

Oncopediatría

Guía de tumores frecuentes



Oncopediatría

Guía de tumores frecuentes





Programa Integral
para el Control del Cáncer
en Cuba

Oncopediatría

Guía de tumores frecuentes



PUBLICACIONES INSTITUCIONALES • PROGRAMAS

La Habana • 2025

Catalogación de la Editorial Ciencias Médicas

Cuba. Ministerio de Salud Pública. Sección Independiente de Control del Cáncer.

Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Oncopediatría. Guía de tumores frecuentes /Lorena Margarita Rivas Sánchez ... [et al.]; —La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2025

102 p.: il., tab. – (Colección Publicaciones Institucionales. Serie Programas).

-
-

Neoplasias, Pediatría, Terapéutica, Guía de Práctica Clínica, Factores de Riesgo, Diagnóstico Precoz, Menores, Adolescente, Cuba

-

QZ 275

Cómo citar esta obra:

Ministerio de Salud Pública (CUB), Rivas Sánchez LM et al. Oncopediatría. Guía de tumores frecuentes; La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2025. Disponible en: <http://www.bvscuba.sld.cu/libro/oncopediatria-guia-de-tumores-frecuentes/>

Edición: M. Sc. Marité Bello Corredor

Diseño: D.I. José Manuel Oubiña González y D.C.V. Amanda Rodríguez Sánchez

Maquetación: D.C.V. Amanda Rodríguez Sánchez

Sobre la presente edición:

© MINSAP., 2025

© Editorial Ciencias Médicas, 2025

ISBN 978-959-316-194-7 (PDF)

ISBN 978-959-316-193-0 (EPUB)



Esta obra se difunde bajo una licencia Creative Commons de Atribución No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0). Usted es libre de copiar, compartir, distribuir, exhibir o implementar sin permiso, salvo con las siguientes condiciones: reconocer a sus autores (atribución), no usar la obra de manera comercial (no comercial) y, si produce obras derivadas, mantener la misma licencia que el original (compartir igual). <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Declaración de conflictos de interés: Los autores y colaboradores de la presente guía declaran no tener conflictos de interés respecto a los contenidos del texto. El desarrollo y la publicación de la presente guía ha sido financiado íntegramente con fondos estatales.

Editorial Ciencias Médicas

Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas

Calle 23, núm. 654, entre D y E, El Vedado

La Habana, C. P. 10400, Cuba

Teléfono: +53 7836 1893

ecimed@infomed.sld.cu

www.ecimed.sld.cu

Grupo editorial del Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba

Walkiria Bermejo Bencomo

Máster en Atención Integral a la Mujer
Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia
Investigador Agregado. Profesor Auxiliar
Coordinadora de la Red de Conocimientos
de la Sección Independiente
de Control del Cáncer
Ministerio de Salud Pública

Gisela Abreu Ruíz

Máster en Atención Primaria de Salud
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
y Medicina Interna.
Investigador Agregado. Profesor Auxiliar
Coordinadora del Grupo Programa de la Sección
Independiente de Control del Cáncer
Ministerio de Salud Pública

Asesores

María Caridad Rubio Hernández

Máster en Atención Integral a la Mujer
Especialista de I Grado en Oncología
Investigador Agregado. Profesor Auxiliar.
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Teresa Romero Pérez

Máster en Educación Médica Superior
Especialista de II Grado en Epidemiología
Investigador Auxiliar. Profesor Titular y Consultante
Profesor de Mérito

Carlos Alberto Martínez Blanco

Especialista de I Grado en Cirugía General
Profesor Asistente.
Sección Independiente de Control del Cáncer
Ministerio de Salud Pública

Profesores de Mérito

Martha Longchong Ramos

Doctor en Ciencias

Especialista de II Grado en Pediatría

Especialista de II Grado en Oncología

Académica de Honor

Profesor Consultante

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez.

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Jesús de los Santos Renó Céspedes

Especialista de II Grado en Oncología Médica

Profesor Auxiliar. Investigador Agregado

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Autoría

Autor principal

Lorena Margarita Rivas Sánchez

Especialista de I Grado en Oncología

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Profesor Asistente. Aspirante a investigador

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

<https://orcid.org/0009-0002-7422-1677>

Coautores

Caridad Verdecia Cañizares

Doctor en Ciencias
Especialista de II Grado en Oncología
Especialista de II Grado en Cirugía Pediátrica
Profesor e Investigador Titular
Hospital Pediátrico Docente William Soler
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

María Caridad González Carrasco

Máster en Atención Integral al Niño
Especialista de I Grado en Pediatría
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
<https://orcid.org/0000-0002-1594-4907>

José Maximiliano Valdés Marín

Máster en Atención Integral al Niño
Especialista de I Grado en Pediatría
Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Jorge Luis Pedraye Mantilla

Especialista de I grado en Pediatría
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instructor
Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Migdalia Pérez Trejo

Especialista de II Grado en Oncología Médica
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Auxiliar. Investigador Agregado
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
<https://orcid.org/0000-0003-4272-6718>

Mariuska Forteza Sáez

Máster en Atención Integral al Niño
Especialista de II Grado en Oncología
Especialista de I Grado en Pediatría
Profesor Asistente. Investigador Agregado
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
<https://orcid.org/0000-0001-7010-8541>

Déborah García Socarrás

Máster en Atención Integral al Niño
Especialista de II Grado en Oncología
Especialista de I Grado en Pediatría
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Abel Ning Caballero

Especialista de I Grado en Oncología Médica
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
<https://orcid.org/0000-0003-0302-9151>

Yolainy Romero Rodríguez

Especialista de I Grado en Pediatría
Aspirante a investigador
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Heidi Chorot Ruiz

Especialista de I Grado en Oncología Médica
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Aspirante a Investigador
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

José Alert Silva

Especialista de II Grado en Oncología Médica
Profesor Titular. Investigador Auxiliar
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
<https://orcid.org/0000-0003-0871-8781>

Danay Corrales Otero

Especialista de I Grado en Imagenología
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Asistente. Investigador Agregado
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología
Universidad de Ciencias Médicas de La Habana
<https://orcid.org/0000-0002-1522-2357>

Aldo Martínez Rodríguez

Especialista de II Grado en Oncología Médica
Especialista de I Grado en Medicina General Integral
Profesor Auxiliar. Investigador Agregado
Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Ernesto Alemañy Rubio

Especialista en I Grado en Oftalmología

Profesor Auxiliar

Instituto Cubano de Oftalmología Pando Ferrer

Universidad de Ciencia Médicas de La Habana

Andy Hernández Álvarez

Especialista de I Grado en Oncología

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Hospital Pediátrico Docente Juan Manuel Márquez.

Magda Alonso Pérez

Máster en Atención Integral al Niño

Especialista I Grado en Pediatría

Especialista de I Grado en Medicina General Integral

Hospital Pediátrico Docente William Soler

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Yeidi Reyes Montero

Especialista de I Grado en Pediatría

Hospital Pediátrico Docente William Soler

Universidad de Ciencias Médicas de La Habana

Presentación

El cáncer en la etapa infanto juvenil es una enfermedad rara, en los últimos años se aprecia un considerable incremento en la mortalidad, lo que significa que en la actualidad se ubique entre las primeras causas de muerte en esta etapa de la vida.

En Cuba, según datos del *Anuario Estadístico de Salud 2020*, los tumores malignos no son un problema de salud en la población menor de un año, ocupan la segunda causa de muerte en niños entre 1 y 19 años, solo precedido por los accidentes.

El 22 % de la población cubana está representada por menores de 19 años (2 418 662); al cierre del 2020 se diagnosticaron 397 casos nuevos de cáncer, y dentro de las tres primeras causas y por orden, se encuentran las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas.

La red de atención integral a los niños con cáncer se organiza en nueve centros del país, todos acreditados según los parámetros establecidos por nivel de actividad y con capacidad instalada para la atención regionalizada de los pacientes. Se ubican en Pinar del Río (Hospital Pepe Portilla), La Habana (Hospitales William Soler y Juan Manuel Márquez, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) e Instituto de Hematología e Inmunología (IHI), Villa Clara (Hospital José Luis Miranda), Camagüey (Hospital Eduardo Agramonte Piña), Holguín (Hospital Octavio de la Concepción y la Pedraja) y Santiago de Cuba (Hospital Pediátrico Sur). El Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología y el Hospital Juan Manuel Márquez son los centros de referencia para los enfermos

que requieran de tratamiento con radiaciones y para la atención a los tumores del sistema nervioso central respectivamente. Los estudios de inmunohistoquímica se realizan en el Hospital Hermanos Ameijeiras y en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología

Para brindar atención integral a estos pacientes, se ha organizado de conjunto con la Dirección Nacional de Trabajo y Asistencia Social, un sistema de control a través del software cubano “ONCOPED”, que permite conocer las necesidades intra y extra sectoriales de todos los niños diagnosticados con la enfermedad, así como su nivel de solución en tiempo real.

Para determinar la conducta a seguir, resulta de vital importancia la discusión del caso en el grupo multidisciplinario, integrado por oncólogos, pediatras, patólogos, psicólogos, radiólogos, cirujanos pediatras, oftalmólogos, neurocirujanos, entre otros especialistas, según la localización del tumor.

La presente publicación está encaminada a uniformar las acciones para el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los tumores frecuentes en pediatría, y constituye una herramienta indispensable para orientar a los profesionales de salud en la toma de decisiones.

Nuestro agradecimiento por el esfuerzo a todos los que, de una u otra forma hicieron posible la realización de esta guía.

Sección de Control del Cáncer, Ministerio de Salud Pública

Índice de contenidos

Capítulo 1. Linfoma de Hodgkin/ 3

Introducción/ 3

Diagnóstico histológico/ 4

Clasificación histológica (Butler-Rye modificada)/ 5

Sistemática diagnóstica/ 5

Grupos de riesgo/ 8

Tratamiento / 8

Linfoma de Hodgkin de riesgo bajo/ 9

Linfoma de Hodgkin clásico/ 9

Linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular/ 10

Riesgo intermedio y alto/ 10

Protocolo general de tratamiento/ 12

Seguimiento/ 16

Bibliografía/ 17

Capítulo 2. Linfoma no Hodgkin/ 21

Factores pronósticos/ 22

Clasificación celular del linfoma no Hodgkin infantil/ 23

Criterios de diagnóstico y tratamiento / 23

Investigaciones pretratamiento/ 24

Clasificación en estadios de Murphy/ 27

Tratamiento/ 28

Conducta terapéutica a seguir/ 30

Seguimiento/ 33

Linfoma no Hodgkin linfoblástico de células T y B/ 33
Linfomas no Hodgkin de células grandes anaplásicas/ 34
Tratamiento/ 35
Tratamiento del linfoma no Hodgkin infantil recidivante/ 40
Bibliografía/ 41

Capítulo 3. Retinoblastoma/ 44

Etiopatogenia/ 44
Clasificación histológica/ 45
Sistemática diagnóstica/ 46
Tratamiento/ 53
Retinoblastoma unilateral/ 53
Retinoblastoma bilateral/ 56
Retinoblastoma extraocular/ 57
Retinoblastoma recurrente / 58
Seguimiento / 59
Bibliografía / 59

Capítulo 4. Tumor de Wilms/ 63

Epidemiología/ 64
Clasificación/ 65
Sistemática diagnóstica/ 66
Quimioterapia preoperatoria para todos los estadios/ 68
Quimioterapia posoperatoria en pacientes
con enfermedad metastásica/ 76
Cirugía/ 80
Bibliografía/ 80

Capítulo 5. Neuroblastoma/ 83

Epidemiología/ 83

Factores pronósticos / 84

Clasificación celular / 87

Sistemas de clasificación internacional para el estudio
histopatológico de los tumores neuroblásticos/ 87

Manifestaciones clínicas/ 90

Sistemática diagnóstica/ 91

Distribución de los pacientes teniendo en cuenta las recaídas y la
mala respuesta al tratamiento/ 93

Tratamiento según los grupos de riesgo

de recaída y de mala respuesta al tratamiento/ 94

Esquemas de quimioterapia según la clasificación
de riesgo asignada/ 95

Criterios internacionales de respuesta
al tratamiento/ 98

Tratamiento del neuroblastoma recidivante/ 99

Seguimiento/ 100

Bibliografía/ 100





Capítulo 1

Linfoma de Hodgkin

Introducción

Los linfomas son la segunda causa de cáncer infantil en América Latina, comprende el 6 % de todos los cánceres pediátricos, con un incremento de un 17,7 % en el grupo entre 15 y 19 años. En Estados Unidos cada año se reportan tasas de 12,1 por millón de niños y en el Reino Unido, 1450 casos nuevos por año. En Cuba, según el Anuario Estadístico de Salud 2023, la incidencia del linfoma de Hodgkin (LH) en niños y adolescentes es de 24 nuevos casos, para una tasa ajustada por grupo de edad de 9,7 por un millón de habitantes.

Este tumor es poco frecuente en niños menores de 4 años y no se reportó ningún caso en ese grupo de edad. Se describe en la literatura como más frecuente entre los 15 y 18 años, con un 54 % de los casos. Según los datos reportados en el Anuario Cubano de Estadísticas, hubo igual número de casos nuevos tanto en el grupo de 10 a 14 años como en el de 15 a 19 años, sin embargo, la tasa específica por edad fue ligeramente superior en el primero de los dos grupos, con un 17,6 contra 14,9 respectivamente. Este hallazgo coincide con el punto máximo inicial de incidencia, en los inicios de la adolescencia, reportado por los países en desarrollo donde el punto máximo inicial se presenta antes de la adolescencia. Se observa un fuerte predominio masculino (M) sobre el femenino (F) ($H : F = 5,3$) en niños pequeños y en niños de 15 a 19 años, un ligero predominio femenino ($H : F = 0,8$).

Diagnóstico histológico

En 1932 Thomas Hodgkin describió las características clínicas del linfoma que lleva su nombre. El diagnóstico histológico se realiza por medio del estudio de un ganglio biopsiado, en el que se determina la presencia de las células de Reed-Sternberg, que son patognomónicas de esta enfermedad. Estas células se originan de mutaciones de linfocitos de la estirpe B, cuya etiología es multifactorial. Actualmente es una de las neoplasias infantiles con mayores tasas de curación, gracias al tratamiento combinado de modalidades terapéuticas como la quimioterapia, radioterapia y la inmunoterapia.

El linfoma de Hodgkin clínicamente se manifiesta por un síndrome adénico o mediastinal, acompañado o no de síntomas constitucionales. Generalmente se detectan adenomegalias de consistencia duroelásticas (con mayor frecuencia en la región cervical), indoloras, que en su crecimiento pueden formar grandes conglomerados. Las localizaciones primarias extralinfáticas son excepcionales. La extensión de la enfermedad suele ocurrir de manera ordenada a cadenas ganglionares más próximas (a diferencia de los linfomas no Hodgkin).

Existen síntomas a los que se les atribuye valor pronóstico:

- Fiebre inexplicable (temperatura de 38 °C que suele presentarse una vez al día y ceder con facilidad).
- Pérdida de peso aparentemente idiopática (10 % del peso corporal en los 6 meses anteriores al diagnóstico).
- Hiperhidrosis nocturna.

Estos son conocidos como síntomas B, y se relacionan con una evolución menos favorable, por lo que se tienen en cuenta para definir los grupos de riesgo y la decisión terapéutica.

Los grupos cooperativos pediátricos consideran enfermedad voluminosa (Burky) no mediastínica, al conglomerado de adenopatías mayor de 6 cm, aunque en las pautas consensuadas en la Conference on Malignant Lymphomas Imaging Group, se estableció una masa de 10 cm o más en una sola dimensión. En la localización mediastinal, se debe medir en la radiografía de tórax postero anterior, la proporción que existe entre el diámetro de la masa mediastinal y el diámetro máximo de la caja torácica. Si es mayor de 33 % se considera enfermedad voluminosa (tipo Burky), que es de mal pronóstico. Los grupos europeos consideran enfermedad voluminosa, a un volumen de 200 mL para la masa más grande de ganglios linfáticos.

Otros factores que empobrecen el pronóstico son los siguientes:

- Estadío avanzado de la enfermedad.

- Extensión extraganglionar.
- Tasa elevada de eritrosedimentación.
- Leucocitosis (recuento de glóbulos blancos de $11\ 500/\text{mm}^3$ o más).
- Anemia (hemoglobina inferior a 11,0 g/dL).
- Sexo masculino.
- Respuesta al tratamiento inicial con quimioterapia.

Clasificación histológica (Butler-Rye modificada)

La clasificación histológica, modificada de Butler-Rye, es la siguiente:

- Linfoma de Hodgkin clásico:
 - Esclerosis nodular.
 - Celularidad mixta.
 - Depleción linfocitaria.
 - Enfermedad de Hodgkin clásica rica en linfocitos.
- Linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular.

Para una mejor caracterización de la enfermedad y los posibles blancos terapéuticos, se realiza además, de los elementos histológicos, la inmunohistoquímica, para ello se recomienda:

- Linfoma de Hodgkin clásico: CD3, CD15, CD30, CD45, CD20.
- Linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular: CD20, CD3, CD15, CD30, CD45, CD21, CD57, CD79a.

Sistemática diagnóstica

Antes de comenzar el tratamiento es necesario realizar varios estudios clínicos, de laboratorio y de imágenes, también definir a que grupo de riesgo pertenece el paciente.

Estudio clínico pretratamiento:

- Anamnesis y examen físico detallado (precisar la presencia o no de síntomas, número de grupos ganglionares infiltrados, hepatomegalia y esplenomegalia o ambas).
- Peso, talla, superficie corporal.
- Estado nutricional.
- Estado general según criterios de Lansky (menor de 16 años) o Karnofsky (mayor o igual de 16 años).

Estudio de laboratorio y de imágenes pretratamiento:

- Hemograma completo y recuento de plaquetas.

- Eritrosedimentación.
- Coagulograma.
- Electroforesis de proteínas.
- Isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Ferritina, hierro sérico, cobre sérico (opcionales).
- Transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL).
- Urea, creatinina, ácido úrico.
- Proteínas totales y albúmina sérica.
- Parcial de orina, heces fecales.
- Glucemia.
- Antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y virus de la hepatitis C (VHC).
- Estudio de médula ósea (biopsia y aspirado en dos sitios).
- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y biopsia quirúrgica.
- Rayos X de tórax anteroposterior y lateral.
- Escaneo óseo (gammagrafía ósea o survey óseo, si no disponibilidad de la primera).
- Ultrasonido abdominal.
- Ecocardiograma y electrocardiograma (EKG).
- Tomografía axial computarizada (TAC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET/CT).
- Resonancia magnética nuclear (RMN) (opcional).

