema de administración:
- La dosis diaria de Dinutuximab beta se administrará por vía intravenosa en perfusión continua durante 24 horas a lo largo de 10 días consecutivos (Día 1 – Día 10)
- Comenzar al menos 7 días después de finalizar el ciclo anterior de 13-cis-RA.

- La administración de Dinutuximab beta debe iniciarse en régimen de hospitalización. En este entorno, el anticuerpo se administrará mediante infusiones diarias, en jeringas o bolsas de infusión utilizando bombas de infusión estándar.
- Si el tratamiento se tolera bien (solo tratamiento de apoyo oral/transdérmico), el paciente puede ser dado de alta a un entorno ambulatorio local. En este caso, la infusión continuará en el entorno ambulatorio. Para ello, pueden utilizarse "sistemas de infusión elastoméricos".

9. Seguimiento y valoraciones

9.1 Seguimiento al protocolo

Creación de un grupo de soporte y seguimiento de ACHOP:

- Conformado por el grupo desarrollador.
- Pretende ser la puerta de ingreso al protocolo y ayudará en el análisis del caso y de las pautas de diagnóstico y tratamiento.
- Buscará el trabajo en red entre los centros con menos recursos hacia los centros mejor dotados.
- Por ser un grupo de la sociedad científica, su concepto puede soportar las indicaciones de pruebas diagnósticas y tratamientos que el paciente requiera.
- Permitirá junto con VIGICÁNCER el seguimiento prospectivo del protocolo y sus resultados.
- La fecha de inicio propuesta es a partir del mes de agosto del 2024.

9.2 Evaluación de la enfermedad en el momento del diagnóstico y durante el tratamiento

La evaluación de la enfermedad se realizará de acuerdo con los Criterios internacionales revisados de neuroblastoma para diagnóstico,

estadificación y respuesta al tratamiento (Tabla 4) (Park JR, JCO 2017; Burchill S., Cáncer 2017).

Tabla 10 . Calendario de las evaluaciones de la enfermedad a lo largo del estudio

Pasos de estudio	Entrada al estudio	Post Rápido Cojec +/- post 2 TVD	Post Ba-Mel, Antes de RTx	Antes del mantenimiento	Fin del tratamiento
¹²³ ImIBG scan (o PET con FDG para casos negativos de MIBG)	☐	☐	☐	☐ ²	☐
Imagen de tumor primario (MRI o CT)*	☐	☐	☐	☐ ²	☐
Imagen de tumor primario (ultrasonido)*	☐				☐
Imagen cerebral (MRI o CT)*	☐	☐ ¹	☐ ¹		
BM Bilateral (biopsia por aspirado)	☐	☐	☐	☐ ²	☐
BM Bilateral (Aspirado)	☐	☐	☐	☐ ²	☐
Patología ^b	☐				
Catecolaminas urinarias	☐	☐	☐		☐

*Imagen del tumor primario e imagen cerebral: mediante resonancia magnética o tomografía computarizada, según lo considere apropiado el médico del paciente.

^b Clasificación INPC y estado MYC.

¹ Solo para pacientes con metástasis cerebrales o lesiones craneales importantes en el momento del diagnóstico.

² Repetirse solo si han transcurrido ≥ 8 semanas desde la última evaluación.

9.3 Valoración de toxicidad durante el tratamiento

Tabla 11. Descripción general de la evaluación de la toxicidad para la inducción de RAPID COJEC antes de cada ciclo

Evaluación rápida de Toxicidad. Inducción Cojec									
Curso	A	B	C	B	A	B	C	B	Fin de la inducción
Número cicli	1	2	3	4	5	6	7	8	
Examen físico	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Presión arterial	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Recuentos sanguíneos completos	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Función renal/hepática, electrolitos con Ca	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Función tubular	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
GFR	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Audiología	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐

*Nota: Para la evaluación de la función auditiva, consulte el apéndice.

9.4 Resumen de la evaluación de toxicidad durante la fase de consolidación

Tabla 12. Descripción general de la evaluación de la toxicidad durante la fase de consolidación

Tiempo	Antes HD Bu-Mel	Fin de la consolidación
Examen físico	☐	☐
Presión arterial	☐	☐
Recuento sanguíneo completo	☐	☐
Función renal/hepática, electrolitos	☐	☐
Función tubular	☐	☐
GFR	☐	☐
Ultrasonido abdominal y hepático	☐	☐
Ecocardiogramas	☐	☐ *

Radiografía de tórax	☐	☐
----------------------	--------------------------	--------------------------

*1 mes, 3 meses y 6 meses después del día 0 o de HD Bu Mel

9.5 Resumen de evaluación de toxicidad durante el mantenimiento

Tabla 13. Descripción general de la evaluación de la toxicidad durante la fase de mantenimiento

Evaluación de toxicidad durante la fase de mantenimiento						
Tiempo	Antes del 1er ciclo	Antes del 2do ciclo	Antes del 3er ciclo	Antes del 4to ciclo	Antes del 5to ciclo	Fin del tratamiento
Examen físico	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Presión arterial	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Recuento sanguíneo completo	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Renal/Hígado	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Radiografía de Tórax	☐		☐			☐
ECG	☐		☐			☐
Evaluación de ojos	☐		☐			☐

10. RESUMEN DE EFECTOS SECUNDARIOS CONOCIDOS CON EL USO DE DINUTUXIMAB BETA

Dolor

El dolor neuropático usualmente ocurre al comienzo del tratamiento, la premedicación con analgésicos, incluyendo opioides venosos, antes de cada infusión de Dinutuximab es necesaria.

