

Neuroblastoma estadio IV. Estudio de 50 casos consecutivos.

Dres. G.R. Elmo, S. González, J. Acosta, R. Mancuso, D. Alderete, M. Boglione

Servicios de Cirugía y Oncología, Hospital Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

Resumen

Se analizaron las historias clínicas de 50 pacientes portadores de neuroblastoma estadio IV tratados en forma consecutiva durante un período de 10 años. Se evaluó edad, sexo, localización del tumor, protocolo quimioterápico utilizado y tipo de procedimiento quirúrgico realizado con el objetivo de determinar el rol de la cirugía y la influencia de las distintas variables en la sobrevida. Hubo predominio del sexo masculino (68%) sobre el femenino (32%). La localización abdominal fue la más frecuente (84%) y la edad promedio de diagnóstico fue de 40,5 meses. En 7 pacientes no se pudo rescatar la sobrevida, siendo el tiempo medio de la misma 28,2 meses. Según el análisis estadístico ninguna variable mostró influencia significativa. La edad al diagnóstico parece ser el único factor pronóstico de importancia. No recomendamos la resección completa cuando implica un aumento en la probabilidad de complicaciones quirúrgicas que signifiquen un riesgo para la vida del paciente. La quimioterapia, al ser el único factor modificable y que se encuentra en continua evolución, cumple el rol más importante en el tratamiento de estos pacientes.

Palabras clave: Neuroblastoma estadio IV - Cirugía - Quimioterapia.

Summary

We reviewed the medical charts of fifty children with neuroblastoma stage IV managed consecutively during a ten-year period. Evaluation included age, sex, tumor location, chemotherapy protocol and type of procedure used along with the influence of several variables on survival. Males predominated (68%) over females (32%). Abdominal location was more frequent (84%) and the mean age at diagnosis was 40.5 months. In seven patients we missed survival data being a mean of 28.2 months. No variable demonstrated statistic influence on survival. Age at diagnosis was the only prognostic factor important. We do not recommend a complete resection if this is going to increase the probability of surgical complications that endanger the patient life. Chemotherapy continues as the mainstay treatment in these patients.

Index words: Neuroblastoma stage IV - Surgery - Chemotherapy

Resumo

Foram analisados as histórias clínicas de 50 pacientes portadores de neuroblastoma estadio IV tratados de modo consecutivo durante um período de 10 anos. SE analisou a idade, sexo, localização do tumor, protocolo quimioterápico utilizado e tipo de procedimento cirúrgico realizado com o objetivo de determinar o papel da cirurgia e a influência das distintas variáveis na sobrevida. Houve predominio do sexo masculino (68%) sobre o feminino (32%). A localização abdominal foi a mais frequente (84%) e idade média de diagnóstico foi 60.5 meses. Em 7 pacientes não foi possível resgatar a sobrevida, sendo o tempo médio da mesma 28,2 meses. Segundo a análise estatística nenhuma variável mostrou influência significativa. A idade do diagnóstico parece ser o único fator prognóstico de importância. Não recomendamos a ressecção completa quando implica em um aumento na

probabilidade de complicações cirúrgicas que significam um risco para a vida do paciente. A quimioterapia, pode ser o único fator modificável e que se encontra em contínua evolução, cumpre o papel mais importante no tratamento destes pacientes.

Palavras chaves: Neuroblastoma estadio IV, cirurgia - Quimioterapia

Introducción

El neuroblastoma es un tumor embrionario maligno que usualmente afecta a niños menores de 5 años de edad¹. Es la cuarta neoplasia más frecuente en la infancia luego de la leucemia, los tumores del sistema nervioso central y de los linfomas, correspondiendo aproximadamente al 7% de los casos².

En alrededor del 50% de los pacientes se presenta como enfermedad diseminada y con excepción de los menores de un año, es de mal pronóstico³.

La resección quirúrgica es el tratamiento de elección para los neuroblastomas estadio I y II de la clasificación de Evans^{4,5}. Sin embargo, el rol de la cirugía en el tratamiento de los pacientes con estadio III⁶⁻⁹ y principalmente en el estadio IV todavía resulta poco claro^{10,11}. A pesar del avance de la quimioterapia y el tratamiento con múltiples drogas, el elevado riesgo de mortalidad por las complicaciones inherentes a la cirugía en los neuroblastomas diseminados hacen aún del tratamiento quirúrgico un dilema por resolver¹²⁻¹⁴.

El propósito del presente trabajo es investigar el rol de la cirugía en los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma estadio IV y la influencia de la edad, sexo, protocolo quimioterápico y localización.