La incorporación de la tomografía por emisión de positrones, tomografía computarizada (PET-CT), estudio donde se fusionan las imágenes anatómicas de la tomografía (TAC) con las imágenes funcionales determinadas por la captación del análogo de glucosa radioactiva 18F-FDG (flúor 18-fludesoxiglucosa), marcó un hito para determinar la etapa de la enfermedad inicial y evaluación de la respuesta al tratamiento en los linfomas de Hodgkin en adultos. En pediatría, aunque también resulta de gran utilidad, existen sus limitaciones porque se ha observado afinidad del marcador en otras afecciones no malignas, incluyendo el rebote tímico, que debe ser considerado al evaluar la respuesta al tratamiento, así como la grasa parda del cuello. Este procedimiento es muy útil tanto para el diagnóstico como para las evaluaciones posteriores encaminadas a la detección de enfermedad residual y recurrencias. Además, es muy sensible para la detección de infiltraciones en la médula ósea, de ahí que los protocolos internacionales consideren que no es indispensable realizar biopsia de médula ósea, en los casos en que este estudio forme parte de la sistemática diagnóstica.

Por otra parte, permite la evaluación sistémica de la enfermedad de una forma más precisa. El resultado se evalúa según los criterios de Deauville (escala de puntaje visual de 5 puntos).

Con los resultados obtenidos de los exámenes mencionados se puede realizar una visión integral de la extensión de la enfermedad, por lo que se procede a clasificar por estadios clínicos, y con este fin se utiliza el sistema de estadiaje Ann Arbor (desarrollado por primera vez en 1971), el cual permite definir con mayor precisión la conducta terapéutica a seguir (tabla 1.1).

Tabla 1.1. Clasificación clínica por estadios Ann Arbor para linfomas

Estadio	Descripción
I	Compromiso de una única región de ganglios linfáticos o estructura linfoide; por ejemplo, bazo, timo, anillo de Waldeyer, o de un solo sitio extra linfático (IE)
II	Compromiso de dos o más regiones de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma, o compromiso contiguo localizado de solo un órgano/sitio extra ganglionar y región de ganglios linfáticos en el mismo lado del diafragma (IIE)
III	Compromiso de regiones de ganglios linfáticos en ambos lados del diafragma (III), que puede ir acompañado de compromiso del bazo (IIIS), o por compromiso contiguo localizado de un solo sitio extra ganglionar (IIIE) o ambos (IIISE)
III 1	Compromiso de ganglios esplénicos hiliares, celiacos o mesentéricos, o sin este
III 2	Compromiso de ganglios para aórticos, ilíacos o mesentéricos
IV	Compromiso difuso o difundido de uno o más órganos extraganglionares o tejidos, con compromiso relacionado de ganglios linfáticos o sin este
Designaciones aplicables a cualquier estadio	
A	No hay síntomas
B	Fiebre inexplicable (temperatura mayor de 38° C) por más de 3 días, sudores nocturnos abundantes, pérdida idiopática de peso de mayor del 10 % dentro de los 6 meses anteriores al diagnóstico
E	Compromiso de un único sitio extraganglionar contiguo o proximal al sitio ganglionar conocido

Fuente: Manual de estadiaje en cáncer AJCC séptima edición: Linfomas de Hodgkin y no Hodgkin

Grupos de riesgo

Los grupos de riesgo se clasifican, según la intensidad de este, en bajo, intermedio o alto:

- Riesgo bajo
 - Estadios IA – IIA.
 - Ausencia de enfermedad voluminosa (mayor o igual de 10 cm en el diámetro transversal más largo ganglionar. En mediastino diámetro máximo de masa mediastinal mayor de 1/3 del diámetro máximo torácico).
 - Menor de 4 sitios ganglionares sin ganglios hiliares.
- Riesgo intermedio
 - Estadios IB y IIIA.
 - Estadios IA y IIA con enfermedad voluminosa o enfermedad extranodal.
 - Menor o igual de 4 sitios ganglionares o ganglios hiliares.
- Riesgo alto
 - Estadios IIB, IIIB, IV.

Desde hace varias décadas los investigadores buscan incesantemente estrategias de tratamiento que sean cada vez más efectivas y menos tóxicas. Las estrategias terapéuticas estandarizadas, según grupos de riesgo, en el linfoma de Hodgkin muestran resultados prometedores. La evaluación del riesgo se basa en el estadio clínico, volumen de la enfermedad, riesgo de recurrencia y la respuesta temprana a la quimioterapia. De esta forma se determina la extensión de la quimioterapia y el uso de la radioterapia.

Tratamiento

Aunque la biología del linfoma de Hodgkin puede ser similar en niños y adultos, en pediatría hay consideraciones que recomiendan el uso de protocolos terapéuticos diferentes. Los niños pueden tolerar mejor las toxicidades inmediatas causadas por la terapia citotóxica, sin embargo, el riesgo de toxicidades a largo plazo se incrementa, debido a una mayor esperanza de vida. La sensibilidad tisular también varía según la edad, y los procesos farmacocinéticos de cada medicamento se pueden modificar según el grupo etario. En los niños existe una mayor preocupación con la terapéutica, por los efectos adversos relacionados con la fertilidad y la presencia de segundos cánceres (leucemia y cáncer de mama), los que causan una significativa morbilidad entre los supervivientes. La radioterapia sobre el tórax incrementa el

riesgo de cáncer de mama, 30 años después del tratamiento, entre un 15 y 30 %. La exposición a la procarbazina incrementa el riesgo de fallo ovárico prematuro en un 11 % por cada 1,4g/m² de superficie corporal (SC) y está asociada a mayor riesgo de azoospermia en los varones. Las antraciclinas incrementan el riesgo de toxicidad cardíaca, fundamentalmente en pacientes que reciben dosis mayor o igual de 300 mg/m².

Linfoma de Hodgkin de riesgo bajo

Actualmente las estrategias de tratamiento en niños y adolescentes varían significativamente entre los diferentes grupos de estudio del linfoma de Hodgkin. No existe una terapia estándar para los pacientes de riesgo bajo (constituyen del 26 al 34 %), pues tienen un pronóstico excelente, con una supervivencia libre de enfermedad (SLE) mayor del 85 % y una supervivencia global (SG) superior al 95 %. Para determinar el tratamiento más óptimo, es preciso tener en cuenta tanto la variedad de protocolos existentes según áreas geográficas, como el subtipo histológico (clásico o a predominio linfocítico nodular). El subtipo a predominio linfocítico nodular tiene mejores posibilidades de curación con menos intensidad de quimioterapia, que el resto de los subtipos histológicos.

Linfoma de Hodgkin clásico

Existen diversos regímenes de quimioterapia utilizados en ensayos clínicos multinacionales, en los que se han logrado resultados similares para este grupo de riesgo. Estos son:

- Vincristina, etopósido, prednisona, doxorrubicina (OEPA) del ensayo clínico GPOH-HD-2002. Este esquema tiene como ventaja que es menos tóxico, aunque requiere de dosis de radiación estándar. Es más utilizado en Europa.
- Doxorrubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina (ABVD) del ensayo UK RAPID. Es más utilizado en estudios europeos que incluyen adolescentes a partir de 15 o 16 años, ya que en niños más pequeños no ha demostrado ventajas con respecto a respuesta objetiva y supervivencia, y sí mayor riesgo de toxicidad cardiovascular y respiratoria. En nuestro continente forma parte del protocolo de tratamiento del grupo de la Asociación Hemato-Oncológica Pediátrica Centroamericana (AHOPCA).
- Vinblastina, doxorrubicina, metotrexate, prednisona (VAMP) del grupo Stanford de Estados Unidos.

Linfoma de Hodgkin a predominio linfocítico nodular

La cirugía (como única opción) puede ser considerada para el estadio I, es decir, en el caso de un solo ganglio afectado completamente reseado, según pautas americanas. Para el resto de los casos de riesgo bajo, se recomienda el esquema AV (adriamicina, vincristina)-PC (prednisona, ciclofosfamida) del ensayo COG AHO-D03P1. La radiación se reserva para pacientes que no alcancen una respuesta completa después del tercer ciclo de tratamiento.

Riesgo intermedio y alto

Estos grupos requieren esquemas más intensos de quimioterapia y al igual que en los casos de bajo riesgo, no existe una terapia estándar. Se recomienda incluir los pacientes en ensayos clínicos fase III, y en su ausencia, considerar los factores individuales para definir el tratamiento:

- Vincristina (oncovin), etopósido, prednisona, doxorubicina (adriamicina), ciclofosfamida, vincristina (oncovin), prednisona y dactinomicina son los medicamentos incluidos en el esquema OEPA/COPDAC. Este esquema ha mostrado resultados favorables de supervivencia y menor toxicidad, que el ABVD y el BEACOPD para estos grupos de riesgo.
- El esquema ABVD se recomienda en estos grupos, pero con mayor número de ciclos con respecto al grupo de riesgo bajo. Se han obtenido resultados favorables en adolescentes de 15 años o más, incluidos en estudios con este régimen terapéutico.
- El esquema BEACOPP escalado se recomienda en pacientes estadio IV B. Es una combinación utilizada tradicionalmente en pacientes con linfoma de Hodgkin avanzado que produce toxicidades importantes relacionadas, por lo que actualmente es menos empleado como primera línea.
- Una variante de esquema ABVD es el ABVE-PC (Doxorubicina, bleomicina, vincristina, etopósido, ciclofosfamida, prednisona) del ensayo clínico COG AHOD0031, con resultados excelentes para este grupo de riesgo en América del Norte. Este esquema posee dosis incrementada de adriamicina y vincristina que se traduce en menor tiempo de exposición y más de un 60 % de respuesta temprana, aunque se describen resultados menos favorables en la etapa IV B.

Tabla 1.2. Definición de esquemas de quimioterapia para linfoma de Hodgkin clásico en pediatría

Esquemas	Ciclo	Fármacos	Dosis	Vía	Días
OEPA +/- COPP (hembras)	28 días	Vincristina (Oncovin)	1,5 mg/m ²	iv	1, 8 y 15
		Etopósido	125 mg/m ²	iv	2-6
		Prednisona	60 mg/m ²	vo	1-15
		Doxorrubicina	40 mg/m ²	iv	1-15
		Ciclofosfamida	600 mg/m ²	iv	1 y 8
		Vincristina	1,4 mg/m ²	iv	1 y 8
		Prednisona	40 mg/m ²	vo	1-15
		Procarbazina	100 mg/m ²	vo	1-15
OEPA +/- COP-DAC (varones)	28 días	Dacarbazina sustituye a la procarbazina en los varones	250 mg/m ²	iv	1-3
ABVD	28 días	Doxorrubicina (adria- micina)	25 mg/m ²	iv	1 y 15
			10 u/m ²	iv	1 y 15
		Bleomicina	6 u/m ²	iv	1 y 15
		Vinblastina	375 mg/m ²	iv	1 y 15
		Dacarbazina			
ABVE (DBVE)	28 días	Se diferencia del anterior en que el etopósido sustituye a la dacarbazina	100 mg/m ²	iv	
COPP/ABV	28 días	Ciclofosfamida	600 mg/m ²	iv	0
		Vincristina	1,4 mg/m ²	iv	0
		Prednisona	40 mg/m ²	vo	0-13
		Procarbazina	100 mg/m ²	vo	0-6
		Doxorrubicina	35 mg/m ²	iv	7
		Bleomicina	10 u/m ²	iv	7
		Vinblastina	6 mg/m ²	iv	7
COPP	28 días	Ciclofosfamida	600 mg/m ²	iv	1 y 8
		Vincristina	1,4 mg/m ²	iv	1 y 8
		Prednisona	100 mg/m ²	vo	1-15
		Procarbazina	40 mg/m ²	vo	1-15

Tabla 1.2. Continuación

Esquemas	Ciclo	Fármacos	Dosis	Vía	Días
ABVE-PC (DBVE-PC)	21 días	Doxorubicina	25 mg/m ²	iv	1 y 2
		Bleomicina	5 u/m ²	iv	1 y 8
		Vincristina	1,4 mg/m ²	iv	1 y 8
		Etopósido	125 mg/m ²	iv	1-3
		Prednisona	40 mg/m ²	vo	1-7
		Ciclofosfamida	800 mg/m ²	iv	1
VAMP	28 días	Vinblastina	6 mg/m ²	iv	1 y 15
		Doxorrubicina	25 mg/m ²	iv	1 y 15
		Metotrexato	20 mg/m ²	iv	1 y 15
		Prednisona	40 mg/m ²	vo	1-14
BEACOPP	28 días	Bleomicina	10 u/m ²	iv	7
		Etopósido	100 mg/m ²	iv	0, 1 y 2
		Doxorubicina	35 mg/m ²	iv	0
		Ciclofosfamida	1250 mg/m ²	iv	0
		Vincristina	1,4 mg/m ²	iv	7
		Procarbazina	100 mg/m ²	vo	0-6
		Prednisona	40 mg/m ²	vo	0-13

Leyenda: iv: intravenosa, vo: vía oral

En la experiencia cubana se obtienen buenos resultados con el uso del esquema de tratamiento OEPA para los pacientes del grupo de riesgo bajo, y los esquemas OEPA/COPDAC y BEACOPP para etapas avanzadas. Estos se mantienen vigentes en diversos estudios multinacionales, y no existen evidencias de superioridad de los otros esquemas con relación a estos. Por tal motivo se recomienda mantenerlos como tratamiento estándar en el contexto cubano. El esquema ABVD también puede ser utilizado como primera línea, en pacientes de 15 años y más.

Protocolo general de tratamiento

Riesgo bajo. Para este tipo de riesgo se considera el esquema OEPA: 2 ciclos, 1 cada 5 semanas (semanas 1 y 5):

- Vincristina: 1,5 mg/m²/intravenoso (días 1, 8 y 15, máximo 2 mg por dosis).
- Etopósido: 100 mg/m²/intravenoso (días 3, 4, 5 y 6).
- Prednisona: 60 mg/m²/vía oral (días 1 al 15 en 3 subdosis).
- Adriamicina: 40 mg/m²/intravenoso (días 1 y 15).

Por consenso del Grupo cubano de oncopediatria, las dosis de etopósido de estos esquemas aplicadas en el país son ligeramente menores que la utilizadas en otras guías internacionales.

Recomendaciones:

- Evaluación por tomografía axial computarizada contrastada (TAC) o tomografía por emisión de positrones–tomografía computarizada PET-CT (si está disponible).
- Si respuesta completa: complementar con 2 ciclos de esquema COPDAC (no requiere radioterapia).
- Si respuesta parcial, requiere además radioterapia 24 Gy sobre el campo afecto.

Esquema COPDAC: 2 ciclos 1 cada 5 semanas (semanas 1 y 5), después de 2 ciclos del OEPPA:

- Ciclofosfamida: 600 mg/m²/intravenoso (días 1 y 8).
- Vincristina: 1,4 mg/m² (días 1 y 8).
- Prednisona: 40 mg/m²/vía oral (días 1 al 15 en 3 subdosis).
- Dacarbazina: 250 mg/m²/intravenoso (días 1, 2 y 3).

Para el esquema ABVD se recomienda. Evaluación al segundo ciclo si remisión completa (RC) confirmada por tomografía por emisión de positrones–tomografía computarizada (PET-CT) no requiere radioterapia, si es parcial o remisión completa solo por tomografía axial computarizada (TAC), se recomienda completar cuatro ciclos y luego radioterapia.

Observaciones:

- El ciclo se repite cada 28 días.
- Si no se puede utilizar adriamicina por la presencia de cardiopatía, se valorará sustituir por etopósido 100 mg/m², intravenoso, y se evalúa por cardiología previa a cada administración.
- Si no se puede utilizar dacarbazina, se sustituye por ciclofosfamida 375 mg/m², intravenoso, o simplemente para no forzar modificaciones a los esquemas, cuyos resultados pudieran verse afectados, aplicar las otras variantes de esquemas propuestas.

Riesgo intermedio. Para este tipo de riesgo se recomienda siempre una evaluación intermedia luego del segundo ciclo:

- Esquema OEPA/COPDAC: incluye 2 ciclos de OEPA y 4 de COPDAC, seguido de radioterapia.
- Esquema ABVD: se recomiendan de 6 a 8 ciclos, según evaluación intermedia, y se continúa con radioterapia.

Riesgo alto Para este tipo de riesgo se utiliza el protocolo BEACOPP: (BEACOPP+ CODDP):

- Inducción: 4 ciclos de BEACOPP, 1 ciclo cada 21 días.
 - Bleomicina: 10 U/m² /intravenoso (día 7).
 - Etopósido: 100 mg/m²/intravenoso (días 0, 1 y 2).
 - Doxorubicina: 35 mg/m²/intravenoso (día 0).
 - Ciclofosfamida: 1250 mg/m²/intravenoso (día 0).
 - Vincristina: 1,4 mg/ m² /intravenoso (máximo 2 mg) (día 7).
 - Procarbazina: 100 mg/m²/vía oral (días 0 a 6).
 - Prednisona: 40 mg/m²/vía oral (días 0 al 13).
- Consolidación: CODDP/4 ciclos, 1 cada 4 semanas:
 - Ciclofosfamida: 600 mg/m²/intravenoso (día 0).
 - Oncovin: 1.4 mg/m²/intravenoso (día 0).
 - Dacarbazina: 375 mg/m²/intravenoso (días 0 y 14).
 - Doxorubicina: 35 mg/m²/intravenoso (día 0).
 - Prednisona: 40 mg/m²/vía oral (días 0 al 13).

Recomendaciones. Evaluar después de administrar dos ciclos de BEACOPP. Si se obtiene una respuesta mayor del 70 %, el paciente es un respondedor rápido (RR), lo cual equivale a un buen pronóstico. La respuesta se debe evaluar, además, después del cuarto ciclo de tratamiento:

- Si remisión completa (RC) después de la inducción: administrar 2 ciclos más de BEACOPP seguidos de radioterapia.
- Si remisión parcial (RP) después de la inducción: administrar 4 ciclos más de BEACOPP y radioterapia.

También se utiliza el protocolo ABVD: 8 ciclos (tener en cuenta las dosis de adriamicina para no sobrepasar la dosis acumulada permisible).

Recomendaciones. Luego de concluida la radioterapia se realiza reevaluación integral para valorar la respuesta al tratamiento:

- Si se logra la remisión completa (RC): seguimiento estricto y prolongado.
- Si se obtiene remisión parcial (RP): cambiar a otro régimen intenso de quimioterapia.

Criterios de respuesta terapéutica:

- Remisión completa (RC): ausencia de evidencias de la enfermedad clínica, radiológica o de otro tipo, evaluadas 4 semanas o más, después de terminar el tratamiento programado.