Una terapia triple que incluye agentes no opioides (como se indica en las guías de WHO), gabapentina y opioides es recomendada para el manejo del dolor.

Los AINES (antiinflamatorios no esteroideos) v.g. Ibuprofeno o Metamizol, deben usarse con cautela, debido al potencial de nefrotoxicidad y riesgo de sangrado gastrointestinal en caso de tener plaquetas bajas.

Gabapentin

El paciente debe premedicarse con 10 mg/kg día, comenzando 3 días antes de la infusión de dinutuximab beta. La dosis diaria de gabapentina es incrementada a 2 X 10 Mg/kg día oralmente en el segundo día y a 3X10 miligramos/kg oral día antes del inicio de dinutuximab y de ahí en adelante. La cantidad máxima de dosis de gabapentin es de 300 miligramos por dosis. El horario de administración debe prolongarse como el paciente lo requiera. El gabapentin debe desmontarse una vez la morfina venosa ya se haya suspendido y la última dosis de dinutuximab se haya aplicado. Se anota que si es indicado, la administración de gabapentin pudiese mantenerse entre ciclos, siendo esta una decisión médica.

Opioides

El tratamiento con opioides es un estándar con la administración de dinutuximab beta. Sin embargo, según la tolerancia del paciente, se podría considerar el tratamiento únicamente con fármacos no opioides para los últimos ciclos.

El primer día de infusión y el primer ciclo suelen requerir una dosis más alta que los días y ciclos posteriores.

Administración:

- Antes de iniciar una infusión intravenosa continua de morfina, se debe iniciar con un bolo de 0,02 a 0,05 mg/kg/hora de morfina 2 horas antes de la infusión de dinutuximab beta.
- Posteriormente, se recomienda una dosis de 0,03 mg/kg/hora de forma concomitante con la infusión de dinutuximab beta.
- En respuesta a la percepción del dolor del paciente, se podría ir suspendiendo la morfina durante 5 días, disminuyendo progresivamente su dosificación (es decir, a 0,02 mg/kg/hora, 0,01 mg/kg/hora, 0,005 mg/kg/hora).
- Después de suspender la morfina intravenosa, en caso de dolor neuropático intenso, se puede administrar sulfato de morfina oral (0,2 a 0,4 mg/kg cada 4 a 6 horas) a necesidad. Para el dolor neuropático moderado, se puede administrar tramadol o clonazepam por vía oral.

Reacciones de hipersensibilidad

A pesar del uso adecuado de premedicación, pueden ocurrir reacciones graves relacionadas con la infusión, incluido el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), reacciones anafilácticas y de hipersensibilidad. La aparición de una reacción grave relacionada con la perfusión (incluido SLC) requiere la interrupción inmediata del tratamiento con dinutuximab beta y puede requerir incluso manejo de emergencias.

El síndrome de liberación de citoquinas se manifiesta frecuentemente entre los primeros minutos y horas después de iniciar la primera infusión y se caracteriza por síntomas sistémicos como fiebre, hipotensión y urticaria.

Las reacciones anafilácticas pueden ocurrir en pocos minutos después de la primera infusión de Dinutuximab beta y comúnmente se asocian con broncoespasmo y urticaria.

Los pacientes deben ser monitoreados estrechamente para detectar anafilaxia y reacciones alérgicas, particularmente durante el primer y segundo ciclo de tratamiento.

Premedicación

La premedicación con antihistamínicos (de tipo difenhidramina) se puede administrar por vía oral o intravenosa aproximadamente 20 minutos antes de comenzar cada infusión de Dinutuximab beta, según criterio del médico. La administración del antihistamínico se puede repetir cada 4 a 6 horas si es necesario durante la infusión de dinutuximab.

Tratamiento de reacciones de hipersensibilidad

Los antihistamínicos, la epinefrina (adrenalina) y la prednisolona para administración intravenosa deben estar disponibles para uso inmediato durante la administración de dinutuximab beta para controlar las reacciones alérgicas potencialmente mortales. En caso de reacción de hipersensibilidad bronquial y/o pulmonar, se recomienda la inhalación con adrenalina y debe repetirse cada 2 horas, y continuar según respuesta clínica.

Síndrome de Fuga Capilar (SFC)

El Síndrome de Fuga Capilar se caracteriza por una pérdida del tono vascular y extravasación de proteínas plasmáticas y líquido hacia el espacio extravascular. El SFC generalmente se desarrolla pocas horas después del inicio del tratamiento, mientras que los síntomas clínicos (es decir, hipotensión, taquicardia), aparecen después de 2 a 12 horas de haber comenzado la infusión. Se requiere una monitorización cuidadosa de la función cardiovascular y respiratoria. El SFC debe ser tratado de acuerdo con las políticas de manejo de cada institución.