Material y método

Se analizaron las historias clínicas de 50 pacientes portadores de neuroblastoma estadio IV según la clasificación de Evans, que fue-

ron tratados consecutivamente en nuestro hospital desde febrero de 1989 hasta febrero de 1999. Se evaluó la edad, sexo, localización del tumor, protocolo quimioterapéutico utilizado, tipo de procedimiento quirúrgico realizado, evolución y tiempo de supervivencia. El período de seguimiento varió de 1 a 90 meses, con una media de 32 meses.

En el análisis de la edad, los pacientes fueron clasificados en mayores o menores de 1 año.

En la mayoría de los casos se realizó quimioterapia previa a la cirugía hasta considerar el tumor reseccable. Se utilizaron 3 protocolos de quimioterapia que consistieron en: Protocolo 1 (CCG o 6 en 1) Cisplatino, Vincristina, Dtic o Dacarbazina, VM-26, Ciclofosfamida y Doxorubicina. Protocolo 2 (orientado según el Study Group of Japan for Treatment of Advance Neuroblastoma) que combina Ciclofosfamida, Doxorubicina, Etopósido. Protocolo 3 la combinación secuencial de Ciclofosfamida y adriamicina con Carboplatino-Vp-16 (JET). Para su evaluación se tomó en cuenta sólo el protocolo de tratamiento inicial. La elección del tratamiento dependió del médico oncólogo tratante.

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: biopsia (tumor, nódulo linfático o médula ósea) cuando éste fue el único procedimiento posible realizado o la resección menor al 50% del tumor. Se considera resección incompleta, pre o post quimioterapia, como la extracción mayor al 50% del tumor con residuo macroscópico; y la resección completa pre o post quimioterapia cuando la exéresis es de

aproximadamente el 100% del tumor, con o sin residuo microscópico.

En el análisis estadístico la sobrevida fue estudiada siguiendo el método de Kaplan - Meyer y fue definido como el tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte o la fecha de última consulta. El análisis univariado de cada factor fue realizado usando el Log Rank Test. Mientras que la asociación entre la edad, localización y tipo de cirugía fue utilizado el test exacto de Fischer y el Chi - Cuadrado.

Resultados

Treinta y cuatro pacientes fueron del sexo masculino (68%) y 16 del sexo femenino (32%). La edad de diagnóstico osciló entre 1 mes y 149 meses, con una media de 40,5 meses. La distribución etaria mostró que 10 pacientes (20%) eran menores de 1 año y 40 (80%) tenían más de un año.

En cuanto a la localización: 42 (84%) eran tumores abdominales, 7 (14%) mediastinales y sólo 1 (2%) cervical.

En 7 pacientes no pudo obtenerse la fecha de última consulta o muerte debido a que continuaron su tratamiento en el exterior o no volvieron a realizar los controles correspondientes. De los 43 pacientes analizados se observó que 35 están muertos lo que corresponde al 81,4% de los casos estudiados mientras que solamente 8 se encuentran vivos en la actualidad (18,6%). El tiempo medio de sobrevida fue de 28,2 meses. En el primer año de observación la misma fue de 83,7%, cayendo a 55,8% en el segundo año, 48,8% en el tercero, 37,2% en el cuarto año y 25,9% al quinto año de observación. (Fig. 1).

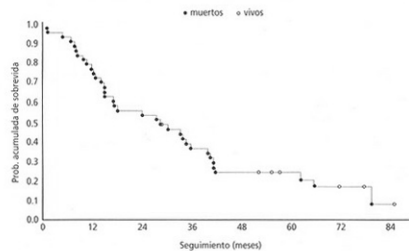


Fig. 1: curva de sobrevida global.

Según el análisis estadístico ninguna variable mostró influencia significativa en la sobrevida. En los pacientes menores de 1 año la sobrevida después de los 12 meses de seguimiento fue mayor que las de los mayores de 1 año, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. (Fig. 2). No hubo diferencias cuando comparamos el sexo, la localización y el protocolo quimioterápico utilizado. (Figs. 3, 4 y 5).

El tipo de procedimiento realizado tampoco mostró diferencias significativas. (Fig. 6).

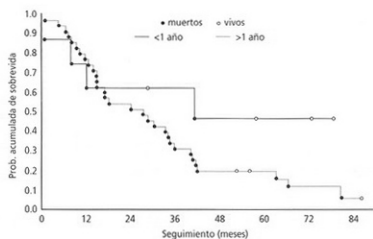


Fig. 2: sobrevida de los pacientes según edad

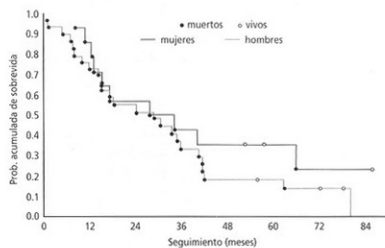


Fig. 3: curva de sobrevida según el sexo

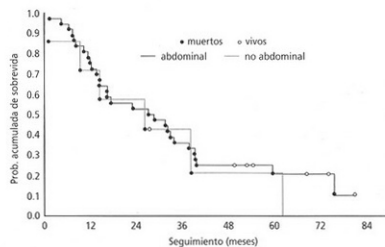


Fig. 4: curva de sobrevida según localización

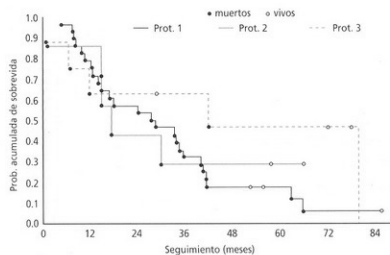


Fig. 5: curva de supervivencia según protocolo quimioterápico utilizado.