- Remisión parcial (RP): disminución de un 30 % o más de la suma de los diámetros de las lesiones diana mensurables.
- Recaída: reaparición y progresión de la enfermedad después de obtenerse remisión completa (RC) con el tratamiento primario.
- Enfermedad en progresión (EP): incremento de al menos un 20 % de la suma de los diámetros de las lesiones dianas, partiendo del menor valor recogido antes o durante el tratamiento (este incremento debe ser de al menos 5 mm). Aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad estable (EE): cuando no disminuye lo suficiente para considerarse RP ni cumple los criterios de enfermedad en progresión (EP).

Recurrencia o recaída. Existe un pequeño número de pacientes en los que no se logra respuesta completa con el tratamiento de primera línea, y no hay una propuesta estándar para el tratamiento de segunda línea. Presentan un pronóstico desfavorable cuando ocurre una recaída temprana (entre 3 y 12 meses después de finalizado el tratamiento), aparecen síntomas B o enfermedad extra ganglionar; elementos que se relacionan con un menor índice de supervivencia a largo plazo. Estos elementos hay que tomarlos en cuenta a la hora de seleccionar la segunda línea de tratamiento (con independencia del esquema de quimioterapia utilizado al inicio), ya que la quimioterapia es la modalidad terapéutica de elección en estos casos.

Entre los esquemas recomendados para el tratamiento del linfoma de Hodgkin resistente o recidivante, se encuentran:

- ICE (ifosfamida, carboplatino y etopósido).
- Ifosfamida y vinorelbina.
- Vinorelbina y gemcitabina.
- IEP/ABVD/COPP (ifosfamida, etopósido, prednisona/doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina/ciclofosfamida, vincristina, procarbazona, prednisona).
- APE (citosina arabinosida, cisplatino y etopósido).
- MIED (dosis altas de metotrexato, ifosfamida, etopósido y dexametasona).

Esquema ICE. A continuación, se describen los medicamentos y dosis de esquema ICE por ser de fácil administración, con drogas generalmente disponibles y que ha demostrado con creces su efectividad en este escenario terapéutico, se administra un ciclo cada 21 días:

- Ifosfamida: 1800 mg/m² en infusión intravenosa de solución salina fisiológica al 0,9 %, a durar 6 h (los días 1, 2 y 3).

- MESNA: 360 mg/m² intravenoso en *push* lento, en las horas 0, 4 y 8 de iniciada la infusión de ifosfamida.
- Etopósido 100 mg /m² en infusión intravenosa, de 3 a 4 horas con 500 mL de dextrosa al 5 % (los días 1, 2 y 3).
- Carboplatino 450 mg/m² intravenoso en infusión, con 500 mL solución salina fisiológica al 0,9 %, a durar 4 a 6 h (día 3).

Las terapias diana han mostrado resultados positivos y han sido incluidas, como parte de la terapéutica, en pacientes adultos con linfoma de Hodgkin, sin embargo, se requiere de mayor evidencia científica para su inclusión en los protocolos de tratamiento pediátrico. Pueden ser utilizadas en monoterapia o combinadas con la quimioterapia, se utiliza rituximab para pacientes con enfermedad positiva para el antígeno CD20 (de las células malignas) solo, o combinado con quimioterapia de segunda línea.

La quimioterapia mielosupresora con trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo es un abordaje que se recomienda en los pacientes con enfermedad resistente durante el tratamiento, o en caso de enfermedad que recae dentro del año de terminado. Después del trasplante de células hematopoyéticas (TCH) autólogo, la tasa de supervivencia proyectada es de 45 a 70 %, y la tasa de supervivencia sin avance es de 30 a 89 %. Los pacientes trasplantados pueden experimentar recaída hasta 5 años después del procedimiento, se deben mantener en vigilancia para detectar recaída o secuelas tardías del tratamiento.

Seguimiento

Antes de cada ciclo de tratamiento:

- Realizar estudio clínico, hematológico e imagenológico.
- Repetir estudio hematológico según lo requiera el paciente.

Al finalizar el tratamiento:

- Repetir la evaluación pretratamiento (cuatro semanas después de concluido).
- Si se realizó tomografía por emisión de positrones tomografía computarizada PET/CT para el estadiamiento, se debe repetir para evaluar la respuesta al tratamiento.

Posterior al tratamiento

- Primer año cada 4 a 6 semanas:
 - Evaluación clínica minuciosa.
 - Perfil hepático, renal y hematológico.

- Imágenes: Rayos X de tórax anteroposterior y lateral, ultrasonido abdominal o de los sitios primarios afectados.
- Tomografía axial computarizada (TAC) a los 6, 12 y 24 meses, o según las manifestaciones clínicas.
- Resonancia Magnética Nuclear (RMN), opcional.
- Evaluación cardiovascular si recibió antraciclinas.
- Segundo y tercer año cada tres meses:
 - Evaluación igual a la anterior.
 - Estudiar los efectos mediatos del tratamiento (a partir de cumplidos los dos años).
- Cuarto año cada seis meses: evaluación igual a la anterior.
- A partir del quinto año: evaluación anual, continuar los estudios de efectos mediatos del tratamiento.

Bibliografía

- Adams HJ, Kwee TC, de Keizer B, Fijnheer R, de Klerk JM, Littooi AS, et al. Systematic review and meta-analysis on the diagnostic performance of DG-PET/CT in detecting bone marrow involvement in newly diagnosed Hodgkin Lymphoma: is a bone marrow biopsy still necessary? *Ann Oncol.* 2014;25(5):921-927. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK185212/>
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendation for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano classification. *J Clin Oncol.* 2014;32(27):3059-3068. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
- Connors J. Hodgkin's lymphoma. En: Goldman L, Schafer A. *Golman's Cecil Medicine*. 24ª ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012.
- Covarrubias-Espinoza G, Luna-Cordova JA, Rendón-García H, Gómez Maqueo-Chew A, Morales-Peralta A, Larios-Farak T. Linfoma de Hodgkin. Factores Pronósticos Asociados a la Respuesta del Tratamiento. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2018;30(1):42-47. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/bolclinhosinfson/bis-2016/bis161c.pdf>
- Cuba. Centro Nacional de Información de Ciencias Médicas. Biblioteca Médica
- Delgado Vargas T, Carnot Uriá J, de Castro Arenas R, Muño Perurena J, Hernández Cruz C, Núñez Quintana A, et al. Causas de mortalidad en pacientes con linfoma de Hodgkin. *Rev cubana med.* 2015;54(2):107-118. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/med/v54n2/med02215.pdf>
- Friedman DL (Ed). *Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma*. En: Lanzkowsky P. *Manual of pediatric hematology and oncology*. 5th ed. USA: Editorial Elsevier; 2011.

- Galán-González EF, Gascón-Catalán A, Muro-Baquero C. Funcionalidad familiar y estilos de vida saludable en pacientes con linfoma Hodgkin en Bogotá. *Rev Colomb Enferm*. 2016;13(11): 44-56. Disponible en: https://zaguan.unizar.es/record/60414/files/texto_completo.pdf
- Giulino-Roth L, Keller FG, Hodgson DC, Kelly KM. Current approaches in the management of low risk Hodgkin's lymphoma in childrens and adolescents. *Br J Haematolog*. 2015;169(5):647-660. DOI: <https://doi.org/10.1111/bjh.13372>
- Globocan 2018. Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. IARC. Lyon: International Agency for research on Cancer..
- Henderson TO, Parsons SK, Wroblewski KE, Chen L, Hong F, Smith SM, et al. Outcome in adolescents and young adults with Hodgkin's lymphoma treated on US cooperative group protocols: an adult intergroup (E2496) and Children's Oncology Group (COG AHOD0031) comparative analysis. *Cancer*. 2018;124(1):136-144. DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.30979>
- Hochberg J, Giulino-Roth L, Cairo MS. Linfoma. En: Kliegman RB, Stanton J, StGeme III, N Schor, Nelson. *Tratado de Pediatría*. 20a ed. España; Editorial Elsevier; 2016.
- Hutchinson RJ, Fryer CJ, Davis PC, Nachman J, Krailo MD, O'Brien RT, et al. MOOP or radiation in addition to ABVD in the treatment of pathological staged advanced Hodgkin's disease in children: results of the Childrens Cancer Group Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 1998; 16(3):897-906. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.1998.16.3.897>
- Kaldor JM, Day NE, Clarke EA, Van Leeuwen FE, Henry-Amar M, Fiorentino MV, et al. Leukemia following Hodgkin's disease. *N Engl J Med*. 2001;322(1):7-13. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199001043220102>
- Kelly KM, Sposto R, Hutchinson R, Massey V, McCarten K, Perkins S, et al. BEACOPP chemotherapy is a highly efective regimen in children and adolescents with high-risk Hodgkin's lymphoma: a report from the Chidren's Oncolog Group. *Blood*. 2011;117(9):2596-2603. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2010-05-285379>
- Kelly KM. Hodgkin lymphoma in children and adolescents: improving the therapeutic. *Blood*. 2015;126(22):2452-2458. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120307011>
- Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients whith Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol*. 1989;7(11):1630-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2809679/>
- Longchong Ramos M. Capítulo 16. Linfoma de Hodgkin, En: Colectivo de autores. *Pediatría. Diagnóstico y Tratamiento*. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 354-355. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/pediatria_diagnostico_tmo_3eraedicion/pediat_diagn_tratamiento_completo.pdf

- López A, Bosch F. Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En: Farreras Rozman. Medicina Interna. 18va ed. Londres: Editorial Elsevier; 2016.
- Marr KC, Connors JM, Savage KJ, Goddard KJ, Deyell RJ. ABVD chemotherapy with reduced radiation therapy rates in children, adolescents and young adults with all stage of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*. 2017;28(4):849-854. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx005>
- Mauz-Körholz C, Hasenclever D, Dörffel W, Ruschke K, Pelz T, Voigt A, et al. Procarbazine-free OEPA-COPDAC chemotherapy in boys and standard OPPO-COPP in girls have comparable effectiveness in pediatric Hodgkin's lymphoma: The GPH-HD-2002 stud. *J Clin Oncol*. 2010;28(23):3680-3686. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.9381>
- Metzger ML, Castellino SM, Hudson MM, Rai SN, Kaste SC, Krasin MJ, et al. Effect of race on the outcome of pediatric patients with Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1282-8. Disponible en: <https://acortar.link/lyo4yr>
- Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Cuadro 80 Incidencia de cáncer por todas las localizaciones según sexo y provincia. 2019. En: Anuario Estadístico de Salud 2020. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2021/08/Anuario-Estadistico-Espa%3b1ol-2020-Definitivo.pdf>
- Nacional. Linfoma. Diagnóstico, prevención y control. Bibliomed. 2017;24(7):[aprox. 12 p.]. Disponible en: <http://files.sld.cu/bmn/files/2017/07/bibliomed-julio-2017.pdf>
- Najera Castillo MF. Curso clínico, pronóstico y sobrevida de pacientes pediátricos con Linfoma Hodgkin en el Hospital para el niño del Instituto Materno Infantil del Estado de México de enero 2006 a diciembre 2011. [Tesis de especialidad en Pediatría]. Toluca, Estado de México: Universidad Autónoma, Facultad de Medicina; 2013. Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/bitstream/handle/20.500.11799/14002/396522.pdf?sequence=1>
- Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. En: Principles and practice of pediatric oncology. 8th ed. USA: Editorial Wolters Kuwers; 2011.
- Rénard-Loche C, Schell M, Claude L, Bertrand Y. Linfoma de Hodgkin del niño y del adolescente. *EMC - Pediatría*. 2014;49(4):-12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1245-1789\(14\)68965-4](https://doi.org/10.1016/S1245-1789(14)68965-4)
- Rudant J, Orsi L, Monnereau A, Patte C, Pacquement H, Landman-Parker J, et al. Childhood Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma and factors related to the immune system: the Escalé Study (SFCE). *Int J Cancer*. 2011;129(9):2236-47. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.25862>
- Swartz C, Chen L, McCarten K. (2017) Childhood Hodgkin International Prognostic Score (CHIPS) Predicts event-free survival in Hodgkin Lymphoma: a report from the Childrens Oncology Group. *Pediat Blood Cancer*. 2017;64(4): e26278. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26278>

Sierrasesumaga Ariznavarreta L Tratado de Oncología Pediátrica. España: Editorial Pearson Educación; 2006. p. 366-399).

Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the WHO classification of lymphoid neoplasm. Blood. 2016;127(20):2375–2390. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

Younes A, Hilden P, Coiffier B, Hagenbeek A, Salles G, Wilson W, et al. International Working Group consensus response evaluation criteria in Lymphoma (RECIL 2017). Ann Oncol. 2017;28(7):1436-1447. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx097>



Capítulo 2

Linfoma no Hodgkin

En Cuba los linfomas que se presentan en niños y adolescentes constituyen un grupo de neoplasias malignas heterogéneas, que ocupan el segundo lugar entre los cánceres que afectan la población infantil. Según los datos publicados en el Anuario Estadístico de Salud 2023, el linfoma no Hodgkin representó el 48 % de los linfomas con 22 casos nuevos, el 63 % en menores de 15 años y el 37 % entre 15 y 19 años. Estos tumores son muy raros en menores de 1 año de edad.

A diferencia de los linfomas no Hodgkin del adulto que, son predominantemente de localización ganglionar, fenotipo B, de moderado y bajo grado de malignidad y algunos de tipo folicular, los que se presentan en edades pediátricas tienen una localización primaria que predomina en abdomen, mediastino y anillo de Waldeyer; con un patrón histológico difuso, altamente maligno y muy agresivo. Los linfomas no Hodgkin se subdividen en fenotipo B y T, este último en menor proporción. Su expresión clínica más frecuente es la localización primaria en sitios extra ganglionares con extensión metastásica al sistema nervioso central y médula ósea. Predominan en pediatría los diagnósticos en estadios avanzados.

La supervivencia de los linfomas no Hodgkin (LNH) depende del subtipo histológico, del inmunofenotipo, del estadio clínico y de la presencia de factores de riesgo. Hasta la década de 1970 la supervivencia era muy baja, sin embargo, el desarrollo exponencial y progresivo de la quimioterapia en los últimos 20 años incrementó la posibilidad de lograr mejores resultados. Evidencia de estos, son los resultados publicados por

estudios multicéntricos realizados por grupos cooperativos de América y Europa, como el Children Cancer Group (CCG), Pediatric Oncology Group (POG), Berlin-Frankfur-Munster Group (BFM), Sociedad Francesa de Oncopediatría (SOFOP), entre otros.

El análisis de los resultados logrados por esos grupos motivó a introducir los avances obtenidos por el Grupo de la SFOP con el protocolo Lymphoma Malignant B type (LMB89) para los linfomas no Hodgkin (LNH) de estirpe B. Si este linfoma presenta células grandes anaplásicas, por su escaso número, aún no se ha definido una terapéutica óptima, aunque entre las más recomendadas se encuentran las del grupo Berlin Frankfurt Munster (BFM90). Para los linfomas linfoblásticos se mantienen los protocolos LLA/BFM utilizado en las leucemias.

Factores pronósticos

Con los tratamientos actuales, más del 80 % de los niños y adolescentes con linfoma no Hodgkin (LNH) sobreviven por lo menos 5 años. Algunos pacientes pueden tener un peor pronóstico, dependiendo del estadio clínico, la histología y la presencia de determinados factores relacionados con:

- El paciente:
 - Menores de 3 años y adolescentes.
 - Sexo masculino.
 - Polisintomáticos.
 - Presencia de anemia.
 - Desnutrición.
- El tumor:
 - Estadios III y IV.
 - Subtipo histológico linfoblástico.
 - Sitio de la enfermedad: mediastino y sistema nervioso central.
 - Enfermedad voluminosa: en tumores (mayores de 10 cm).
 - Más de 3 cadenas ganglionares tomadas.
 - Enfermedad extranodal.
 - Aumento de marcadores: eritrosedimentación, albúmina, isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH), beta 2 microglobulina.
 - Mutaciones de C-myc y p53 en los anaplásicos de células grandes.
- El tratamiento. La respuesta al tratamiento: es uno de los factores pronósticos más importantes. Los pacientes con respuesta lenta (requieren un mayor número de ciclos de quimioterapia para obtener una respuesta completa), cursan con un pronóstico más sombrío.

Clasificación celular del linfoma no Hodgkin infantil

Los linfomas no Hodgkin pediátricos son todos de alto grado de malignidad y los más frecuentes se clasifican en cuatro subtipos histológicos (aunque pueden presentarse otros subtipos, como puede observarse en la tabla 2.1):

- Linfoma de Burkitt.
- Linfoblástico de tipo T o B.
- Difuso de células grandes de tipo B (DLBCL).
- De células grandes anaplásicas, de fenotipo predominante T.

Tabla 2.1. Clasificación histológica de los linfomas no Hodgkin (LNH) de mayor frecuencia en pediatría

Variedades	Tipos	Por ciento
LNH de células B maduras	Linfoma de Burkitt (LB)	35-40 %
	Linfoma difuso de células grandes de tipo B (DLBCL)	15-20 %
	Linfoma mediastínico primario de células B	1-2 %
Linfoma folicular tipo pediátrico		Raro
Linfoma ganglionar de la zona marginal		Raro
LNH de células precursoras	Linfoma linfoblástico (LBL) de células T (LBL-T)	15-20 %
	Linfoma linfoblástico (LBL) de células B (LBL-B)	3-5 %
LNH de células T maduras	Linfoma de células grandes anaplásicas (ALCL)	15-20 %
Linfoma de células T periféricas (sin otro apellido)		Raro

Criterios de diagnóstico y tratamiento

Diagnóstico. El diagnóstico consiste en:

- Anamnesis.
- Examen físico minucioso.
- Peso, talla, superficie corporal (m²).
- Estado nutricional.
- Estado general según criterios de Lansky (para menor de 16 años) o Karnofsky (para mayor o igual de 16 años).

- Mensuraciones de la masa tumoral o ganglionar en sus tres diámetros perpendiculares: $V \text{ (mL)} = x \text{ (cm)} / y \text{ (cm)} / z \text{ (cm)} / 0,523$, por ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear.