Trastornos oculares

Pueden producirse trastornos oculares cuando el dinutuximab beta se une a las células del nervio óptico. No es necesaria ninguna modificación de la dosis en caso de problemas de acomodación visual que se puedan corregir con gafas, siempre que se considere tolerable.

El tratamiento debe interrumpirse en pacientes que experimenten toxicidad visual de grado ≥ 3 (es decir, pérdida de visión subtotal según la escala de toxicidad). En caso de cualquier problema ocular, los pacientes deben ser remitidos de inmediato a un especialista en oftalmología.

Neuropatía periférica

Se han notificado casos de neuropatía periférica con dinutuximab beta. Se deben evaluar los casos de neuropatía motora o sensorial que duren más de 4 días y se deben excluir las causas no inflamatorias, como progresión de la enfermedad, infecciones, síndromes metabólicos y medicación concomitante.

El tratamiento debe suspenderse permanentemente en pacientes que experimenten cualquier debilidad objetiva prolongada atribuible a la administración de dinutuximab beta. Para pacientes con neuropatía de grado 2, el tratamiento debe interrumpirse y puede reanudarse después de que desaparezcan los síntomas neurológicos.

Infecciones sistémicas

Es probable que los pacientes estén inmunocomprometidos como resultado de terapias anteriores. Como normalmente tienen un catéter venoso central *in situ*, corren el riesgo de desarrollar una infección sistémica. Los pacientes no deben tener evidencia de infección sistémica y cualquier infección identificada debe estar bajo control antes de comenzar el tratamiento con dinutuximab. Se recomienda usar profilaxis contra *P. Jirovecii*.

Toxicidades hematológicas

Se han informado la aparición de toxicidades hematológicas con dinutuximab beta, como anemia, trombocitopenia o neutropenia. Las toxicidades hematológicas de Grado 4 que mejoran al menos a Grado 2 o a los valores iniciales al inicio del siguiente ciclo de tratamiento no requieren modificación de la dosis de dicho medicamento.

Alteraciones adicionales de laboratorio

Se recomienda la monitorización regulatoria de la función hepática y los electrolitos con el uso de dinutuximab.

Interacción con otros medicamentos

Corticosteroides

Debido a su actividad inmunosupresora, no se recomienda el tratamiento concomitante con corticosteroides desde las 2 semanas anteriores al primer ciclo de tratamiento, hasta 1 semana después del último ciclo de tratamiento con dinutuximab beta, excepto en condiciones potencialmente mortales.

Vacunas

Se deben evitar las vacunas durante la administración de Dinutuximab beta hasta 10 semanas después del último ciclo de tratamiento, debido a la estimulación inmune a través de dinutuximab beta y el posible riesgo de toxicidades neurológicas raras.

Inmunoglobulina intravenosa

No se recomienda el uso concomitante de inmunoglobulinas intravenosas ya que pueden interferir con la citotoxicidad celular dependiente de Dinutuximab beta.

11. MODIFICACIONES Y RETRASOS DE DOSIS

11.1 Inducción

COJEC RÁPIDO

Modificaciones de dosis del curso A:

Peso corporal > 5 kg peso < 12 kg: Vincristina 0,05 mg/kg, Carboplatino 25 mg/kg, Etopósido (VP16) 5,833 mg/kg.

Peso corporal $\leq$ 5 kg: está indicada una reducción de 1/3 (de la dosis en mg/kg)

Hepatotoxicidad:

No alterar las dosis por transaminasas anormales. Si la bilirrubina es 26-50 μ mol/l, entonces administre una dosis de etopósido al 50 %; si la bilirrubina $\geq$ 51 μ mol/l, omita etopósido y vincristina. Reanude las dosis normales en el ciclo siguiente una vez que la función hepática haya mejorado. No se requieren modificaciones de dosis de carboplatino.

Función renal:

No se requiere ninguna modificación siempre que la producción de orina sea normal.

Neurotoxicidad:

Omitir Vincristina si el grado de neurotoxicidad es ≥ 3 . Reanudar con una dosis del 66 % en el ciclo siguiente si se recupera. Cualquier otra toxicidad de grado ≥ 3 no resuelta, requiere el asesoramiento de un experto para definir el mejor enfoque para dichos pacientes.

Modificaciones de dosis del curso B:

Peso corporal > 5 kg peso < 12 kg: Vincristina 0,05 mg/kg, Cisplatino 2,666 mg/kg. **Peso corporal ≤ 5 kg:** está indicada una reducción de 1/3 (de la dosis en mg/kg).

Hepatotoxicidad:

No alterar las dosis por transaminasas anormales. Si la bilirrubina ≥ 51 mol/l omitir vincristina. Reanude las dosis normales en el ciclo siguiente una vez que la función hepática haya mejorado. No se requieren modificaciones de dosis de cisplatino.

Neurotoxicidad:

Omitir Vincristina si el grado de neurotoxicidad es ≥ 3 . Reanudar con una dosis del 66 % en el ciclo siguiente si se recupera.

Función renal:

Si la TFG ≤ 60 ml/min/m², omita el cisplatino y consulta con nefrología.