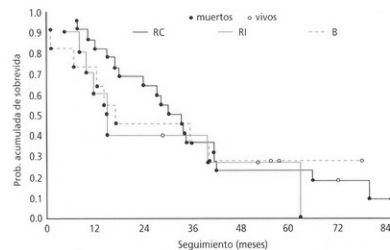


Fig. 6: curva de supervivencia según tipo de cirugía realizada.

Discusión

El pronóstico del neuroblastoma avanzado, aún continúa siendo desalentador. Se han reportado numerosos estudios, donde demuestran que la supervivencia a largo plazo está relacionada con la utilización de múltiples drogas con o sin terapia radiante^{15, 16}. La importancia de lograr una respuesta clínica completa con quimioterapia en la enfermedad diseminada ha sido demostrada¹⁷⁻²⁰. El rol de la cirugía en neuroblastomas avanzados podría cambiar con el avance de la inducción quimioterápica. El Grupo de Estudio de Cáncer en Niños (Children Cancer Study Group) reportó que en el estadio IV es más importante la resolución con quimioterapia de las metástasis que la cirugía²¹. En la revisión bibliográfica realizada encontramos publicaciones a favor de la resección quirúrgica completa²¹ y por el contrario otras consideran que la misma no cumple un papel fundamental en la probabilidad de curación de estos pacientes^{22, 23}. Algunos cirujanos sos-

tienen que la biopsia seguida de quimioterapia es suficiente en el tratamiento del neuroblastoma avanzado, mientras que otros insisten en que la cirugía radical sistemática es siempre mandatoria, al menos para el control local, aduciendo así menor índice de recurrencia²⁴.

Existe también controversia en cuanto al momento de la cirugía en relación con la quimioterapia. La mayoría de los autores recomienda que la misma se realice luego de algunos ciclos de quimioterapia, la cual sería más efectiva al remover mayor número de células^{4, 6, 8, 11, 25}. Otros consideran que el tiempo para la resección quirúrgica no tendría impacto en el resultado final, obteniendo resultados semejantes tanto con cirugía pre como post quimioterapia^{4, 5, 26}. En la mayoría de los pacientes de nuestra serie se intentó la resección completa post quimioterapia, por ser menor el riesgo de complicaciones quirúrgicas que pueden realizarse en un hospital escuela como el nuestro, donde la casi totalidad de las mismas la realizan cirujanos en formación.

Tampoco es claro el rol de la radioterapia en el control local de los tumores diseminados, hecho que no es analizado en este estudio.

Nuestra casuística muestra un predominio del sexo masculino tal como se encuentra referido en la literatura^{2, 8, 27}.

En el análisis estadístico ninguna variable mostró diferencias significativas en la supervivencia, tal vez debido al número de pacientes analizados (43/50).

No se observó efecto del sexo en la supervivencia. A diferencia de numerosos trabajos encontrados tampoco se encontró diferencia significativa en la localización del tumor, protocolo quimioterápico utilizado o con el tipo de procedimiento quirúrgico realizado^{2, 19}.

La edad fue el único factor pronóstico que pareciera tener influencia en la supervivencia de pacientes portadores de neuroblastoma estadio IV, mostrando una tendencia de mayor supervivencia en los pacientes menores de 1 año al momento del diagnóstico^{2, 9, 19, 28}.

Si bien nuestra serie es pequeña, pone en evidencia que la cirugía en el tratamiento del neuroblastoma avanzado cumple un rol secundario comparado con la quimioterapia. Sin embargo el control local

de la resección, es uno de los pre requisitos para el éxito del trasplante de médula ósea y posterior sobrevida²⁹. A pesar que los distintos protocolos de quimioterapia no mostraron diferencias, es el único factor que puede ser modificado y por lo tanto sus progresos hacen que cada vez cumpla un papel más importante.

No recomendamos intervenciones de gran envergadura para lograr una resección completa debido al mayor riesgo de morbimortalidad sumado a la falta de evidencias que muestren una mayor sobrevida. Si estamos a favor de intentar la resección completa en aquellos pacientes en quienes la enfermedad diseminada es controlada con quimio y radioterapia hasta tanto sea posible realizar trabajos randomizados que puedan esclarecer definitivamente el papel de la misma.