Investigaciones pretratamiento

Estudios de laboratorio e imágenes. Entre estos estudios se encuentran:

- Hemograma completo y recuento de plaquetas.
- Eritrosedimentación.
- Coagulograma.
- Electroforesis de proteínas.
- Isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Ferritina, hierro sérico, cobre sérico (opcionales).
- Transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL).
- Urea, creatinina, ácido úrico.
- Proteínas totales y albúmina sérica.
- Parcial de orina y heces fecales.
- Glucemia.
- Antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs) y virus de la hepatitis C (VHC).
- Ultrasonido abdominal y de los sitios que lo requieran (cuello, testículo, partes blandas, entre otras).
- Ecocardiograma y electrocardiograma (EKG).
- Rayos X de tórax anteroposterior y lateral (AP y L).
- Escaneo óseo (gammagrafía ósea o survey óseo, si no hay disponibilidad de la primera).
- Tomografía axial computarizada (TAC) de cuello, tórax, abdomen y pelvis.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) (opcional).
- Tomografía por emisión de positrones-tomografía computarizada (PET/CT) (si está disponible, se emplea para clasificar según estadios clínicos, evaluación subsiguiente de la respuesta y el seguimiento). Este estudio aporta elementos de mayor especificidad para el estadiamiento inicial y para detectar enfermedad residual y recurrencias.

Estudios de anatomía patológica. Se pueden realizar los siguientes estudios:

- Estudio de médula ósea (biopsia y aspirado en dos sitios).

- Biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y biopsia quirúrgica (la exéresis ganglionar es mandatoria para el diagnóstico). Para ello puede ser necesario realizar laparotomía o toracoscopia.
- Estudios de inmunohistoquímica: CD10, CD 19, CD 20, CD 22, CD24.
- Estudio del líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Estudio del líquido ascítico o pleural, en caso de presencia de ascitis o derrame pleural respectivamente.

Diagnóstico de la localización abdominal. Presencia de dolor abdominal agudo debido a compresión intestinal por el tumor u oclusión por invaginación, lo cual constituye una urgencia quirúrgica. El signo más frecuente es la presencia de una masa tumoral voluminosa, que se acompaña de ascitis y marcada distensión abdominal, precedida en varias semanas o meses por un dolor recurrente que a veces se interpreta como un parasitismo intestinal. En esta situación se puede desencadenar un cuadro grave denominado síndrome de lisis tumoral, que es posible evitar y tratar con éxito, siempre que se realice una profilaxis precoz.

Diagnóstico de la localización mediastinal. Generalmente, el cuadro clínico se caracteriza por tos, disnea, ortopnea y la presencia de un dolor torácico que en ocasiones se interpreta como asma bronquial. Este cuadro suele ser progresivo hasta ocasionar un síndrome de compresión de la vena cava superior, cuadro clínico muy grave caracterizado por ingurgitación de los vasos del cuello, edema en esclavina, cianosis y circulación colateral. Ante la presencia de un derrame pleural se debe realizar citología del líquido pleural, y en la medida que las condiciones clínicas del paciente lo permitan, una biopsia quirúrgica para disponer de un buen estudio patológico (que incluya inmunofenotipaje).

Diagnóstico de la localización nasofaríngea y anillo de Waldeyer. Esta localización primaria incluye principalmente la nasofaringe y las amígdalas. Es frecuente que la primera manifestación observada por los familiares sea las adenopatías cervicales afectadas por el proceso linfomatoso. El linfoma no Hodgkin (LNH) de nasofaringe se expresa por obstrucción y secreción serohemática unilateral persistente. En su progresión invade las estructuras de la base del cráneo y la órbita, lo que ocasiona paresia de pares craneales y exoftalmos.

La toma primaria de amígdala se manifiesta por su aumento marcado y progresivo, indoloro, afebril, que puede llegar hasta más allá de la línea media y provocar dificultad respiratoria alta y estridor. Con frecuencia se produce retardo en el diagnóstico porque durante un tiempo largo el cuadro se interpreta y trata como

un proceso inflamatorio (adenoiditis y amigdalitis). En la sistemática diagnóstica se incluye el estudio radiológico de cráneo anteroposterior y lateral, la tomografía axial computarizada o la resonancia magnética nuclear, y el estudio de la base de cráneo en la localización nasofaríngea.

Diagnóstico de la infiltración de la médula ósea. Se busca la existencia de blastos:

- Linfoma no Hodgkin no linfoblástico: presencia de blastos, independiente del porcentaje de blastos.
- Linfoma no Hodgkin linfoblástico: presencia de blastos mayor o igual al 25 % del tejido medular.

Diagnóstico de infiltración del sistema nervioso central: se pueden realizar los siguientes estudios:

- Linfoma no Hodgkin no linfoblástico: presencia de blastos, independiente del número de células propias del líquido cefalorraquídeo.
- Linfoma no Hodgkin linfoblástico: mayor de 5 células/mm³ y presencia de blastos en el líquido cefalorraquídeo.
- Masa intracerebral: síndrome de hipertensión intracraneana, tomografía axial computarizada, resonancia magnética nuclear, electroencefalograma.
- Parálisis de nervios craneales: se realiza examen neurológico y estudios imagenológicos.
- Infiltración de la retina: se indica examen oftalmoscópico especializado.

Diagnóstico de infiltración testicular. En un paciente con diagnóstico de linfoma no Hodgkin (LNH), en el que se presenta una masa testicular indolora sin signos inflamatorios, no se requiere biopsia. Si la tumoración testicular se presenta como un signo aislado (sin síntoma de médula ósea ni otra manifestación segura de actividad del linfoma), se debe realizar biopsia por aspiración con aguja fina. La orquiectomía no es necesaria.

Diagnóstico de localización ganglionar. Las adenopatías pueden ser cervicales, submandibulares, inguinales, axilares, abdominales y supraclaviculares. Generalmente son mayor o igual de 1 a 2 cm, de consistencia duroelásticas, móviles o adheridas entre sí y a planos profundos, redondas u ovales, no dolorosas y de crecimiento progresivo; que no mejoran con antibioticoterapia. La localización, tamaño, forma y consistencia de las mismas se determinan mediante la palpación y los estudios de imágenes.

Diagnóstico de la localización cutánea. Esta localización es rara en niños y adolescentes y se caracteriza por ser una lesión pequeña, nodular o papular, única

o múltiple. Histológicamente son linfomas no Hodgkin anaplásicos de células grandes o linfoblásticos de células precursoras B. El diagnóstico se realiza por biopsia exéretica y estudio patológico por inmunohistoquímica.

Se han reportado casos raros de micosis fungoide y de lesiones eritematosas difusas abultadas, que pueden ocasionalmente evolucionar de forma agresiva y diseminarse. La mayor parte de los oncopediatras prefieren tratar estos casos con un régimen de leucemia linfoide aguda (LLA) y no de linfoma, porque durante la recidiva, han sido rescatados con el protocolo LLA-BFM.

Diagnóstico de la localización ósea. Si el escáner óseo es patológico, se debe realizar rayos X, tomografía axial computarizada o resonancia magnética nuclear. Si la lesión ósea es solitaria, es obligatoria la biopsia, excepto si existe el diagnóstico previo de linfoma no Hodgkin. Si la lesión es múltiple, se considera secundaria al linfoma primario.

Diagnóstico de localizaciones muy infrecuentes. Para definir la conducta terapéutica en las localizaciones epidural, paravertebral, tiroides, ovario y mama, es imprescindible realizar examen clínico, estudios de imágenes, biopsia por aspiración con aguja fina, biopsia quirúrgica, estudio patológico e inmunohistoquímico.

Clasificación en estadios de Murphy

A diferencia de los pacientes adultos con linfomas no Hodgkin, en los niños y adolescentes es más común encontrar la enfermedad con mayor grado de diseminación, sin seguir un orden o patrones predecibles. Por este motivo, los consensos pediátricos internacionales decidieron adoptar un sistema de estadiaje más acorde al escenario pediátrico. La clasificación clínica más difundida es la estadificación del St. Jude children's research hospital (estadificación de Murphy), surgida de la modificación de la clasificación de Ann Arbor y publicada en 1980. En el año 2015, el Sistema de estadificación internacional para el LNH pediátrico (IPNHLSS) realizó una revisión de la misma para incorporar algunas limitaciones del sistema original, incluyendo nuevas localizaciones como piel y hueso.

Sistema de estadificación internacional del LNH pediátrico. A continuación se explica cada estadio:

Estadio I: tumor único. Afectación ganglionar o nodal (N), o una localización extraganglionar (EN), afectación ósea (EN-B) o de piel (EN-S). Se excluyen las masas torácicas o abdominales.

Estadio II:

- Tumor único extranodal con afectación nodal regional.
- Dos tumores nodales, en el mismo lado del diafragma.
- Tumor gastrointestinal primario (generalmente en área iliocecal), puede tener afectación de ganglios mesentéricos, que sea completamente resecable.

Estadio III:

- Dos tumores extranodales (incluyendo EN-B o EN-S) puede estar por encima o por debajo del diafragma, y en las dos posiciones a la vez.
- Dos tumores nodales a ambos lados del diafragma.
- Cualquier tumor intratorácico (mediastino, hilio, timo, pulmón, pleura).
- Toda manifestación intrabdominal extensa no resecable.
- Cualquier tumor paraespinal o epidural, independientemente de la afectación de otros sitios.
- Lesión ósea única, con afectación concomitante de zona extranodal y nodal extraregional, o ambas.

Estadio IV: Cualquier hallazgo previo, con afectación inicial de médula ósea o sistema nervioso central, o ambos. Se considera compromiso de la médula ósea cuando hay más del 5 % de linfoblastos.

Nota: Más del 25 % de blastos en la médula ósea es considerado enfermedad leucémica. Cualquier célula tumoral identificada en el líquido cefalorraquídeo constituye enfermedad del sistema nervioso central.

Tratamiento

En la actualidad cada vez existen más ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de los diferentes esquemas terapéuticos. Según los principales grupos de pediatría que estudian los linfomas no Hodgkin, los mejores resultados se obtienen con los protocolos de quimioterapia que se muestran en la tabla 2.2 de acuerdo a los subtipos histológicos.

Tabla 2.2. Esquema de tratamiento según subtipo histológico

Subtipo histológico	Esquema
Linfoblástico	BFM-90/95
Burkitt	LMB-89/96
DCGB	LMB-89/96

Tabla 2.2. continuación

Subtipo histológico	Esquema
DCGB primario de mediastino	LMB-89/96 DA-EPOCH-R
Anaplásico de células grandes	APO ALCL

Leyenda: BFM: Berlín Frankfurt Munster, LMB: Lymphoma Malignant B type, ALCL: anaplastic-large-cell lymphoma.

Distribución por grupos de riesgo de pacientes con linfoma no Hodgkin pediátrico. En años recientes, se utiliza la estratificación según grupos de riesgo, propuesta por el grupo cooperativo Franco-Americano-Británico (FAB), basado en el protocolo francés LMB (Lymphoma Malignant B type), de referencia a nivel internacional para la armonización de los estudios clínicos en este escenario (es decir, aplicable en linfomas malignos de células B: linfoma de Burkitt y difuso de células grandes B). Una vez realizada la estratificación de los pacientes, se determina la selección del programa terapéutico a utilizar. La segunda propuesta de estratificación de riesgo es utilizada para el protocolo alemán BFM (Berlin-Frankfurt-Munster), aplicable a todas las variedades de linfomas.

En el el protocolo francés LMB-89 los pacientes se estratifican en tres grupos de riesgo:

Grupo A:

- Estadio I resecado totalmente.
- Estadio II abdominal.

Grupo B:

- Múltiples sitios extraabdominales.
- Estadio I, II, III, IV no resecados
- Sistema nervioso central libre de enfermedad, médula ósea menor de 25 % de blastos).

Grupo C: sistema nervioso central infiltrado por la enfermedad, médula ósea (mayor de 25 % de blastos) Se realizan estudios antes de cada tratamiento entre los que se encuentran:

- Hemograma completo y recuento de plaquetas.
- Eritrosedimentación.

- Perfil hepático y renal.
- Ultrasonido (US) y otros exámenes imagenológicos según necesidades.
- Electrocardiograma y ecocardiograma antes de las antraciclinas.
- Isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Otros según las necesidades.

Conducta terapéutica a seguir

El inicio del tratamiento debe realizarse con urgencia relativa dentro de la primera semana del ingreso, periodo en que la enfermedad debe ser clasificada según el inmunofenotipo, estadio clínico, cifra de isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH) y grupos de riesgo; parámetros que determinan la óptima selección terapéutica. El protocolo de tratamiento se muestra en la tabla 2.3

Tabla 2.3. Protocolo de tratamiento según grupos de riesgo esquema LMB-89

Gru-po	Pre-fase	Inducción		Consolidación		Mantenimiento			
A	-	COPAD1	COPAD2	-	-	-	-	-	-
B	COP	COPADM1	COPADM2	CYM1	CYM2	M1	-	-	-
C	COP	COPADM1	COPADM2	CYVE1	CYVE2	M1	M2	M3	M4

La tabla 2.4 resume la planificación de la quimioterapia según grupos de riesgo:

Tabla 2.4. Planificación de quimioterapia según grupos de riesgo

Régimen	Dosis/día	Vía de administración COP (prefase)	Días
Ciclofosfamida	300 mg/m ²	Intravenosa	1
Vincristina	1 mg/m ²		1
Prednisona	60 mg/m ²	Oral o previo intravenosa (en 2 subdosis)	1-7
Metotrexate/ hidrocortisona (más Citarabina en grupo C)	15 mg 30 mg	Intratecal	1
Inducción (COPADM1) iniciar 1 semana después del 1er día de la prefase			

Tabla 2.4. Continuación

Régimen	Dosis/día	Vía de administración	Días
Vincristina	2 mg/m ²	Intravenosa	1
Metotrexate	3 g/m ²	Intravenosa	1
Leucovorin	15 mg/m ² cada 6 h	Intravenosa	2, 3, 4
Adriamicina	60 mg/m ²	Intravenosa	2
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	Intravenosa	2, 3, 4
Prednisona	60 mg/m ²	Oral o intravenosa	1-6
Metotrexate	15 mg	Intratecal	2, 6
Hidrocortisona (más citarabina en grupo C)	30 mg		
Inducción (COPADM2) similar al 1, pero con dosis extra de vincristina día 6 y ciclofosfamida a 1 g/m²			
El COPAD del grupo A es similar al COPADM1 sin el metotrexate y la terapia intratecal.			
Dosis extra de vincristina día 6			
Consolidación (CYM1 y 2) Grupo B			
Metotrexate	3 g/m ²	Intravenosa	1
Leucovorin	15 mg/m ²	Intravenosa	2, 3, 4
Citarabina	100 mg/m ²	Infusión continua 24 h	2-6
Citarabina/ Hidrocortizona	30 mg/15 mg	Intratecal	6
Consolidación (CYVE 1 y 2) Grupo C Iniciar a los 21 días ciclo previo			
Citarabina	50 mg/m ²	Infusión continua 12 h	1-5 (8 am-8 pm)
Citarabina (altas dosis)	3 g/m ²	Intravenosa	2-5 (8 am-11 am)
Etopósido	100 mg/m ²	Intravenosa	2-5 (2 pm-4 pm)
Citarabina	50 mg/m ²	Infusión continua 12 h	1-5 (8 am-8 pm)
Mantenimiento (ciclos mensuales alternativos)			
M1 (entre 25 y 28 días después del inicio de la consolidación 2			
Vincristina	2 mg/m ²	Intravenosa	1
Metotrexate	3 g/m ² *	Intravenosa	1
Leucovorin	15 mg/m ²	Intravenosa	2, 3, 4

Tabla 2.4. Continuación

Régimen	Dosis/día	Vía de administración	Días
Prednisona	60 mg/m ²	Oral	1-5
Ciclofosfamida	500 mg/m ²	Intravenosa	2-3
Adriamicina	60 mg/m ²	Intravenosa	2
Metotrexate/ hidrocortisona (citarabina en grupo C)	Ajustado a la edad (tabla 2.7)	Intratecal (si metástasis en sistema nervioso central)	2 (al menos 6 h antes de citarabina)
M2 o m4 (inicia el día 28 del mantenimiento previo)			
Etopósido	150 mg/m ²	Intravenosa	1-3
Citarabina	50 mg/m ² (cada 12 h)	Intravenosa	1-5
M3 similar al m1 pero sin MTX ni tratamiento IT			

Criterios de respuesta terapéutica. Para la evaluación de respuesta terapéutica en linfomas se recomiendan los Criterios Cheson, revisados en 2014, que establecen los elementos a considerar para la evaluación según la técnica imagenológica utilizada tomografía por emisión de positrones–tomografía computarizada (PET/CT) o tomografía axial computarizada (TAC contrastada):

- Remisión completa (RC): la desaparición del 100 % de las lesiones en todos los sitios iniciales de la enfermedad, es decir, regreso al tamaño normal de los ganglios (de 15 mm o menos). Comprobada la ausencia de tejido residual extra ganglionar visible al examen clínico e imagenológico, incluido los resultados negativos de los exámenes de médula ósea y sistema nervioso central.
- Remisión parcial (RP): disminución de al menos el 50 % en la suma de los diámetros mayores de las adenopatías dominantes (máximo de seis localizaciones ganglionares o extra ganglionares medibles), sin aumento del tamaño del resto de los ganglios. No aparición de nuevas lesiones.
- Enfermedad en progresión (EP): aparición de nuevas lesiones mayores de 15 mm (en cualquier eje). Aumento de al menos el 50 % en la suma de los diámetros mayores de las adenopatías identificadas inicialmente (mayores de 10 mm de eje corto).
- Enfermedad estable (EE): ausencia de nuevas lesiones. Reducción o incremento del diámetro de lesiones identificadas inicialmente que no cumplen criterios para ser incluidas dentro del resto de las definiciones.

Seguimiento

Al finalizar el tratamiento. Realizar evaluación clínica integral con los exámenes utilizados en la sistemática diagnóstica inicial.

Posterior al tratamiento. Se realizan evaluaciones en diferentes etapas.

- Primer año, consulta mensual:
 - Examen físico detallado.
 - Perfil hepático, renal y hematológico.
 - Isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH).
 - Eritrosedimentación.
 - Ultrasonido (US) abdominal o de otro sitio necesario.
 - Rayos X de tórax anteroposterior y lateral (opcional).
 - Electrocardiograma y ecocardiograma. Los pacientes tratados con antraciclina deben ser evaluados por cardiología.
 - Tomografía axial computarizada (TAC contrastada) cada 3 meses, si hay masa residual o ante sospecha de recaída.
- Segundo y tercer año, consulta cada tres meses:
 - Repetir chequeo anterior.
 - Estudio de efectos tardíos.
- Cuarto año, consulta cada 6 meses. Repetir lo anterior.
- A partir del quinto año, consulta anual. Estudio de efectos tardíos.