Ototoxicidad: Si el grado de Boston es Toxicidad ≥ 4 discutir con un especialista. Cualquier otra toxicidad de grado ≥ 3 no resuelta, se recomienda encarecidamente el asesoramiento de un experto para definir el mejor enfoque para dichos pacientes.

Modificaciones de dosis del curso C:**Peso corporal > 5 kg peso < 12 kg:**

Vincristina 0,05 mg/kg, Ciclofosfamida 35 mg/kg, Etopósido 5,8333 mg/kg.

Peso corporal ≤ 5 kg: Está indicada una reducción de 1/3 (de la dosis en mg/kg).

Hepatotoxicidad: No alterar las dosis por transaminasas anormales. Si la bilirrubina es 26-50 $\mu\text{mol/l}$, entonces administre una dosis de etopósido al 50 %; si la bilirrubina $\geq 51 \mu\text{mol/l}$, omita etopósido y vincristina. Reanude las dosis normales en el ciclo siguiente una vez que la función hepática haya mejorado. No se requieren modificaciones de dosis de ciclofosfamida.

Neurotoxicidad:

Omitir Vincristina si el grado de neurotoxicidad es ≥ 3 . Reanudar con una dosis del 66 % en el ciclo siguiente si se recupera.

Cistitis hemorrágica en ciclo anterior:

Aumentar la dosis de Mesna en un 50%. Cualquier otra toxicidad de grado ≥ 3 no resuelta: se recomienda asesoramiento por experto (urología, nefrología).

11.2 TVD

Los bebés y niños con un peso corporal inferior a 12 kg deben recibir la dosificación según su peso en kg en lugar de según su superficie corporal (m^2), según la fórmula conocida de $30 \text{ kg} = 1 \text{ m}^2$.

Topotecán 0,05 mg/kg/día

Vincristina 0,033 mg/kg/día

Doxorrubicina 0,75 mg/kg/día

En lactantes que pesan $\leq 5 \text{ kg}$, se recomienda una reducción adicional de $1/3$ de la dosis.

Busulfán-melfalán

Busulfán: En caso de bajo peso corporal ($<10 \text{ kg}$) y/o insuficiencia hepática, se recomienda asesoría con gastroenterología para definir su uso.

Melfalán

En caso de bajo peso corporal ($<10 \text{ kg}$) o nefrectomía, así como en caso de insuficiencia renal o hepática, se recomienda apoyo de la gastroenterología.

11.3 Tratamiento de mantenimiento

Dinutuximab beta

Según la evaluación realizada por el médico sobre la gravedad de las reacciones adversas al medicamento dinutuximab beta, los pacientes pueden someterse a una reducción de la dosis del 50 % o a una interrupción de la infusión, de forma temporal o permanente del ciclo completo. Como consecuencia, el período de infusión se prolonga (por un máximo de 11 días) o, si el paciente lo tolera, se puede también aumentar la velocidad de infusión para administrar la dosis total.

El tratamiento con dinutuximab beta debe suspenderse permanentemente si se producen las siguientes toxicidades:

- Anafilaxia de grado 3 o 4.
- Neuropatía motora periférica prolongada de grado 2.
- Neuropatía periférica de grado 3.
- Toxicidad ocular visual de grado 3.
- Hiponatremia de grado 4 (< 120 mEq/L) a pesar del manejo adecuado de líquidos.
- Síndrome de fuga capilar recurrente o de grado 4 (requiere asistencia respiratoria).

La solución de este medicamento debe administrarse a través de una vía intravenosa central o periférica y siempre que sea posible, otros agentes coadministrados por vía intravenosa, deben administrarse a través de una línea de infusión independiente.

Se podría considerar la premedicación con antihistamínicos antes de iniciar cada infusión según las políticas de cada institución.

13-cis-Retinoico (13-cis-RA)

Se debe realizar una reducción de la dosis del 25% (a $120 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) para los ciclos posteriores ante la aparición de cualquier toxicidad de grado 3 o 4.

SE EXCLUYEN: Toxicidades hematológicas de grado 3 o 4, hepáticos de grado 3, náuseas de grado 3, vómitos de grado 3 o fiebre de grado 3 que se recuperan al inicio del siguiente ciclo.

Si la misma toxicidad de grado 3 o 4 reaparece después de una reducción de la dosis del 25%, entonces disminuya la dosis en otro 20% (a 100 mg/m²/día). Si la misma toxicidad de grado 3 o 4 reaparece después de dos reducciones de dosis, se recomienda consultar a un experto antes de continuar con el tratamiento.

Si los criterios para comenzar el siguiente ciclo no se cumplen para la fecha en que debe comenzar el ciclo, retrase el ciclo por una semana. Si aún no se cumplen los criterios, trate con una reducción de dosis del 25% (120 mg/m²/día).

Se debe realizar una reducción adicional de la dosis a 100 mg/m²/día, si no se cumplen los criterios dentro de una semana después de la fecha límite para los ciclos posteriores.

Si la creatinina sérica aumenta > 50% en cualquier ciclo, se debe medir la Tasa de Filtración Glomerular (TFG) antes de comenzar el siguiente ciclo. Si la TFG es < 50 ml/min/1,73 m², solicite apoyo de experto para definir dosis.