Bibliografía

- Berthold F, Brandeis WE, Lampert F. Neuroblastoma: Diagnostic advances and therapeutic results in 370 patients. *Monogr Pediatr* 18: 206-223, 1986.
- Campos V, Schethin S, De Seixas MT et al. Papel de la cirugía en el tratamiento del neuroblastoma. *Rev Cir Inf* 9: 197-203, 1999.
- De Cou J, Bowman LC, Bhoskor NR et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 30: 937-941, 1995.
- Haase GM, O'Leavy, Ramsey NK et al. Agresive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 26: 1119-1127, 1991.
- Tsuchido Y, Yokoyama J, Kaneko M et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the Study Group of Japan. *J Pediatr Surg* 27: 616-622, 1992.
- Shamberg RC, Allarde S, Kozakiewicz HP et al. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 26: 1113-1118, 1991.
- Kaneko M, Ohakawa H and Iwakawa M. Is intensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 32: 1616-1619, 1997.
- La Quaglia MP, Kushner BH, Helder G et al. Stage IV neuroblastoma diagnosed at more than one year of age gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg* 29: 1162-1166, 1994.
- Matsumara M, Atkinson JB, Hays DM et al. An evaluation of the role of surgery in metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 23: 448-453, 1998.
- Losty P, Quinn F, Breatnach et al. Neuroblastoma a surgical perspective. *European J Surg Oncol* 19: 33-6, 1993.
- Hays DM. Surgery in childhood cancer patients. *Pediatr. Annals* 11: 937-944, 1993.
- Koop CE, Kiesewetter WB, Horn RC. Neuroblastoma in childhood survival after major surgical insult to tumor. *Surg* 38: 272-278, 1995.
- Grosfeld JL, Ballantine TVN, Bachner RL. Experience with "second-look" operations in pediatric solid tumors. *J Pediatr Surg* 13: 275-280, 1978.
- Ogita S, Tokiwa K, Majima S. An evaluation of surgical treatment and chemotherapy of advanced neuroblastoma (stage III and IV) with special reference to proliferation kinetics of residual tumor. *J Pediatr Surg* 20: 150-154, 1985.
- Finklestein JZ, Klemperer MR. Multiagent Chemotherapy for children with metastatic neuroblastoma: a report from Children Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 6: 179-188, 1979.
- Nischke R, Cangir A, Crist W et al. Intensive Chemotherapy for metastatic neuroblastoma. A Southwest Oncology Group Study. *Med Pediatr Oncol* 8: 281-288, 1980.
- Haase GM, Wong KY, De Lorimier AA et al. Improvement of survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 24: 194-220, 1984.
- Haase GM, Atkinson JB, Straus DO et al. Surgical management and outcome of locoregional neuroblastoma: comparison of the Children's Cancer Study Group and the International Staging System. *J Pediatr Surg* 30: 289-295, 1995.
- Garaventa A, De Bernardi B, Pianca C et al. Localized but unresectable neuroblastoma: treatment and outcome of 145 cases. *J Clin. Oncol* 11: 1770-1779, 1993.
- O'Neill JD, Littman P, Blitzer P et al. The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 20: 708-712, 1985.
- Kaneko M, Ohakawa H and Magumi Iwakawa. Is extensive Surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 32: 1616-1619, 1997.
- Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 29: 128-133, 1994.
- Adams GA, Schochat J, Sump H et al. Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Surg* 28: 372-378, 1993.
- Tsuchida Y, Yokoyama S, Kaneko M. Radical excision of primary tumor and lymph nodes in advanced neuroblastoma: Combination with intensive induction chemotherapy. *Pediatr Surg Int* 6: 22-27, 1991.
- De Cou JM, Bowsman LC, Rao BN et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 30: 937-41, 1995.

26. Shorter NA, Davidoff AM, Enaus A et al. The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma: a single institution study. *J Med Pediatr Oncol* 24: 287-291, 1995.
27. Fortner J, Mastri A and Murphy M. Neuroblastoma: natural history and results of treating 133 cases. *Ann Surg* 167: 132-142, 1968.
28. Thomas P, Lee JY, Fineberg B et al. An analysis of neuroblastoma at a single institution. *Cancer* 53: 2079-2082, 1984.
29. Sawoguchi S, Kaneko M, Uelmo J et al. Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis in intensive induction chemotherapy: A report from the Study Group Of Japan. *Cancer* 66: 1879-1887, 1990.

Trabajo presentado en el 34º Congreso Argentino de Cirugía Infantil, Noviembre de 2000, Buenos Aires, Argentina.

G.R. Elmo
Las Heras 155
(1842) Monte Grande
Buenos Aires
Argentina