Linfoma no Hodgkin linfoblástico de células T y B

Se recomienda el tratamiento según los protocolos utilizados para las leucemias, como los que se mencionan a continuación:

- Protocolo de tratamiento BMF por grupos de riesgo:
 - R1: estadio I con resección completa y estadio II abdominal.
 - R2: estadios I-II no resecado y estadio III con LDH menor de 500 U/L.
 - R3: estadio III resección parcial, estadio III más LDH entre 500 y 999 U/L.
 - R3: estadio IV con sistema nervioso central negativo y LDH menor de 1000 U/L.
 - R4: Resección parcial, estadio III o IV con LDH mayor o igual de 1000 U/L sistema nervioso central positivo.
- Protocolo de tratamiento LNH-BFM-95. Medicamentos que contiene: prednisona, dexametasona, vincristina, daunorrubicina, doxorubicina, L-asparaginasa, ciclofosfamida, citarabina, metotrexato, mercaptopurina-6, tioguanina-6 y

radioterapia al sistema nervioso central, solo en aquellos pacientes con lesiones en este sistema.

La tabla 2.5 resume la planificación de la quimioterapia según grupos de riesgo.

Tabla 2.5. Planificación de quimioterapia según grupos de riesgo

Grupo de riesgo		Definición	Quimioterapia
Grupo BFM	R2	Estadio I/II y estadio III no resecado con LDH <500 IU/L	Prefase más 4 ciclos de quimioterapia (4 h de infusión con metotrexato)
	R3	Estadio III con LDH 500-999 IU/L Estadio IV, LLA de células (>25 % blastocitos) y LDH <1000 IU/L No hay enfermedad del Sistema nervioso central	Prefase más 5 ciclos de quimioterapia (24 h de infusión con metotrexato)
	R4	Estadio III, IV, LLA de células B con LDH >1000 IU/L Cualquier enfermedad del sistema nervioso central	Prefase más 6 ciclos de quimioterapia (24 h de infusión con metotrexato)

Linfomas no Hodgkin de células grandes anaplásicas

Este tipo de linfoma constituye aproximadamente el 10 % de todos los subtipos histológicos que se presentan en niños y adolescentes, antiguamente se denominó histiocitosis maligna. Las localizaciones más frecuentes son piel y pulmón. Cuando el sitio primario se encuentra en mediastino, pulmón, hígado, bazo, otras vísceras y en algunos casos en piel, se consideran grupo de alto riesgo.

Los linfomas no Hodgkin de células grandes anaplásicas (ALCL) se clasifican en tres grupos de riesgo:

- Riesgo bajo (estadio I extirpado).
- Riesgo estándar.
- Riesgo alto.

Desde el punto de vista histológico las células se clasifican en tipo T, B o nula, por lo que se deben indicar con obligatoriedad dos anticuerpos B (CD 20 y CD 79A) y 2 anticuerpos T (CD3 y CD43 o CD45RO).

El manejo diagnóstico, terapéutico y el pronóstico dependen de la extensión de la enfermedad, el grupo de riesgo, el inmunofenotipo y la rapidez y profesionalidad del equipo multidisciplinario responsabilizado con la atención del paciente en el servicio de oncopediatria.

Los niños y adolescentes en estadio avanzado (III o IV) tienen una supervivencia sin enfermedad de aproximadamente 60 a 75 %. Aún no está claro cuál es la mejor estrategia a seguir para el tratamiento de estos pacientes, sin embargo, en estudios multinacionales se utilizan los que a continuación se describen:

Esquema APO: doxorubicina, prednisona y vincristina: Este esquema se puede administrar en régimen ambulatorio. La duración del tratamiento es de 52 semanas y la dosis acumulativa de doxorubicina es de 300 mg/m².

Esquema FRE-IGR-LACG99: dexametasona, ciclofosfamida, ifosfamida, etopósido, doxorubicina, metotrexato IV (grupo 3 g/m²), citarabina, prednisolona y vinblastina. Este régimen para ser administrado requiere de hospitalización. La duración total de tratamiento es de 5 meses y la dosis acumulativa de doxorubicina es de 150 mg/m².

Tratamiento

La premura del inicio del tratamiento está en dependencia de la severidad del cuadro clínico, aunque se recomienda comenzar de urgencia entre las 24 y 72 h del diagnóstico y en el transcurso de la primera semana.

Antes de iniciar el tratamiento, se deben clasificar los pacientes con linfoma de células gigantes anaplásicas, de acuerdo al estadio, el grupo de riesgo y los niveles séricos de isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH).

Grupos de riesgo:

- Riesgo bajo (RB): estadio I.
- Riesgo estándar (RS): no hay lesión de piel, mediastino, hígado, bazo, pulmón.
- Riesgo alto (RA): biopsia de piel positiva (con excepción de la piel subyacente), piel aislada y ganglios linfáticos positivos. Afectación del mediastino, hígado 5 cm positivo o nódulos hepáticos. Afectación del bazo, con aumento de volumen o presencia de nódulos. Afectación pulmonar (si la imagen radiológica es obvia, no hacer biopsia).

El plan terapéutico para estos grupos de riesgo se muestra en la tabla 2.6.

Tabla 2.6. Plan terapéutico para los LNH de células grandes anaplásicas, según grupos de riesgo

Tipo de riesgo	Plan terapéutico
Riesgo bajo. estadio I resecado	Prefase→ A1 → B1 → A2
Riesgo estándar	Prefase→ A1 → B1 → A2→ B2 → A3 → B3 → IT
Riesgo alto	Prefase→ BMV 1 → AMV 2 → BMV 2→ AMV 3 → BMV 3 → IT

Prefase. DEXAM + CFM + (MTX + ARA-C + PREDN IT). Cursos A (A1, A2, A3): riesgo estándar o riesgo alto. Comienza a partir del sexto día de tratamiento, si se cumplen los siguientes requisitos:

- Conteo absoluto de neutrófilos (CAN) mayor de 500 células/mm³.
 - Conteo de plaquetas mayor de 50 000 células/mm³.
 - Paciente clínicamente estable.
 - Presencia de fiebre por más de 3 días.
- Prefase. DEXAM + CFM + (MTX + ARA-C + PREDN IT). Cursos A (A1, A2, A3): riesgo estándar o riesgo alto. Comienza a partir del sexto día de tratamiento, si se cumplen los siguientes requisitos:
- Conteo absoluto de neutrófilos (CAN) mayor de 500 células/mm³.
 - Conteo de plaquetas mayor de 50 000 células/mm³.
 - Paciente clínicamente estable.
 - Presencia de fiebre por más de tres días.

El Berlin-Frankfur-Munster Group (BFM) recomienda 21 días de pausa entre los cursos.

- Dexametasona 5 mg/m² por día en una dosis oral al día, días 1 y 2, 10 mg/m² por día en dos subdosis oral por día. Días 3 al 5.
- Ciclofosfamida. 200 mg/m² en infusión intravenosa por 60 min, día 1 y 2.
- Neuroprofilaxis (intratecal) día 1.

El plan terapéutico para los grupos de edad se muestra en la tabla 2.7.

Tabla 2.7. Quimioterapia intratecal por edad

Edad	Metotrexate	Citarabina	Hidrocortizona
Menor de 1 año	6 mg	16 mg	4 mg
1 a 2 años	8 mg	20 mg	6 mg
3 a 8 años	10 mg	26 mg	8 mg
9 o más años	12 mg	30 mg	10 mg

La conducta a seguir es la siguiente:

- Evaluar la respuesta del paciente al quinto día en relación con la clínica, Rayos X y ultrasonido.
- Curso (A1, B1, A2) riesgo bajo: estadio I, resecao completo (solo 10 semanas de tratamiento).
- Los cursos A y B se describen a continuación. En los casos de LNH de piel y hueso con riesgo bajo se prefiere, después de la cirugía, no tratar con quimioterapia ni radioterapia, y mantener solo con observación a largo plazo.
- Curso A (A1, A2, A3) riesgo estandar o alto: 3 cursos, uno cada 3 semanas.

Recomendaciones para todos los cursos A. Todos los cursos tienen prefase citorreductora. El primer curso debe comenzar el sexto día del tratamiento y los siguientes, cada tres semanas. El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe ser mayor de 500 células/mm³ y las plaquetas de 50 000 células/mm³. El paciente debe mantenerse clínicamente bien y sin fiebre durante tres días seguidos, antes de iniciar el tratamiento (tabla 2.8).

Tabla 2.8. Esquema de tratamiento curso A

Fármaco	Dosis	Días
Dexametasona	10 mg/m ² por día dividida en 2 subdosis	1 al 5
Metotrexate (mtx)	1 gr/m ² , infusión intravenosa 24 h	1
Ácido folínico	15 mg/m ² , iv a las 42, 48 y 54 h	
Ifosfamida (IFO)	800 mg/m ² , intravenosa en infusión de 1 h antes del metotrexate (MTX)	1 al 5
MESNA	330 mg/m ² , intravenosa directo a las 0, 4 y 8 h después de la ifosfamida (IFO)	

Tabla 2.8. Continuación

Fármaco	Dosis	Días
Citarabina	150 mg/m ² , en infusión iv en 1 h cada 12 h Dosis total diaria 300 mg	4 y 5
Etopósido	100 mg/m ² en infusión de 2 h después de la infusión de la citarabina	
Neuroprofilaxis	IT 2 h después de comenzar el metotrexate (MTX) intravenoso, según la tabla por edad	

Recomendaciones para todos los cursos B (B1, B2, B3) riesgo standard y alto: tres cursos, uno cada tres semanas. Todos los cursos tienen prefase citorreductora. El primer curso debe comenzar el sexto día del tratamiento y los siguientes, cada tres semanas. El conteo absoluto de neutrófilos (CAN) debe ser mayor de 500 células/mm³ y las plaquetas de 50 000 células/mm³. El paciente debe mantenerse clínicamente bien y sin fiebre durante tres días seguidos, antes de iniciar el tratamiento (tabla 2.9).

Tabla 2.9. Esquema de tratamiento curso B

Fármaco	Dosis	Días
Dexametasona	10 mg/m ² por día dividida en 2 subdosis	1 al 5
Metotrexate (MTX)	1 gr/m ² /infusión intravenosa por 24 h	1
Ácido folínico	15 mg/m ² intravenosa a las 24, 42, 48 y 54 h	
Ciclofosfamida	200 mg/m ² intravenosa infusión de 1 h	1 al 5
Adriamicina	25 mg/m ² intravenosa infusión en 1 h	4 y 5
Neuroprofilaxis	IT 2 h después de comenzar el metotrexate (MTX) intravenosa, según la tabla por edad	

Curso AV (AV2, AV3), solo riesgo alto: 2 cursos, uno cada 3 semanas (tabla 2.10).

Tabla 2.10. Esquema de tratamiento curso AV

Fármaco	Dosis	Días
Dexametasona	10 mg/m ² por día dividida en 2 subdosis	
Metotrexate (MTX)	1 g/m ² infusión intravenoso 24 h	1

Tabla 2.10. Continuación

Fármaco	Dosis	Días
Ácido folínico	15 mg/m ² intravenoso a las 42, 48 y 54 h	
Vinblastina	6 mg/m ² , intravenoso/ <i>push</i> (10 mg/dosis máxima)	
Ifosfamida	800 mg/m ² , infusión de 1 h, antes del metotrexate (MTX)	1
MESNA + hidratación	330 mg/m ² intravenoso directo a las 0, 4 y 8 h después de la IFO	
Citarabina	150 mg/m ² en infusión intravenosa en 1 h cada 12 h	4 y 5
Etopósido	100 mg/m ² en 2 h de infusión	4 y 5
Neuroprofilaxis triple	IT 2 h después de comenzar el metotrexate (MTX) intravenoso, según la tabla por edad	

Curso BV (BV1, BV2, BV3), solo riesgo alto: 3 cursos, uno cada 3 semanas (tabla 2.11).

Tabla 2.11. Esquema de tratamiento curso BV

Fármaco	Dosis	Días
Dexametasona	10 mg/m ² por día subdivida en 2 subdosis	
Metotrexate (MTX)	1 g/m ² infusión intravenosa por 24 h	1
Ácido folínico	15 mg/m ² intravenosa a las 42, 48 y 54 h	
Vinblastina	6 mg/m ² intravenosa/ <i>push</i> (10 mg/dosis máxima)	
Ciclofosfamida	200 mg/m ² intravenosa en infusión de 1 h. El día 1 administrarla 1 h antes de comenzar el metotrexate (MTX)	1 al 5
Doxorubicina	25 mg/m ² intravenosa infusión en 1 h	4 y 5
Neuroprofilaxis triple	IT 2 h después de comenzar el metotrexate (MTX) intravenosa, según la tabla por edad	

Curso AMV (AMV1, AMV2, AMV3), solo alto riesgo: 3 cursos, uno cada 3 semanas. La tabla 12.2 muestra el esquema a seguir.

Tabla 2.12. Esquema de tratamiento curso AMV

Fármaco	Dosis	Días
Dexametasona	10 mg/m ² por día, vía oral o intravenosa subdivida en 2 subdosis	1 al 5
Metotrexate (MTX)	3 g/m ² infusión intravenosa 3 h	1
Ácido folínico	15 mg/m ² , 12 dosis	
Vinblastina	6 mg/m ² intravenosa directo. (10 mg/dosis máxima)	1
Ifosfamida (IFO)	800 mg/m ² infusión de 1 h, antes del metotrexate	1
MESNA	330 mg/m ² intravenosa directo a las 0, 4 y 8 h después de la IFO	1
Citarabina	150 mg/m ² en infusión intravenosa de 1 h cada 12 h	4 y 5
Etopósido	100 mg/m ² en infusión de 2 h	4 y 5

Tratamiento del linfoma no Hodgkin infantil recidivante

Los resultados del tratamiento dependen del subtipo histológico, tanto en niños como en adolescentes. Se pueden usar regímenes de poliquimioterapia con dosis intensiva, seguido de trasplante de médula ósea (autólogo o alogénico).

En caso de no ser posible el trasplante, usar en combinación con el rituximab (anti-CD 20) en los linfomas no Hodgkin de estirpe B o no. La radioterapia puede ser una alternativa para aquellos pacientes que no obtuvieron respuesta completa con la quimioterapia. Todos los casos con linfoma primario resistente o recidivante, deben ser incluidos en un ensayo clínico.

Los esquemas de tratamiento utilizados son:

- DECAL: dexametasona, etopósido, cisplatino, citarabina y L-asparaginasa.
- ICE: ifosfamida, carboplatino y etopósido, más rituximab (para el linfoma de células B CD-20 positivo).
- Trasplante de médula ósea (TMO) alogénico o autólogo.
- Vinblastina (linfoma de células gigantes anaplásicas).

El trasplante autólogo de células hematopoyéticas está indicado en los anaplásicos, difuso de células grandes B y Burkitt después, de una recaída sensible a la quimioterapia, como consolidación posterior a la quimioterapia de segunda línea. El trasplante alogénico solo se reserva como salvamento en recaídas

La decisión terapéutica de realizar un trasplante en los niños con linfoma no Hodgkin de alto riesgo se debe realizar por consenso médico multidisciplinario, en el que se evalúa la relación riesgo beneficio con respecto a la efectividad terapéutica de este proceder, contra las toxicidades severas esperadas a largo plazo.

Bibliografía

- Alexander S, Kraeka JM, Weitzman S, Lowe E, Smith L, Lynch JC, et al. Advanced stage anaplastic large cell Lymphoma in children and adolescents: results of ANHL 0131, a randomized phase III trial of APO versus a modified regimen with vinblastine: a report from the Children's Oncolog Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(12): 2236-2242. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.25187>
- Brugières L, Le Deley MC, Rosolen A, Williams D, Horibe K, Wrobel G, et al. Impact of the methotrexate administration dose on the need or intratecal treatment in children and adolescents with anaplastic large-cell lymphoma: results of a randomized trial on the EICNHL Group. *Clin Oncol*. 2009;27(6):897-903. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.1487>
- Cheng G, Servaes S, Zhuang H. Value of (18) F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography / computed tomography scan versus diagnostic contrast computed tomography in initial staging of pediatric patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(4):737-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22957898/>
- Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendation for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol*. 2014;32(27):3059-3068. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.8800>
- Cheson BD. The International Harmonization Project for response criteria in lymphoma clinical trials. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2007;21(5):841-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2007.06.011>
- Gerrard M, Cairo MS, Weston C, Auperin A, Pinkerton R, Lambilliotte A, et al. Excellent survival following two courses of COPAD chemotherapy in children and adolescents with resected localized B-cell non-Hodgkin's lymphoma: results of the FAB/LMB 96 international study. *Br J Haematol*. 2008;141(6):840-7. DOI : <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.2008.07144.x>

- Goldman S, Smith L, Anderson JR, Perkins S, Harrison L, Geyer MB, et al. Rituximab and FAB/LMB 96 chemotherapy in children with Stage III/IV B-cell non-Hodgkin lymphoma: a Children's Oncology Group report. *Leukemia*. 2013;7(5):1174-7. Disponibilidad en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4539148/>
- Hochberg J, Giulino-Roth L, Cairo MS. Linfoma. En: R. Kliegman, B. Stanton, J. StGeme III, N. Schor, Nelson. *Tratado de pediatría*. 20a ed. España: Editorial Elsevier; 2016.
- Lanzkowsky P. Hodgkin Lymphoma and Non-Hodgkin Lymphoma. En Debra L. Friedman (Ed). *Manual of pediatric hematology and oncology*. 5th ed. España: Editorial Elsevier; 2011. p 599-646.
- Le Deley MC, Rosolen A, Williams DM, Horibe K, Wrobel G, Attarbaschi A, et al. Vinblastine in children and adolescents with high-risk anaplastic large-cell lymphoma: results of the randomized ACLC 99-vinblastine trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:3987- 3993. Disponible en: <https://acortar.link/OCGiKb>
- Leoncini L, Raphael M, Stein H, et al. Burkitt lymphoma. En: S. Swerdlow, E. Campo, N. Harris (eds). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. International Agency for Research on Cancer (ed); 2017. p. 330-4.
- López A, Bosch F. Linfomas y otras enfermedades ganglionares. En: C. Rozman, F. Cardellach. Farreras Rozman. *Medicina Interna*. 18 ed. España: Editorial Elsevier; 2016.
- Miles RR, Cairo MS, Satwani P, et al. Immunophenotypic identification of possible therapeutic targets in pediatric non-Hodgkin lymphomas: a Children's Oncology Group report. *Br J Haematol*. 2007;138(4):506-12. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2141.2007.06689.x>
- Ministerio de Salud Pública. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. *Anuario Estadístico de Salud 2020*. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
- Patte C, Auperin A, Gerrard M, Michon J, Pinkerton R, Spoto R, et al. Results of the randomized international FAB/LMB96 trial for intermediate risk B-cell non-Hodgkin lymphoma in children and adolescents: it is possible to reduce treatment for the early responding patients. *Blood*. 2007;109(7):2773-80. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-036673>
- Pizzo P, Poplack D. Hodgkin Lymphoma and Malignant Non-Hodgkin Lymphomas in children. En T. Ross, K. Kamdar (Ed): *Principles and practice of pediatric oncology*. 18 ed. Editorial Wolters Kluwer. 2011. p.1638-1674.
- Sierrasesumaga Ariznavarreta L *Tratado de Oncología Pediátrica*. España: Editorial Pearson Educación; 2006
- Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasm. *Blood*. 2016;127(20): 2375-2390. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>
- Woessmann W, Seidemann K, Mann G, et al. The impact of the methotrexate administration schedule and dose in the treatment of children and adolescents with B-cell neoplasms: a

report of the BFM Group Study NHL-BFM95. *Blood*. 2005;105(3):948-58. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2004-03-0973>

Wrobel G, Mauguen A, Rosolen A, Reiter A, Williams D, Horibe K, et al. Safety assessment of intensive induction therapy in childhood anaplastic large cell lymphoma: report of the ALCL 99 randomized trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56(7):1071-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/pbc.22940>

Yanik EL, Smith JM, Shiels MS, Clarke CA, Lynch CF, Kahn AR, et al. Cancer Risk After Pediatric Solid Organ Transplantation. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163893. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3893>



Capítulo 3

Retinoblastoma

El retinoblastoma (RTB) es el tumor maligno más frecuente de la retina. Se conoce que causa el 5 % de las cegueras infantiles y representa el 3 % de los cánceres infantiles en los menores de 15 años. Ocupa el quinto lugar entre las diez primeras localizaciones de cáncer infantil en el menor de 5 años, dos tercios de todos los casos con este diagnóstico se determinan antes de los 2 años. En Cuba desde el punto de vista epidemiológico se reporta una incidencia de 1/27 000 nacidos vivos, afecta de forma general a ambos sexos, y no tiene predilección por el color de la piel. Cada año se diagnostican entre 5 y 10 % de casos nuevos, con una tasa cruda de 0,20, lo que representa el 0,04 % del total de casos de cáncer.