Si el paciente desarrolla hematuria, proteinuria y/o hipertensión durante cualquier ciclo de tratamiento, suspenda medicación y busque apoyo de experto.

Para queilitis localizada, aplique vitamina E tópica en los labios para ciclos posteriores. Si esto no controla los síntomas lo suficiente como para permitir una ingesta oral suficiente, entonces reduzca la dosis en un 25% a 120 mg/m²/día.

Si los triglicéridos séricos son > 300 mg/dl cuando llegue el próximo ciclo, retrase el inicio del tratamiento durante dos semanas. Si aún es > 300 mg/dl, entonces inicie el tratamiento médico para el paciente para reducir los triglicéridos séricos y comience el ciclo con la dosis previa de 13-cis-RA. Si los triglicéridos séricos son <300 mg/dl en el momento en que corresponde el ciclo siguiente, continúe con la misma dosis de 13-cis-RA. Si los triglicéridos todavía son > 300 mg/dl después de un ciclo de tratamiento médico, reduzca la dosis de 13-cis-RA en un 25 % para los ciclos siguientes.

12. SEGUIMIENTO DEL PACIENTE

Después de la interrupción del tratamiento, los pacientes sin evidencia de progresión serán seguidos al menos durante un período de 5 años o hasta fallecimiento, lo que ocurra primero.

Las investigaciones de seguimiento recomendadas se centran en:

- a) Evaluación del estado de la enfermedad.
- b) Evaluación de secuelas del tratamiento.
- c) Facilitar enfoques de investigación novedosos.

Un enfoque homogéneo para la evaluación de la enfermedad garantiza que los cálculos de supervivencia y toxicidad sean comparables para todos los pacientes y centros de tratamiento. Se recomienda encarecidamente la recolección sistemática de muestras de acuerdo con los Procedimientos Operativos Estándar (POE) para la investigación, ya que proporciona un recurso único para la investigación traslacional innovadora.

Las siguientes recomendaciones proporcionan orientación sobre los datos y acciones de seguimiento mínimos requeridos. Los centros y países individuales pueden tener momentos adicionales de evaluación y recolección de muestras, de acuerdo con la práctica local, las pautas nacionales y los proyectos de investigación, cubiertos por consentimientos y aprobaciones éticas adicionales.

12.1 Cronograma de la evaluación del paciente

El cronograma de evaluación obligatoria es el siguiente:

- Año 1 después de finalizar el tratamiento: Cada 3 meses.
- Año 2 y 3 después de finalizar el tratamiento: Cada 4 meses.
- Año 4 y 5 después de finalizar el tratamiento: Cada 6 meses.
- Luego, los pacientes entrarán en un seguimiento a largo plazo.

Los elementos mínimos recomendados que son necesarios evaluar en cada consulta son los siguientes:

- Historia/ Síntomas.
- Hallazgos anormales en el examen clínico, estadio de Tanner.

- Altura, peso, presión arterial, percentil de crecimiento.
- Catecolaminas urinarias (CU).
- Audiología con impedancia/timpanograma y audiograma de tonos puros.

Al año de finalizar el tratamiento, además, se deben realizar las siguientes valoraciones:

- Hemograma completo.
- Bioquímica, incluida la función renal/hepática, electrolitos, TFG calculada (BCH).
- Catecolaminas urinarias (CU).

Durante las visitas anuales posteriores, la evaluación de FBC, BCH y UC se guiará por los síntomas y los hallazgos clínicos.

12.2 Evaluación del tumor primario

- Se realizará una ecografía del sitio primario en cada visita. En caso de una enfermedad primaria torácica, se sugiere una resonancia magnética (preferible) o una tomografía computarizada.

12.3 Evaluación de enfermedad metastásica

- No se requiere exploración MIBG (o PET) obligatoria, independientemente de la persistencia de captaciones óseas al final del tratamiento.
- El protocolo no exige aspirados de MO ni trifano de MO obligatorios, independientemente de la persistencia de la enfermedad de la médula ósea al final del tratamiento.

Durante las visitas anuales posteriores, la evaluación de FBC, BCH y UC se guiará por los síntomas y los hallazgos clínicos.

12.4 Evaluación del tumor primario

- Se realizará una ecografía del sitio primario en cada visita. En caso de una enfermedad primaria torácica, se sugiere una resonancia magnética (preferible) o una tomografía computarizada.

12.5 Evaluación de enfermedad metastásica

- No se requiere exploración MIBG (o PET) obligatoria, independientemente de la persistencia de captaciones óseas al final del tratamiento.
- El protocolo no exige aspirados de MO ni trépanos de MO obligatorios, independientemente de la persistencia de la enfermedad de la médula ósea al final del tratamiento.
- Sin embargo, en caso de enfermedad metastásica persistente al final del tratamiento, se podría realizar una evaluación de la enfermedad metastásica en un intervalo de 1 año.

12.6 Evaluación de seguimiento a largo plazo

Idealmente, los pacientes serán seguidos durante un período prolongado de al menos 15 años para recopilar información sobre toxicidades a largo plazo, recaídas tardías y segundas neoplasias.