Etiopatogenia

Desde el punto de vista etiopatogénico es una de las neoplasias malignas más ampliamente estudiada. Los estudios de Knudson y posteriormente de Comings revelaron su origen genético (gen Rb1). Por lo general los casos hereditarios entre 25 y 30 % son bilaterales con patrón de herencia autosómica dominante de alta penetrancia, y tienen antecedentes patológicos familiares de la enfermedad. El diagnóstico suele realizarse a edades más tempranas que en los esporádicos (70 y 75 %). Biológicamente el tumor tiene fases de maduración que son la expresión más común de la regresión espontánea. Según la fisiopatología de su desarrollo, tiene dos formas clínicas: las regresiones con o sin *Ptisis bulbi*.

La lesión tumoral de la retina presenta varias vías de diseminación:

- Por contigüidad al nervio óptico, invade el sistema nervioso central.
- Por continuidad invade las estructuras del globo ocular, la órbita y otras estructuras adyacentes.
- Por vía linfática invade los ganglios preauriculares, submandibulares y cervicales.
- Por vía hematógena se disemina a la médula ósea, hígado, huesos y otros.

La consejería genética, aunque no siempre es específica, debe formar parte de la terapia del paciente con retinoblastoma (unilateral o bilateral). A pesar de no tener disponible la tecnología necesaria para la realización de análisis genéticos profundos (detección de mutagenicidad embrionaria que causa mosaiquismo genético de gametos, o mosaiquismo genético somático), es importante la valoración de las familias en dichas consultas, con el objetivo de contribuir al asesoramiento a partir de un historial genético lo más completo posible.

En Cuba, el retinoblastoma (RTB) tiene buena respuesta a la terapéutica empleada, con más de un 92 % de supervivencia a 20 años. En nuestros días la cirugía continúa siendo un arma terapéutica fundamental en el control de la enfermedad, cada vez es mayor el número de ojos salvados con la aplicación de terapias que combinan las diversas modalidades terapéuticas, pues es una lesión que ha mostrado altos niveles de sensibilidad a la quimioterapia y radioterapia, así como a tratamientos locales que reducen los eventos adversos relacionados con la terapéutica oncoespecífica.

Clasificación histológica

Desde el punto de vista histopatológico, el retinoblastoma pertenece al grupo de tumores neuroectodérmicos primitivos. Es un tumor de gran densidad celular formado por células redondas, pequeñas, indiferenciadas, con un núcleo hipercromático, escaso citoplasma con áreas de necrosis y calcificación dispersa. Es característica la presencia de Rosetas de Flexner – Wintersteiner. Mediante técnicas inmunohistoquímicas las células del retinoblastoma marcan positivamente a la

enolasa neuroespecífica (ENS), a acetil-colinesterasa y a la colín-acetiltransferasa, lo cual reafirma la diferenciación neuronal del tejido. También está demostrada la positividad al anticuerpo GFAP (proteína ácida de fibras gliales) y en ocasiones y a la proteína S-100 (marcador tumoral).

Según el grado de diferenciación pueden clasificarse:

- Bien diferenciado.
- Moderadamente diferenciado.
- Pobrementemente diferenciado.
- Indiferenciado.

Esta clasificación tiene valor para la decisión terapéutica posterior a la enucleación. Los tumores pobrementemente diferenciados e indiferenciados poseen un riesgo mayor de diseminación extraocular y metástasis, mientras que los clasificados como bien y moderadamente diferenciados se les atribuye un mejor pronóstico.

Programas de vigilancia. En Cuba, a los niños con antecedentes familiares de este tumor se les realiza evaluación y seguimiento oftalmológico desde el nacimiento, para la detección precoz de la enfermedad. Al resto de los lactantes se les realiza la pesquisa en la consulta de Oftalmología del área de salud, entre los 6 meses y el año de edad.

Manifestaciones clínicas. Entre ellas pueden señalarse:

- Leucocoria: En ocasiones es detectada a través de fotografías con flash, generalmente la madre se percata de este reflejo blanquecino pupilar. Es el signo más frecuente de retinoblastoma.
- Estrabismo: Es el segundo signo de presentación más frecuente, se relaciona con compromiso macular.
- Otros síntomas: dolor ocular, enrojecimiento conjuntival, celulitis orbitaria, exoftalmo, proptosis.

En casos avanzados se pueden presentar signos y síntomas relacionados con los sitios de metástasis más frecuentes (sistema nervioso central, hueso, médula ósea e hígado).

Sistemática diagnóstica

Historia de la enfermedad actual y antecedentes. Los antecedentes patológicos personales y familiares, la edad del paciente y el tiempo de evolución del tumor son elementos esenciales para orientar el diagnóstico, definir la conducta a seguir y el seguimiento requerido para estos pacientes.

Examen ocular. Será realizado por oftalmólogos con experiencia en la atención a pacientes con tumores de retina, para lo cual utilizará o no anestesia, previa dilatación pupilar. El diagnóstico se basa en la presencia de hallazgos clínicos patognomónicos de la enfermedad, como la masa intraocular retiniana blanquecina y opaca (en número y tamaño variable). Es importante la determinación de la localización, presencia de líquido subretinal, desprendimiento de retina o la existencia de siembras vítreas, entre otros, que son fundamentales para el espaciamiento clínico. Este examen se realiza mediante biomicroscopia del segmento anterior con lámpara de hendidura portátil, y la oftalmoscopia binocular indirecta bajo máxima midriasis. Otros estudios oculares que complementan el diagnóstico en caso de estar disponibles, son el ultrasonido ocular y la retinografía.

Estudios complementarios y de extensión:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación.
- Coagulograma completo.
- Isoenzimas de lactato deshidrogenasa (LDH).
- Ionograma: calcio, fósforo, magnesio.
- Transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL).
- Urea, creatinina, uratos.
- Filtrado glomerular.
- Glucemia.
- Antígeno de superficie de la hepatitis B (AgSHB) y virus de la hepatitis C (VHC).
- Parcial de orina.
- Aspirado y biopsia de médula ósea (para retinoblastoma bilateral).
- Citología de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Rayos X de tórax anteroposterior y lateral.
- Ultrasonido abdominal
- Resonancia magnética nuclear contrastada con gadolinio (órbitas y cráneo), en su defecto tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y órbitas.
- Survey óseo.
- Gammagrafía ósea (opcional).

No se recomienda la biopsia por aspiración con aguja fina en el globo ocular, ya que puede provocar siembras tumorales en todo el trayecto de la aguja.

Clasificación clínica. En el campo internacional se proponen varios sistemas de clasificación por estadios del retinoblastoma, y en particular para la definición de la conducta a seguir, para lo cual se han establecido dos grandes grupos:

- Retinoblastoma intraocular (extensión limitada a estructuras intraoculares).
- Retinoblastoma extraocular (extensión extraocular a través del nervio óptico, directamente a tejidos orbitarios vecinos o a sitios distantes).

La clasificación del TNM (tumor, nódulo, metástasis) clínica y posoperatoria en su octava edición, actualizada y publicada en el 2017 por la AJCC (American Joint Committee on Cancer), reconoce las categorías del rasgo heredable (H) en función de la predisposición genética. En Cuba es importante su conocimiento para el correcto llenado del reporte de cáncer.

La clasificación anatomoclínica y sistema TNM incluye a su vez varias clasificaciones:

a) Clasificación clínica:

- cTx: se desconoce evidencia de tumor intraocular.
- cT0: no evidencia de tumor intraocular.
- cT1: tumor (es) intraretinianos con fluido subretinal menor o igual que 5 mm desde la base de cualquier tumor:
 - cT1a: tumores menores o iguales a 3 mm a más de 1,5 mm del disco óptico y la fóvea.
 - cT1b: tumores mayores de 3 mm o a menos de 1,5 mm del disco óptico y la fóvea.
- cT2: tumor (es) intraoculares separados de la retina, siembras vítreas o siembras subretinales:
 - cT2a: fluido subretinal mayor de 5 mm desde la base de cualquier tumor.
 - cT2b: tumores con siembras vítreas o siembras subretinales, o ambas.
- cT3: tumores intraoculares avanzado:
 - cT3a: *Ptisis bulbi* o pre- *Ptisis bulbi*.
 - cT3b: tumor que invade la pars plana, cuerpo ciliar, lentes, zónulas, iris o cámara anterior.
 - cT3c: incremento de presión intraocular con neovascularización o bulftalmos o ambos.
 - cT3d: hifema con o sin hemorragia vítrea masiva.
 - cT3e: celulitis orbitaria aséptica.

- cT4: tumor con invasión extraocular involucrando órbita e incluyendo nervio óptico:
 - cT4a: evidencia radiológica de extensión tumoral a nervio óptico retrobulbar, o su engrosamiento o extensión a tejidos orbitarios.
 - cT4b: extensión tumoral extraocular clínica evidente con proptosis con o sin masa orbitaria.
 - Ganglios regionales (cN):
 - cNx: no puede definirse.
 - cN0: no ganglios regionales involucrados.
 - cN1: evidencia de extensión a ganglios preauriculares, submandibulares y cervicales.
 - Metástasis a distancia (M):
 - cM0: no signos o síntomas de metástasis intracraneal o a distancia.
 - cM1: metástasis a distancia sin confirmación histológica.(cM1a, extensión a sitios distantes detectados clínicamente o por imágenes; cM1b, extensión a sistema nervioso central detectado por imágenes no incluye el retinoblastoma trilateral).
- b) Clasificación patológica (p TNM):
- pTx: se desconoce evidencia de tumor intraocular.
 - pT0: no evidencia de tumor intraocular.
 - pT1: tumores intraoculares sin invasión local, invasión mínima coroidal, o extensión pre- o intralaminar de la cabeza del nervio óptico.
 - pT2: tumores intraoculares con invasión local:
 - pT2a: invasión concomitante mínima coroidal o extensión pre- o intralaminar de la cabeza del nervio óptico.
 - pT2b: invasión del estroma del iris con o sin red trabecular y canal de Schlemm o no.
 - pT3: tumores intraoculares con invasión local significativa:
 - pT3a: invasión coroidal masiva (mayor de 3 mm de diámetro o múltiples focos de invasión mínima que en su conjunto sean mayores de 3 mm o cualquier engrosamiento masivo coroidal).
 - pT3b: invasión retrolaminar de la cabeza del nervio óptico sin involucrar la porción final de nervio óptico seccionado.
 - pT3c: cualquier engrosamiento parcial de la esclera dentro de los dos tercios interiores.

- pT3d: engrosamiento escleral del tercio exterior o invasión (intra o alrededor) de los canales emisarios, o ambos.
- pT4: evidencia de extensión extraocular, tumor en porción final del nervio óptico seccionado, o en el espacio meníngeo circundante al nervio óptico, invasión masiva de la esclera con extensión a episclera, tejido adiposo adyacente, músculo, hueso, conjuntiva, párpados.
- Ganglios regionales (pN):
 - pNx: no puede definirse.
 - pN0: no ganglios regionales involucrados.
 - pN1: extensión a ganglios linfáticos regionales.
- Metástasis a distancia (M):
 - pM1: metástasis a distancia con confirmación histológica.
 - pM1a: evidencia patológica de extensión a sitios distantes.
 - pM1b: evidencia patológica de tumor en líquido cefalorraquídeo o parénquima del sistema nervioso central.
- Definición del rasgo heredable (H):
 - HX: desconocido o insuficiente evidencia de la mutación del gen RB1.
 - H0: alelos del gen RB1 normales en exámenes de sangre de alta sensibilidad demostrada.
 - H1: retinoblastoma bilateral o trilateral (tumor embrionario intracraneal de la línea media), historia familiar de retinoblastoma, o definición molecular de la mutación del gen RB1.

Estadios clínicos:

- Estadio I: cT1, cT2, cT3, cN0, cM0.
- Estadio II: cT4a, cN0, cM0.
- Estadio III: cT4b, cN0, cM0, así como cualquier cT, cN1, cM0.
- Estadio IV: cualquier cT, con cualquier cN, con cM1.

Estadios patológicos:

- Estadio I: pT1, pT2, pT3, pN0, pM0.
- Estadio II: pT4, pN0, pM0.
- Estadio III: cualquier pT, pN1, pM0.
- Estadio IV: cualquier pT, con cualquier pN, con pM1.

En 2006 un grupo internacional integrado por oncólogos y oftalmólogos pediatras, creó un nuevo sistema de clasificación, más sencillo, conocido como International Retinoblastoma Staging System (IRSS), el más utilizado por los oncopediatras en el ámbito clínico.

Este sistema (ya citado antes) responde a la siguiente clasificación:

- Estadio 0: ojo sin enuclear y sin diseminación de la enfermedad (tumor intraocular solamente).
- Estadio I: tumor completamente removido por enucleación (confirmado por análisis histológico).
- Estadio II: ojo enucleado. Tumor orbitario residual microscópico.
- Estadio III: enfermedad regional manifiesta:
 - Extensión orbitaria manifiesta.
 - Extensión a ganglios linfáticos cervicales o periauriculares.
- Estadio IV: enfermedad metastásica:
 - Metástasis hematógena sin afectación del sistema nervioso central: lesión simple o lesiones múltiples.
 - Diseminación al sistema nervioso central (con o sin cualquier otro sitio de enfermedad regional o metastásica): lesión prequiasmática, masa en el sistema nervioso central, y enfermedad leptomeníngea en el líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los oftalmólogos pediatras utilizan otros sistemas de agrupamiento para evaluar la extensión intraocular de estos tumores, entre ellos, la clasificación internacional de retinoblastoma intraocular (útil para pronosticar el rescate ocular y la determinación de la conducta terapéutica inicial), y la clasificación de Reese-Ellsworth. En estudios realizados con el uso de esta clasificación, se han podido pronosticar los pacientes de riesgo alto (grupos D y E) para el inicio oportuno de la quimioterapia sistémica, a fin de lograr éxitos en el tratamiento.

La tabla 3.1 muestra el esquema para clasificar los retinoblastomas.

Tabla 3.1. Clasificación internacional por grupos de retinoblastoma intraocular (IIRC)

Grupo	Subgrupo	Referencia rápida	Aspectos específicos
A	A	Tumor pequeño	Retinoblastoma ≤ 3 mm de diámetro* confinados a la retina y alejados de estructuras importantes del ojo
B	B	Tumor de mayor tamaño o cerca de estructuras importantes	Retinoblastoma > 3 mm de diámetro* o con localización cercana a la mácula (≤ 3 mm, foveola) Localización yuxtapapilar ($\leq 1,5$ mm del disco óptico), Fluido retinal claro (≤ 3 mm del margen)

Tabla 3.1. Continuación

Grupo	Subgrupo	Referencia rápida	Aspectos específicos
C	C1	Siembras focales	Retinoblastoma con siembras subretinales ≤ 3 mm del retinoblastoma
	C2		Siembras vítreas ≤ 3 mm del retinoblastoma.
	C3		Ambas siembras (subretinales y vítreas) ≤ 3 mm del retinoblastoma
D	D1	Siembras diseminadas	Retinoblastoma con siembras subretinales > 3 mm del retinoblastoma
	D2		Siembras vítreas > 3 mm del retinoblastoma
	D3		Ambas siembras (subretinales y vítreas) > 3 mm del retinoblastoma
E		Retinoblastoma extenso	Retinoblastoma muy grande que ocupa más del 50 % del globo ocular, o glaucoma neovascular Opacidad media por hemorragia en la cámara anterior, vítreo, o espacio subretinal Invasión poslaminar del nervio óptico, coroides (> 2 mm), esclera, órbita, cámara anterior

*Referido a 3 mm de dimensión basal o grosor

Clasificación de Reese–Ellsworth (R-E)

Esta clasificación todavía se usa en Cuba por los oftalmólogos, sin embargo, en algunos estudios internacionales muestra limitaciones. Por ejemplo, en el Grupo V-B solo aparecen las siembras vítreas y no se mencionan las siembras subretinales, la gradación de severidad tiene en cuenta el tamaño del tumor (esto no ocurre en la clasificación internacional), y se clasifican de mayor intensidad las lesiones localizadas en la retina anterior al ecuador (Grupo III A). Todo ello se explica por el año en que surgió esta clasificación (1959), donde los métodos de examen y los tratamientos disponibles eran limitados. Estos grupos son:

- Grupo I: muy favorable (se refiere a la probabilidad de salvar el globo y no al pronóstico sistémico):
 - A. Tumor solitario, menor de 4 diámetros del disco (DD) y ubicados en el ecuador o detrás.

- B. Tumores múltiples, de iguales características.
- Grupo II: favorable:
 - A. Tumor solitario, cuyo tamaño oscila entre 4-10 DD ubicado en el ecuador o detrás del mismo.
 - B. Tumores múltiples, de iguales características.
- Grupo III: dudoso:
 - A. Lesión anterior al ecuador.
 - B. Tumores solitarios cuyo tamaño supera los 10 DD.
- Grupo IV: desfavorable:
 - A. Tumores múltiples, alguno cuyo tamaño supera los 10 DD.
 - B. Toda lesión que se extienda anteriormente a la ora serrata.
- Grupo V: muy desfavorable:
 - A. Tumores masivos, que abarcan más de la mitad de la retina.
 - B. Siembra vítrea.

Tratamiento

Los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma, son atendidos por un equipo multidisciplinario integrado por oftalmólogos, oncólogos pediatras, radioterapeutas, entre otros, según establece la Instrucción No. 1/2007 (relacionada con el funcionamiento de los grupos multidisciplinarios de atención al paciente con cáncer).

Los pacientes se evalúan en las consultas de oftalmología, y ante la sospecha de enfermedad, se remiten a los centros especializados para el diagnóstico y tratamiento, de acuerdo a la clasificación internacional para el retinoblastoma intraocular. Estas instituciones son el Instituto Oftalmológico Pando Ferrer para la confirmación diagnóstica, el tratamiento quirúrgico y la aplicación de tratamientos locales, el Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez para la quimioterapia y la coordinación de la radioterapia, si fuera necesario.

Retinoblastoma unilateral

Grupo A. Se usa tratamiento local para los tumores pequeños igual o menor de 3 mm:

- Hipertermia o termoterapia transpupilar (TTT) en tumores localizados detrás del ecuador o cercanos a él, incluyendo aquellos próximos al nervio óptico o área macular (tumores pequeños menores de 2 mm).
- Fotocoagulación directa con láser diodo (810 nm) o el equipo YAG doblado (532 nm), en tumores pequeños retroecuatoriales (menores de 1 mm).

- Crioterapia, efectiva para el tratamiento de tumores menores de 5 mm de diámetro y menores de 3 mm de grosor, localizados anterior al ecuador (periféricos). Habitualmente son necesarias varias sesiones, que puede continuar en régimen de monoterapia.

Grupo B:

- **Tumor único grande (mayor de 3 mm).** Se usa la braquiterapia local (si disponible), que resulta efectiva en los tumores grandes (hasta 18 mm de diámetro y un grosor máximo de 4 mm), para reducir la probabilidad de aparición de tumores inducidos, aunque se puede asociar a la aparición de retinopatías y papilopatías (efectos secundarios reportados). Habitualmente se usa el rutenio como radioisótopo, además del yodo y el estroncio. Si no es posible indicar la braquiterapia, se utiliza el esquema de tratamiento descrito para el tumor múltiple.
- **Tumor múltiple (mayor de 3mm).** Se utiliza quimiorreducción sola por 2 ciclos, seguida de quimioterapia combinada con técnicas locales como la termoterapia transpupilar (TTT) o crioterapia por 4 ciclos, con el siguiente esquema:
 - Carboplatino 150 mg/m² día 1, 2 y 3.
 - Etopósido 100 mg/m² días 1, 2 y 3.
 - Vincristina 1.5 g/m² día 1.
- **Tumor macular, tumor yuxtapapilar y tumor con fluido subretinal:**
 - Quimiorreducción sola por 6 ciclos con las tres drogas (carboplatino, etopósido y vincristina).
 - Si existe pobre respuesta a la quimiorreducción, valorar radioterapia externa como tratamiento primario o de consolidación.

Recomendaciones:

- En los pacientes con peso menor de 12 kg se usará el esquema de carboplatino 18,7 mg/kg, vincristina 0,05 mg/kg y etopósido 3,3 mg/kg por día.
- En caso de utilizar el esquema calculado por superficie corporal, administrar solo el 25 % de la dosis antes de los 3 meses de edad, 50 % de 3 a 6 meses, 75 % de 6 a 9 meses y el 100 % a partir de los 9 meses, si es bien tolerado.
- Repetir los ciclos cada tres semanas después de la recuperación hematológica.
- Realizar evaluación con fondo de ojo bajo anestesia a las tres semanas del segundo ciclo, y registrar la respuesta. A partir de esta se define el tratamiento local a administrar.
- La termoterapia transpupilar (TTT) se administra los días 1 y 8 de cada ciclo, y el número total de sesiones se puede modificar según la respuesta al

tratamiento. Se debe iniciar su administración en las primeras 24 h (lo más próximo al tratamiento quimiorreductor).

- El número de ciclos a administrar puede variar según la respuesta tumoral, se indican como mínimo 6 ciclos.
- Si al término de los 6 ciclos no se ha obtenido control de la enfermedad, se puede extender hasta un máximo de 12 ciclos.
- En caso de lograr respuesta parcial tributaria de terapia local, continuar con esta modalidad terapéutica realizando evaluaciones periódicas.
- Si no se logra la respuesta completa, se recomienda iniciar tratamientos de segunda línea.

Más recientemente se incorporó al tratamiento, la quimioterapia con melfalan, topotecan o carboplatino, que se inyectan directamente en la arteria oftálmica (intrarterial) o de forma subteconiana, retroocular o intravítrea, para evitar las toxicidades sistémicas.

Grupo C: Retinoblastoma con siembra focal (menor e igual de 3 mm del tumor):

- **Subgrupo C-1.** Quimiorreducción por 2 ciclos seguida de quimioterapia combinada con termoterapia transpupilar (TTT) por 4 ciclos, con el mismo esquema y recomendaciones del grupo anterior.
- **Subgrupo C-2 y C-3.** En presencia de siembra vítrea, usar quimiorreducción con crioterapia periférica previa. Se aplicará una capa de crioterapia en la retina periférica temporal para producir una ruptura transitoria en las barreras hemato-retinianas, y facilitar con ello la penetración de los citostáticos en la cavidad vítrea.

Para el resto de los tumores que no tengan siembras vítreas asociadas, continuar con la quimiorreducción seguida de quimio-termoterapia transpupilar (TTT) como en C-1.

En general para el grupo C la quimioterapia citorreductora será con las tres drogas, asociado a la aplicación de crioterapia o láser, según la valoración oftalmológica realizada en cada ciclo de tratamiento. Se administrarán 6 ciclos como mínimo y hasta 12 como máximo, según la respuesta terapéutica.

Se aplicará braquiterapia para uno o dos tumores menores de 16 mm de grosor (si está disponible).

Para los retinoblastomas unilaterales no controlados u ojos únicos con fallo terapéutico, de modo individual, se valorará la aplicación de radioterapia externa a todo el globo ocular.

Grupo D: Retinoblastoma con siembra difusa y **Grupo E:** Retinoblastoma extenso.

Enucleación primaria: es el tratamiento de elección para los casos clasificados en estos grupos asociados a un pobre pronóstico visual. Con este procedimiento

quirúrgico se debe extraer el globo ocular de forma íntegra, con fragmento de nervio óptico de al menos 12 mm de largo.

Retinoblastoma bilateral

Los tumores bilaterales deben ser evaluados y clasificados por separado. Se puede requerir el uso de una modalidad única de tratamiento (quirúrgico), con enucleación del globo ocular en el ojo con enfermedad intraocular más avanzada, o planificar inicialmente la combinación de quimioterapia y terapias locales. Por lo tanto, recibirán el esquema de quimioterapia sistémica explicado en grupos anteriores y el tratamiento local se definirá según la evaluación de cada globo ocular.

En los casos bilaterales, en los grupos C y D se recomienda iniciar con 2 ciclos de quimioterapia, y luego valorar la enucleación del ojo con peor respuesta e intentar tratamiento conservador del globo ocular con mejor respuesta.

Criterios generales de enucleación. Se realiza fundamentalmente en los pacientes que pertenecen a los **Grupos D y E** de la clasificación internacional por grupos de riesgo, o las etapas IV y V de la clasificación de R-E, teniendo en cuenta los siguientes elementos:

- Ocupa más de la mitad del ojo.
- Extensión al humor vítreo.
- Desprendimiento total de retina.
- Crecimiento de nuevos vasos en el iris.
- Patrón de crecimiento infiltrante difuso.
- Extensión del tumor a otras estructuras del ojo.
- Grupos A, B y C que muestren recurrencias en algunos de los tumores, y que requieran más de tres protocolos de tratamientos.
- Casos del grupo C que muestren recurrencia después de haber concluido los seis ciclos con las tres drogas, y presenten las siguientes condiciones:
 - Unilaterales no familiares.
 - Tres o más recurrencias ya tratadas con crioterapia.
 - Cualquier recurrencia que no pueda ser controlada con crioterapia por altura máxima mayor de 3 mm.

Criterios de tratamiento conservador del globo ocular:

- Tumor que ocupa menos de la tercera parte de la cavidad vítrea.
- Sin siembras vítreas (a excepción de casos con ojo único).
- Sin evidencia de invasión al nervio óptico por resonancia magnética o tomografía computarizada.

- Visión conservada (puede haber excepciones).
- No existe desprendimiento total de retina.
- Cuando ambos ojos estén afectados en más del 30 %, pero en menos de dos terceras partes de la cavidad vítrea (para intentar reducción con quimioterapia y preservar al menos uno de ellos).
- El tratamiento conservador inicia con la combinación de quimioterapia sistémica y tratamientos locales.

Indicaciones de quimioterapia sistémica:

- Existe posibilidad de conservar la visión.
- Para retrasar o evitar la radioterapia externa.
- Quimiorreducción tumoral.
- Tumores grandes para los cuales no es suficiente solo la terapia local.
- Tumores metastásicos.
- Retinoblastoma trilateral.
- Presencia de factores de riesgo patológicos luego de la enucleación (invasión coroidal masiva, escleral o del nervio óptico).

Radioterapia externa. Se indica en pacientes que fracase la terapia local, en retinoblastomas unilaterales, o en aquellos con siembras vítreas y ojo único (bilaterales). Se trata de evitar o retrasar su aplicación, debido a que incrementa en un 50 % la aparición de otros tumores, y se asocia a deformidades físicas faciales por su aplicación sobre tejidos en crecimiento a edades tempranas de la vida.

Solo se considera como salvamento en los retinoblastomas intraoculares, aunque también se indica en los retinoblastomas extraoculares o metastásicos.

Retinoblastoma extraocular

Son pocos los pacientes con diagnóstico de retinoblastoma extraocular que presentan enfermedad extraocular, ya sea por extensión orbitaria (en los tejidos blandos que rodean el ojo) o en el nervio óptico más allá del margen de resección, con el consiguiente riesgo de extensión al cerebro y meninges. Los retinoblastomas trilaterales (retinoblastoma bilateral asociado a un foco primario neoplásico intracraneal/tumor pineal), se deben diagnosticar por técnicas de imagen. Las formas que se presentan por diseminación a ganglios regionales y la enfermedad metastásica distante, como las reportadas en hígado, huesos y médula ósea, también forman parte de este grupo.

Actualmente, no existe una terapia eficaz o estándar claramente probada para el tratamiento del retinoblastoma extraocular, aunque se recomienda usar la

quimioterapia y valorar la radioterapia de acuerdo a la localización. Se utiliza la terapia paliativa con radiación (incluyendo irradiación craneoespinal en presencia de afección meníngea), o quimioterapia intratecal con metotrexato, citarabina e hidrocortisona ante la evidencia de metástasis intracraneales por estudios de imágenes, o la presencia de células neoplásicas en el líquido cefalorraquídeo. La quimioterapia de alta dosis con rescate autólogo de células madres es otra alternativa a evaluar.

Entre los medicamentos utilizados en los esquemas de tratamiento de segunda línea, están las combinaciones de vincristina, ciclofosfamida y doxorrubicina que han logrado una respuesta inicial, sin embargo, no han impactado en la supervivencia global. El uso del esquema carboplatino, ifosfamida y etopósido) (ICE) reporta resultados prometedores relacionados con la remisión de la enfermedad.

Retinoblastoma recurrente

El pronóstico para un paciente con retinoblastoma recidivante depende del sitio, la evolución y el grado de la recaída. Generalmente aparece en los primeros seis meses después de la radioterapia. Existen factores de riesgo, entre ellos, los tumores de mayor tamaño o grosor al momento del diagnóstico, los tumores bilaterales, las edades tempranas al diagnóstico y la existencia de antecedentes familiares de retinoblastoma.

La recurrencia local intraocular con conservación de la visión, se relaciona con los buenos resultados obtenidos solo con la terapia local. Si la recidiva se limita al ojo, pero es más extensa y se acompaña de empobrecimiento de la visión, el pronóstico tiende a deteriorarse, aunque la supervivencia continúe siendo excelente. En las recaídas extraoculares, la probabilidad de supervivencia se reduce significativamente a menos del 50 %. En esta circunstancia, el tratamiento dependerá de muchos factores, entre ellos el tratamiento recibido, el tiempo de aparición de la recaída, su localización y extensión entre otros. Se recomienda la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos (siempre que estén disponibles).

Estudios antes de cada ciclo de quimioterapia:

- Hemograma completo.
- Eritrosedimentación.
- Glucemia.
- Perfil hepático y renal.
- Parcial de orina.
- Ultrasonido abdominal.

Al finalizar el tratamiento: Además del examen oftalmológico por fondo de ojo bajo anestesia, se repiten los complementarios para evaluar respuesta al tratamiento y su toxicidad. Además, se realizan otros exámenes más específicos como:

- Aspirado y biopsia de médula ósea (para retinoblastoma bilateral).
- Citología de líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Rayos X de tórax anteroposterior y lateral.
- Ultrasonido abdominal.
- Resonancia magnética nuclear contrastada con gadolinio (órbitas y cráneo), en su defecto tomografía axial computarizada (TAC) de cráneo y órbitas.
- Survey óseo.
- Ecocardiograma.

Seguimiento

Se realizará por las consultas de oftalmología y oncología, de acuerdo a las siguientes consideraciones:

- Mensual el primer año para todas las etapas. Se realiza examen oftalmológico, hemograma, hemoquímica y estudios de imágenes (de cráneo y órbitas cada 4 meses).
- Cada tres meses por 1 año.
- Cada seis meses por 2 años.
- Anual, a partir del quinto año.

Bibliografía

- Abramson DH, Christopher M, Frank AB, Susman M, Whalen MP, Dunkel IJ, et al. Presenting signs of retinoblastoma. *J Pediatr*. 1998;132(3):505–508. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(98\)70028-9](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(98)70028-9)
- Bakhshi S, Meel R, Kashyap S, Sharma S. Bone marrow aspirations and lumbar punctures in retinoblastoma at diagnosis: Correlation with IRSS staging. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2011;33(5):e182–e185. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21364467/>
- Berry JL, Kogachi K, Aziz HA, McGovern K, Zolfaghari E, Murphree AL, et al. Risk of metastasis and orbital recurrence in advanced retinoblastoma eyes treated with systemic chemoreduction versus primary enucleation. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(4).DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26270>
- Canturk S, Qaddoumi I, Khetan V, Ma Z, Furmanchuk A, Antoneli CB, et al. Survival of retinoblastoma in less-developed countries impact of socioeconomic and health-related indicators. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(11):1432–1436. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20733021/>

- Chantada G, Doz F, Antoneli CB, Grundy R, Clare Stannard FF, Dunkel IJ, et al. A proposal for an international retinoblastoma staging system. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(6):801–805. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.20606>
- Chantada GL, Dunkel IJ, de Dávila MT, Abramson DH. Retinoblastoma patients with high-risk ocular pathological features: Who needs adjuvant therapy? *Br J Ophthalmol*. 2004;88(8):1069–1073. Disponible en : <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1772257/>
- Chantada GL, Dunkel IJ, Qaddoumi I, Antoneli CB, Totah A, Canturk S, et al. Familial retinoblastoma in developing countries. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(3):338–342. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21970>
- Chantada GL, Fandiño AC, Gutter MR, Raslawski EC, Dominguez JL, Manzitti J, et al. Results of a prospective study for the treatment of unilateral retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(1):60–66. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.22503>
- Chávez-Barrios P, Eagle RC, Krailo M, Piao J, Albert DM, Gao Y, et al. Study of Unilateral Retinoblastoma with and without histopathologic High-Risk features and the role of adjuvant chemotherapy: A Children's Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(31):2883–2891. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.01808>
- Cohen JG, Dryja TP, Davis KB, Diller LR, Li FP. RB1 genetic testing as a clinical service: a follow-up study. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(4):372–8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11568901/>
- Cozza R, De Ioris MA, Ilari I, Devito R, Fidani P, De Sio L, et al. Metastatic retinoblastoma: Single institution experience over two decades. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(9):1163–1166. DOI: <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.148932>
- Globocan Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2018. IARC. Lyon: International Agency for research on Cancer. 2018
- Kashyap S, Meel R, Pushker N, Sen S, Bakhshi S, Sreenivas V, et al. Clinical predictors of high-risk histopathology in retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(3):356–361. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.23239>
- Knudson AG, Hethcote HW, Brown BW. Mutation and childhood cancer: a probabilistic model for the incidence of retinoblastoma. *Proc Nat Acad. Sci*. 1975;72(12):5116–5120. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC388887/>
- Linn Murphree A. Intraocular retinoblastoma: The case for a new group classification. *Ophthalmol Clin North Am*. 2005;18(1):41–53. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15763190/>
- Luna-Fineman S, Alejos A, Amador G, Fuentes-Alabi SL, Baryona M, Benavides R, et al. Pre-enucleation chemotherapy in advanced intraocular retinoblastoma. Central American experience: AHOPCA II. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(S4). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.25715>