Durante el período de seguimiento a largo plazo, se recopilarán datos de los exámenes realizados de forma rutinaria. Visita de seguimiento de la enfermedad y registrado en el expediente médico del paciente. Los sitios del estudio deben realizar todos los esfuerzos necesarios para registrar estos datos, pero no se deben realizar visitas de protocolo adicionales.

Audición

Las pruebas de audición deben realizarse al finalizar el tratamiento, al año y los 5 años de después de finalizar el tratamiento. Esto debe incluir un mínimo de impedancia/timpanograma y un audiograma de tonos puros que incluya 8 KHz. Se debe siempre verificar la confiabilidad de ambas

pruebas. Cuando los niños son pequeños se cansan rápidamente. Las frecuencias siempre deben probarse antes que las más bajas al evaluar la pérdida auditiva de altas frecuencias.

Si la impedancia/timpanograma es anormal, esto indica pérdida auditiva conductiva y el audiograma no debe clasificarse como ototoxicidad y la prueba debe repetirse después de 3 meses.

Las emisiones otoacústicas no son pruebas ideales para valorar como test de audición comportamental, de ahí que no son adecuadas para valorar audición.

Se debe realizar una evaluación adicional antes del ingreso de el colegio, a la edad de 5 años, para garantizar una adecuada función auditiva para apoyar la educación del niño. En el caso de resultados con pruebas patológicas, el seguimiento e intervención deben realizarse de acuerdo a políticas de cada institución.

Función cardíaca

Se debe realizar un electrocardiograma y una ecografía cardíaca al final del tratamiento y al año después.

Si no se detecta ningún hallazgo anormal, está indicada una evaluación cada 5 años.

En el caso de resultados de pruebas patológicas, seguimiento e intervención adecuados según políticas institucionales.

Función pulmonar

La prueba de función pulmonar debe realizarse 3 años después de finalizar el tratamiento, o más tarde, dependiendo sobre la capacidad del paciente. En el caso de resultados de pruebas patológicas, el manejo se hace de acuerdo con las políticas institucionales.

Función tiroidea

El deterioro de la función tiroidea puede ser un evento tardío. Se recomienda una evaluación de tiroides (TSH y ecografía de glándula tiroides), al final del tratamiento y luego, anualmente.

Función gonadal

Se requiere seguimiento de todo su desarrollo hasta la pubertad y además, de la fertilidad/función ovárica.

Fundamental, una buena historia clínica y evaluación clínica completa:

- **Niños:** Evaluación del nivel de FSH, LH y testosterona a la edad de 10 a 12 años; un espermograma cuando este sea ya posible.
- **Niñas:** El seguimiento ginecológico y endocrinológico es de gran importancia. Evaluación de FSH, LH, estradiol, hormona antimülleriana (opcional) + ecografía folicular en la pubertad según el caso de cada paciente.

La evaluación neurocognitiva y la psicometría no son obligatorias.

Los elementos como la asistencia y función escolar, el registro de logros académicos y la finalización de tareas deben ser parte del historial en cada visita a la clínica. El requerimiento de una evaluación formal dependerá de los síntomas y hallazgos en su historia, su manejo dependerá de políticas institucionales.

Segundas Neoplasias Malignas (SNM)

La Segunda Neoplasia Maligna es una situación importante y grave para el paciente.

El registro de los SNM, con su ubicación exacta, estadificación e histología es esencial para reflejar el verdadero resultado después del diagnóstico y tratamiento de pacientes con neuroblastoma de alto riesgo.

13. REFERENCIAS

Ambros, P. F., Ambros, I. M., Brodeur, G. M., Haber, M., Khan, J., Nakagawara, A., *et al.* (2009). International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: Report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *British Journal of Cancer*, 100, 1471–1482.

Bagatell, R., Beck-Popovic, M., London, W. B., *et al.* (2009). Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Journal of Clinical Oncology*, 27(3), 365-370.

Berthold, F., Boos, J., Burdach, S., Erttmann, R., Henze, G., Hermann, J., ... & Hero, B. (2005). Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: A randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 6(9), 649-658.

Bird, N., Scobie, N., Palmer, A., & Ludwinski, D. (2022). To transplant, or not to transplant? That is the question: A patient advocate evaluation of autologous stem cell transplant in neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 69(8), e29663.

- Bresler, S. C., Weiser, D. A., Huwe, P. J., *et al.* (2014). ALK mutations confer differential oncogenic activation and sensitivity to ALK inhibition therapy in neuroblastoma. *Cancer Cell*, 26(5), 682-694.
- Brisse, H. J., Mccarville, M. B., Granata, C., Krug, K. B., Wootton-Gorges, S. L., Kanegawa, K., *et al.* (n.d.). Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: Consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project 1. *Radiology*. Recuperado en: www.rsna.org/rsnarights.
- Brodeur, G. M., Seeger, R. C., Schwab, M., *et al.* (1984). Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science*, 224(4653), 1121-1124.
- Campagna, G., Rosenfeld, E., Foster, J., Vasudevan, S., Nuchtern, J., Kim, E., Commander, S., & Naik-Mathuria, B. (2018). Evolving biopsy techniques for the diagnosis of neuroblastoma in children. *Journal of Pediatric Surgery*, 53(11), 2235-2239. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.04.012>
- Cheung, N. K., & Dyer, M. A. (2013). Neuroblastoma: Developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nature Reviews Cancer*, 13(6), 397-411.
- Choi, J. H., & Ro, J. Y. (2022). Mediastinal neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, and ganglioneuroma: Pathology review and diagnostic approach. *Seminars in Diagnostic Pathology*, 39, 120-130. W.B. Saunders.

Chung, C., Boterberg, T., Lucas, J., Panoff, J., Valteau-Couanet, D., Hero, B., *et al.* (2021). Neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(S2).

Clinicaltrials.gov. (2021). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT0-4221035>. Recuperado en marzo de 2024.

Cohn, S. L., Pearson, A. D. J., London, W. B., *et al.* (2009). The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *Journal of Clinical Oncology*, 27(2), 289-297.

DuBois, S. G., *et al.* (2021). Improving outcomes in children with high-risk neuroblastoma: The role of randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*, 39(23), 2525-2527. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01066>

Eleveld, T. F., Oldridge, D. A., Bernard, V., *et al.* (2015). Relapsed neuroblastomas show frequent RAS-MAPK pathway mutations. *Nature Genetics*, 47(8), 864-871.

Elzembely, M. M., Park, J. R., Riad, K. F., Sayed, H. A., Pinto, N., Carpenter, P. A., ... & El-Haddad, A. (2018). Acute complications after high-dose chemotherapy and stem-cell rescue in pediatric patients with high-risk neuroblastoma treated in countries with different resources. *Journal of Global Oncology*, 4, 1-12.

Garaventa, A., Poetschger, U., Valteau-Couanet, D., Luksch, R., Castel, V., Elliott, M., ... & Ladenstein, R. L. (2021). Randomized trial of two induction therapy regimens for high-risk neuroblastoma: HR-NBL1.5 International Society of Pediatric Oncology

European Neuroblastoma Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 39(23), 2552-2563.

Hemrom, A., Arora, G., Damle, N. A., & Bal, C. (2022). Comparative role of 18F-DOPA PET/CT and 131I-MIBG scintigraphy in neuroblastoma and application of Curie and SIOPEN scoring systems in 18F-DOPA PET/CT. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 56(5), 236–244.

Instituto Nacional del Cáncer. (2024). Tratamiento del neuroblastoma (PDQ®).

Recuperado de

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq>

J., Valteau-Couanet, D., Hero, B., *et al.* (2021). Neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer*, 68(S2).

Jodele, S., Dandoy, C. E., Myers, K., Wallace, G., Lane, A., Teusink-Cross, A., ... & Davies, S. M. (2018). High-dose carboplatin/etoposide/melphalan increases risk of thrombotic microangiopathy and organ injury after autologous stem cell transplantation in patients with neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation*, 53(10), 1311-1318.

Johnsen, J. I., Dyberg, C., Fransson, S., & Wickström, M. (2018). Molecular mechanisms and therapeutic targets in neuroblastoma. *Pharmacological Research*, 131, 164–176. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.023>

Kato, S., Kubota, Y., Watanabe, K., Hogetsu, K., Arakawa, Y., Koh, K., Takita, J., & Hiwatari, M. (2020). Tandem high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for stage M high-risk neuroblastoma: Experience using melphalan/etoposide/carboplatin and busulfan/melphalan regimens. *Pediatric Transplantation*, 24(7), e13772.

Kreissman, S. G., Seeger, R. C., Matthay, K. K., London, W. B., Sposto, R., Grupp, S. A., ... & Villablanca, J. G. (2013). Purged versus non-purged peripheral blood stem-cell transplantation for high-risk neuroblastoma (COG A3973): A randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 14(10), 999-1008.

Ladenstein, R., Pötschger, U., Pearson, A. D., Brock, P., Luksch, R., Castel, V., ... & Valteau-Couanet, D. (2017). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): An international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 18(4), 500-514.

Ladenstein, R., Pötschger, U., Valteau-Couanet, D., Luksch, R., Castel, V., Ash, S., ... & Lode, H. N. (2020). Investigation of the role of dinutuximab beta-based immunotherapy in the SIOPEN high-risk neuroblastoma 1 trial (HR-NBL1). *Cancers*, 12(2), 309.

Lezama-Del Valle, P., Krauel, L., & LaQuaglia, M. P. (2019). Error traps and culture of safety in pediatric surgical oncology. *Seminars in Pediatric Surgery*, 28(3), 164-171. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2019.04.014>

- Littooij, A. S., & de Keizer, B. (2023). Imaging in neuroblastoma. *Pediatric Radiology*, 53(4), 783-787.
- Maris, J. M. (2010). Recent advances in neuroblastoma. *New England Journal of Medicine*, 362(23), 2202-2211.
- Matthay, K. K., Maris, J. M., Schleiermacher, G., Nakagawara, A., Mackall, C. L., Diller, L., *et al.* (2016). Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*, 2, 16078.
- Matthay, K. K., Reynolds, C. P., Seeger, R. C., Shimada, H., Adkins, E. S., Haas-Kogan, D., ... & Villablanca, J. G. (2009). Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: A Children's Oncology Group study. *Journal of Clinical Oncology*, 27(7), 1007-1013.
- Matthay, K. K., Villablanca, J. G., Seeger, R. C., Stram, D. O., Harris, R. E., Ramsay, N. K., ... & Reynolds, C. P. (1999). Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *New England Journal of Medicine*, 341(16), 1165-1173.
- Mossé, Y. P., Laudenslager, M., Longo, L., *et al.* (2008). Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*, 455(7215), 930-935.
- Park, J. R., Eggert, A., & Caron, H. (2010). Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 24(1), 65-86.

Park, J. R., Kreissman, S. G., London, W. B., Naranjo, A., Cohn, S. L., Hogarty, M. D., ... & Diller, L. (2019). Effect of tandem autologous stem cell transplant vs single transplant on event-free survival in patients with high-risk neuroblastoma: A randomized clinical trial. *Jama*, 322(8), 746-755.

Pearson, A. D., Pinkerton, C. R., Lewis, I. J., Imeson, J., Ellershaw, C., Machin, D., European Neuroblastoma Study Group, & Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG formerly United Kingdom Children's Cancer Study Group). (2008). High-dose rapid and standard induction chemotherapy for patients aged over 1 year with stage 4 neuroblastoma: a randomised trial. *Lancet Oncology*, 9(3), 247-256. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70069-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70069-X)

Pritchard, J., Cotterill, S. J., Germond, S. M., Imeson, J., de Kraker, J., & Jones, D. R. (2005). High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: Results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatric Blood & Cancer*, 44(4), 348-357.

Proust-Houdemont, S., Pasqualini, C., Blanchard, P., Dufour, C., Benhamou, E., Goma, G., ... & Valteau-Couanet, D. (2016). Busulfan–melphalan in high-risk neuroblastoma: The 30-year experience of a single institution. *Bone Marrow Transplantation*, 57(8), 1076-1081.

Pugh, T. J., Morozova, O., Attiyeh, E. F., *et al.* (2013). The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nature Genetics*, 45(3), 279-284.

- Qiu, B., & Matthay, K. K. (2022). Advancing therapy for neuroblastoma. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 19(8), 515-533.
- Schleiermacher, G., Javanmardi, N., Bernard, V., *et al.* (2014). Emergence of new ALK mutations at relapse of neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 32(25), 2727-2734.
- Salemi, F., Alam, W., Hassani, M. S., Hashemi, S. Z., Jafari, A. A., Mirmoeeni, S. M. S., *et al.* (2022). Neuroblastoma: Essential genetic pathways and current therapeutic options. *European Journal of Pharmacology*, 926, 1-11.
- Shawraba, F., Hammoud, H., Mrad, Y., Saker, Z., Fares, Y., & Harati, H. (2021). Biomarkers in neuroblastoma: An insight into their potential diagnostic and prognostic utilities. *Current Treatment Options in Oncology*, 22(2), 309.
- SIOP, The European Society of Pediatric Oncology. (2020). High-risk neuroblastoma standard clinical practice recommendations. *Standard Clinical Practice document*, 1-65.
- Thakkar, D., Tiwari, A. K., Pabbi, S., Kapoor, R., Aggarwal, G., Rastogi, N., & Yadav, S. P. (2021). Peripheral blood stem cell mobilization with pegylated granulocyte colony stimulating factor in children. *Cancer Reports*, 4(6), e1408.
- Tolbert, V. P., Dvorak, C. C., Golden, C., Vissa, M., El-Haj, N., Perwad, F., ... & Vo, K. T. (2019). Risk factors for transplant-associated thrombotic microangiopathy after

autologous hematopoietic cell transplant in high-risk neuroblastoma. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 25(10), 2031-2039.

Tolbert, V. P., & Matthay, K. K. (2018). Neuroblastoma: Clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell and Tissue Research*, 372(1), 195-209.

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA, TRASPLANTE HEMATOPOYÉTICO, INMUNOTERAPIA:

Mauricio Chaparro - mchaparroa@homifundacion.org.co

Patricia Montenegro - oncohpedcartagena@gmail.com

Martha Piña - mpina@cancer.gov.co

Carlos Pardo - capardogo@unal.edu.co

Lina Quiroz - lquiroz@hptu.org.co

Alexis Franco - alexis.franco@fvl.org.co

Federico Arroyave - farroyaveo@hptu.org.co

PATOLOGÍA:

Carolina Mantilla caromanti@hotmail.com

Edna Quintero - equinteroc@homifundacion.org.co

ONCOLOGÍA MOLECULAR:

Edgar Cabrera - edgarcabrerabernal@gmail.com

John Lopera - loperamarin@yahoo.es

Camilo Riaño - jcriano@cancer.gov.co

RADIOTERAPIA:

José Alejandro Esguerra - jesguerra@cancer.gov.co

MEDICINA NUCLEAR:

Humberto Varela - hvarela@cancer.gov.co

CIRUGÍA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA:

Lorena Echeverría - llecheverriav@unal.edu.co



Asociación Colombiana
de Hematología y Oncología Pediátrica