- Luna-Fineman S, Barnoya M, Bonilla M, Fu L, Baez F, Rodríguez-Galindo C. Retinoblastoma in Central America: Report from the Central American Association of Pediatric Hematology Oncology (AHOPCA). *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(4):545–550. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.23307>
- Mallipatna A, GGallie BL, Chevez- Barrios P, et al. Retinoblastoma. In: Amin MB, Edge SB, Greene FI, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. Editorial Springer; 2017. p. 819–31
- Marr BP, Dunkel IJ, Linker A, Abramson DH. Periocular carboplatin for retinoblastoma: Long-term report (12 years) on efficacy and toxicity. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(6):881–883. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22328819/>
- Ministerio de Salud Pública. (2021) Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2020. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
- Najera C, Sanchez F, Mateu E, Prieto F, Beneyto M. Early diagnosis of retinoblastoma: usefulness of searching for RB1 gene mutations. *Med Clin (Barc)*. 2001;116(10):365–72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11333669/>
- Pascual-Pasto G, Bazan-Peregrino M, Olaciregui NG, Restrepo-Perdomo CA, Mato-Berciano A, Ottaviani D, et al. Therapeutic targeting o the RB1 pathway in Retinoblastoma with the oncolytic adenovirus VCN-01. *Sci Transl Med*. 2019;11(476):eaat9321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30674657/>
- Radhakrishnan V, Kashyap S, Pushker N, Sharma S, Pathy S, Mohanti BK, et al. Outcome, pathologic findings, and compliance in orbital retinoblastoma (International Retinoblastoma Staging System Stage III) treated with neoadjuvant chemotherapy: A prospective study. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1470–1477. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.029>
- Sastre X, Chantada GL, Doz F, Wilson MW, de Davila MT, Rodríguez-Galindo C, et al. Proceedings of the consensus meetings from the International Retinoblastoma Staging Working Group on the pathology guidelines for the examination of enucleated eyes and evaluation of prognostic risk factors in retinoblastoma. *Arch Pathol Lab Med*. 2009;133(11):1199–1202. DOI: <https://doi.org/10.5858/133.8.1199>
- Shields CL, Honavar SG, Meadows AT, Shields JA, Demirci H, Singh A, et al. Chemoreduction plus focal therapy for retinoblastoma: Factors predictive of need for treatment with external beam radiotherapy or enucleation. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(5):657–664. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01348-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01348-X)
- Shields CL, Kaliki S, Rojanaporn D, Al-Dahmash S, Bianciotto CG, Shields JA. Intravenous and intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: What have we learned? *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23(3):202–209. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22450222/>
- Shields CL, Mashayekhi A, Au AK, Czyz C, Leahey A, Meadows AT, et al. The International Classification of Retinoblastoma predicts chemoreduction success. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2276–2280. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.06.018>

- Shields CL, Shields JA. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction, and intra-arterial chemotherapy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010;21(3):203–212. DOI: <https://doi.org/10.1097/icu.0b013e328338676a>
- Skalet AH, Gombos DS, Gallie BL, Kim JW, Shields CL, Marr BP, et al. Screening childrens at risk for Retinoblastoma: consensus report from the American Asociation of Ophthalmic Oncologist and Pathologist. *Ophthalmology*. 2018;125(3):453-458. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.09.001>
- Sultan I, Wilson MW, Nawaiseh I, Mehیار M, Kharma S, Al-Qudimat M, et al. Enucleation for retinoblastoma: The experience of a single center in Jordan. *Int Ophthalmol*. 2010;30(4):407–414. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20424888/>
- Temming P, Arendt M, Viehmann A, Eisele L, Le Guin CH, Schündeln MM, et al. Incidence of second cancers after radiotherapy and systemic chemotherapy in hereditary retinoblastoma survivors: A report from the German reference center. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(1):71-80. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26193>



Capítulo 4

Tumor de Wilms

En la década del 1970 la mortalidad por tumores malignos en edades pediátricas era elevada, pues no existían los avances de hoy día para su tratamiento. En Cuba cada año se diagnostican alrededor de 350 a 400 casos nuevos de cáncer en pacientes menores de 19 años, el 70 % corresponde a hemopatías malignas y el resto, a tumores sólidos, de los cuales una gran parte se ubican en el abdomen.

Los tumores más comunes que asientan en la cavidad abdominal son los linfomas no Hodgkin, seguido del neuroblastoma y el tumor de Wilms, con menos frecuencia los tumores ginecológicos, hepáticos, pancreáticos y genitourinarios. En general estos tumores tienen un crecimiento rápido y son altamente agresivos, y requieren de una atención oportuna en alguno de los nueve centros de nuestro país especializados en la atención oncopediátrica, pudiendo lograr en muchos casos la cura.

En estos centros se realiza la valoración del paciente por un equipo multidisciplinario (pediatras, cirujanos, oncólogos, hematólogos, radiólogos, patólogos y otros especialistas según la localización del tumor), que se ocupa de dictaminar la conducta y el tratamiento a seguir. Hoy día se cuenta con tratamientos novedosos que permiten el aumento de la supervivencia libre de enfermedad, y con incremento de la expectativa de vida.

Dentro de los tumores renales, el 98 % corresponde a los tumores de Wilms o nefroblastoma, y el resto, a otras variantes como, el tumor rabdoide del riñón, el sarcoma de células claras y el nefroma mesoblástico congénito.

El tumor de Wilms generalmente cursa asintomático, en el 7 al 10 % de los casos se puede presentar hematuria macroscópica, dolor abdominal recurrente e hipertensión arterial. En general, el tumor de Wilms tiene una alta tasa de curación, y por tanto un pronóstico favorable, gracias al uso de técnicas quirúrgicas novedosas y al inicio oportuno de la quimioterapia y la radioterapia, que usadas de forma racional, producen un impacto positivo en la supervivencia de los pacientes. Es un tumor embrionario maligno de estirpe mesodérmica que se origina en el riñón, probablemente por una proliferación anormal del blastema metanérico, precursor del tejido renal definitivo. Es típico de la infancia y se origina de remanentes renales inmaduros, compuestos por blastema renal, túbulos displásicos y soporte mesenquimal o estromal. Entre el 3 y 7 % de los casos se puede presentar cambios anaplásicos.

Epidemiología

La incidencia del tumor de Wilms es relativamente similar e invariable en los diferentes continentes, y se presenta con más frecuencia en el sexo masculino. Puede aparecer de forma hereditaria o esporádica, y se asocia en el 10 % de los casos, con anomalías congénitas, tales como:

- Aniridia.
- Hemihipertrofia.
- Síndrome de Beckwith Wiedemann (visceromegalia, hernia umbilical, macroglosia y gigantismo).
- Síndrome de Denis Drash (pseudohermafroditismo, esclerosis mesangial difusa y tumor de Wilms).
- Síndrome de WAGR (aniridia, anormalidades genitourinarias, retardo mental y tumor de Wilms).
- Síndrome de Falconi (talla corta, defectos en el hueso radial, falla en la médula ósea y tumor de Wilms).

En Cuba es la neoplasia maligna renal más frecuente en edad pediátrica. Su incidencia anual es de alrededor de 16 a 20 casos en los menores de 15 años, para una tasa de 0,7 por 100 000 habitantes.

Genéticamente, el tumor de Wilms se produce por mutaciones en varios genes. En un 33 % de los casos se presentan mutaciones en WT1 y WT2, y los cromosomas más afectados son el 11 p13 y el 11 p15. También se ha demostrado que la pérdida de la heterocigocidad del cromosoma 1p y 16q, está asociado a un factor pronóstico adverso.

Clasificación

Estos tumores se clasifican por estadios:

- Estadio I:
 - Tumor limitado al riñón, rodeado de una cápsula fibrosa y contorno renal externo normal. La cápsula renal o pseudocápsula puede estar infiltrada internamente, pero no se evidencia a en la superficie, es completamente resecable.
 - Tumor muy protruido en la pelvis renal, abocado sobre el uréter, sin infiltración de las paredes.
 - Los vasos del seno renal no están involucrados.
 - Los vasos intrarenales pueden estar implicados.
 - En este estadio no se debe realizar aspiración percutánea con aguja fina o con aguja gruesa (*trucut*).
- Estadio II:
 - El tumor se extiende fuera del riñón o penetra a través de la cápsula renal y, o no en la pseudocápsula fibrosa es completamente resecable con márgenes libres.
 - Tumor que infiltra el seno renal y los vasos sanguíneos o linfáticos o ambos fuera del parénquima renal, puede ser completamente resecado.
 - El tumor infiltra órganos adyacentes o la vena cava, y es posible la resección completa del mismo.
- Estadio III
 - Resección del tumor incompleta que se extiende más allá de los bordes o márgenes de sección (grueso o mínimo, remanente tumoral posoperatorio).
 - Presencia de cualquier ganglio intrabdominal infiltrado.
 - Ruptura del tumor antes o durante la cirugía.
 - Tumor que penetra a través de la superficie peritoneal (siembras).
 - Presencia de trombos venosos y lesión tumoral en los márgenes de resección quirúrgica, con infiltración de los vasos o el uréter parcialmente resecado.
 - Tumor al que se le realizó biopsia quirúrgica, previo a la quimioterapia o la cirugía.

La presencia de tumor necrótico o necrosis inducida por la quimioterapia, así como cambios en los ganglios linfáticos o restos microscópicos en los bordes de sección, se corresponden con un estadio III por la probabilidad de que exista actividad tumoral.

- Estadio IV. Presencia de metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso y cerebro), o ganglios metastásicos fuera de la región abdominopélvica.
- Estadio V. Existencia de tumor de Wilms bilateral al momento del diagnóstico. Se debe clasificar por estadios cada riñón por separado, de acuerdo a la clasificación histológica.

Clasificación histológica. Desde el punto de vista de riesgo histológico el tumor de Wilms o nefroblastoma se clasifica en:

- Riesgo histológico bajo: necrosis completa del tumor, o la forma quística, parcialmente diferenciada del tumor de Wilms.
- Riesgo histológico intermedio: incluye la variante epitelial, estromal y mixto, regresivo, anaplasia focal y necrosis incompleta del tumor.
- Riesgo histológico alto: incluye la anaplasia difusa y el componente blastemal.

Sistemática diagnóstica

Para confirmar el diagnóstico, además del examen físico y la historia clínica es necesario hacer varias pruebas de laboratorio e imagenología:

- Historia clínica, explorar historia familiar y síndromes de predisposición congénita.
- Presencia de fiebre en el 23 % de los casos, dolor abdominal (37 %), hipertensión arterial (25 %) y hematuria (20 %). Es infrecuente la aparición de un cuadro abdominal agudo, al examen físico de abdomen se palpa una masa tumoral de consistencia firme, superficie lisa, peloteable e indolora, que en ocasiones llega hasta la línea media. Puede detectarse varicocele por compresión de vasos espermáticos a nivel retroperitoneal.
- Estudio hematológico completo (hemograma y química sanguínea).
- Determinación de proteínas urinarias.
- Ultrasonido abdominal que incluya ambos riñones, para localizar el tumor dentro del riñón, la vena renal o la vena cava inferior, y la presencia o no de metástasis hepática.
- Ecocardiograma antes de iniciar tratamiento con doxorubicina.
- Rayos X de tórax para detectar metástasis pulmonares.

- Tomografía axial computarizada (TAC) de tórax, para identificar lesiones pulmonares no detectadas con el Rayos X de tórax.
- Tomografía axial computarizada (TAC) en 3D para detallar la lesión intrabdominal (volumen del tumor, diagnóstico preoperatorio y pronóstico).
- Tomografía con emisión de positrones (PET CT), estudio contrastado con glucosa radiactiva que permite detectar mejor las zonas captantes relacionadas con el tumor.
- Resonancia magnética nuclear (RMN): se considera la regla de oro en los estudios imagenológicos de abdomen, ya que permite describir la anatomía del tumor (longitud y composición), observar los cambios intratumorales causados por la quimioterapia, y guiar la biopsia para el estudio histológico.
- Gammagrafía con ácido dimercaptosuccínico (DMSA), para el estudio de lesiones renales bilaterales y la planificación de la nefrectomía parcial.
- Biopsia percutánea con aguja fina o con aguja gruesa (*trucut*), guiada bajo control ultrasonográfico en áreas quísticas o de necrosis (no se recomienda en los tumores ampliamente quísticos o en los casos de difícil acceso a las lesiones renales bilaterales. La biopsia se reserva para los casos dudosos, o para los niños menores de 6 meses en los que se sospecha otra variedad de tumor renal, incluso benigno.

En niños menores de 6 meses en los que se detecta la presencia de tumor sólido del riñón, se incrementa el riesgo de tumor maligno, por lo que se debe indicar estudios de imágenes para determinar la presencia de nefroma mesoblástico congénito o tumor rabdoide.

Una vez confirmado el diagnóstico histopatológico del tumor de Wilms mediante biopsia, se realiza la nefrectomía en estadios iniciales (etapa I y II), y se inicia la quimioterapia post operatoria solo para la etapa II. En estadios avanzados (etapa III y IV) se comienza la quimioterapia preoperatoria para reducir el tamaño del tumor y controlar las metástasis, seguido de la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia posoperatoria.

El diagnóstico diferencial se realiza con:

- Hidronefrosis congénita.
- Riñón multiquístico.
- Nefroma mesoblástico.
- Quiste del mesenterio.
- Teratomas, sarcomas y carcinoma renal.

- Neuroblastoma.
- Linfoma no Hodgkin.
- Sarcoma de células claras.
- Tumor rabdoide.

Quimioterapia preoperatoria para todos los estadios

Se recomienda utilizar la quimioterapia preoperatoria en niños mayores de 6 meses.

Estadios I, II y III (tumor unilateral localizado). Se usa la combinación de 2 fármacos durante 4 semanas: vincristina (VCR) y actinomicin D (ACTD):

- Vincristina: 1,5 mg/m², bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg), las semanas 1, 2, 3 y 4 y una dosis en la quinta semana antes de la cirugía.
- Actinomicin D: 45 g, bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg), las semanas 1 y 3.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.
- Repetir los estudios de imágenes en la cuarta semana.
- Realizar la cirugía entre la quinta y sexta semana.

Los esquemas de tratamiento de los estadios I, II y III pueden observarse en la tabla 4.1.

Tabla 4.1. Esquema de tratamiento estadios I, II y III

Semanas	Medicamento	Dosis	Vía de administración
1 y 3	Actinomicin D	45 µg/kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa en <i>push</i>
	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa en <i>push</i>
2 y 4	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenosa en <i>push</i>
5 y 6	Cirugía		

Estadio IV (tumor metastásico). Se emplean 3 drogas durante las 6 semanas previas a la cirugía: vincristina, actinomicin D y doxorubicina.

- Vincristina 1,5 mg/m², bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg), las semanas 1, 2, 3, 4, 5 y 6. Se puede administrar una dosis la semana 7 y 8 antes de la cirugía.

- Actinomycin D 45 µg/kg, bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg), las semanas 1, 3 y 5.
- Doxorubicina 50 mg/m² en infusión intravenosa durante 4 a 6 h las semanas 1 y 5.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.
- Reducir la dosis a la mitad en niños menores de 6 meses.
- Realizar la cirugía entre la séptima y octava semana.

El esquema de tratamiento del estadio IV se muestra en la tabla 4.2.

Tabla 4.2. Esquema de tratamiento del estadio IV

Se- mana	Medicamento	Dosis	Vía de administración
1	Actinomycin D	45 µg/kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
	Doxorubicina	50 mg/m ²	Intravenoso en infusión durante 4 a 6 h
2	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
3	Actinomycin d	45 µg/kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
4	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
5	Actinomycin D	45 µg/kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
	Doxorubicina	50 mg/m ²	Intravenoso en infusión durante 4 a 6 h
6	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso en <i>push</i>
7 y 8	Cirugía		

Estadio V (Tumor de Wilms bilateral). Evaluar el paciente en equipo multidisciplinario para realizar el estadiaje correcto de cada riñón por separado, valorar la necesidad de nefrectomía parcial y definir el tratamiento pre y posoperatorio. La duración mínima del tratamiento es de 8 a 12 semanas:

- En la forma localizada se recomienda reducir al máximo el tumor (posible regresión tumoral en cinco semanas).
- Al inicio del tratamiento, realizar estudios de imágenes (ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear).
- Evaluar a las cinco semanas de tratamiento, e indicar estudios de imágenes.
- Si se logra la reducción del tumor, proceder a la cirugía conservadora.
- En caso de no existir reducción del tumor en uno de los riñones, se hace nefrectomía en este y cirugía conservadora en el menos afectado.
- Si no hay reducción del tumor, continuar tratamiento por 12 semanas, con evaluaciones periódicas de cada riñón por separado.

La respuesta preoperatoria depende del subtipo histológico, la variante epitelial y estromal responden mejor al tratamiento. La variante blastemal tiene pobre respuesta, por lo que en estos casos se puede adicionar al tratamiento etopósido y carboplatino. A continuación se muestra el esquema de tratamiento.

Tabla 4.3. Esquema de tratamiento del estadio V

Semanas	Medicamento	Dosis	Vías administración
1, 2, 3 y 4	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso <i>push</i> lento
	Actinomicin D	45 µg/kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso <i>push</i> lento
5	Evaluación: con ultrasonido y TAC, si buena respuesta continuar, tratamiento hasta completar 8 semanas		
6, 7 y 8	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso <i>push</i> lento
	Actinomicin D	45/µg kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso <i>push</i> lento
9	Evaluación con RMN: si hay reducción, realizar cirugía		
	Si no hay reducción tumoral, adicionar etopósido y carboplatino al tratamiento preoperatorio hasta completar 12 semanas		
10, 11 y 12	Vincristina	1,5 mg/m ² (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso <i>push</i> lento
	Actinomicin D	45 µg/kg (dosis máxima 2 mg)	Intravenoso <i>push</i> lento

Tabla 4.3. Continuación

Semanas	Medicamento	Dosis	Vías administración
Medica- mentos adicionales	Etopósido, día 2	150 mg/m ²	Intravenoso con dextrosa al 5 % durante 4 h
	Carboplatino, día 2	200 mg/m ²	Intravenoso en solución salina fisiológica al 0,9 % durante 1 a 2 h
13	Cirugía		

Quimioterapia posoperatoria

La quimioterapia después de una cirugía se aplica:

- Cuando ambos riñones tienen estadio I con riesgo histológico intermedio, el régimen de tratamiento posoperatorio es vincristina y actinomicin D (AV-1) durante 4 semanas (vincristina semanal y en la tercera semana se adiciona actinomicin D).
- En los estadios II y III con riesgo histológico bajo, se emplea el régimen de tratamiento vincristina y actinomicin D (AV-2) durante 27 semanas).
- En la medida que se incrementa el riesgo histológico, se pueden adicionar otras drogas como la doxorrubicina, sin exceder de 300 mg/m².

Los pilares fundamentales de este tratamiento son el estadio clínico y la histología. El tratamiento a seguir se muestra en la tabla 4.4.

Tabla 4.4. Régimen de tratamiento según estadio clínico y riesgo histológico

Tipo de riesgo histológico	Estadios		
	Estadio I	Estadio II	Estadio III
Riesgo bajo	No tratamiento posoperatorio	AV2	AV2
Riesgo intermedio	AV1	AV2	AV2 más radioterapia dirigida al flanco
Riesgo alto	AVDloc	HRloc más radio- terapia en flanco (excepto el tipo blastemal)	HRloc más radioterapia a flanco

Estadio I con histología de riesgo bajo: requiere tratamiento quirúrgico, no es tributaria de quimioterapia pre- ni posquirúrgica.

Esquema de tratamiento del régimen AV1 (Estadio I con riesgo histológico intermedio). Se usa el régimen AV1 (vincristina y actinomicin D) por 4 semanas (tabla 4.5):

- Vincristina 1,5 mg/m², bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg).
- Actinomicin D 45 µg/kg, bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg), a partir del séptimo día del posoperatorio, semana 2.
- Administrar la primera dosis cuando se restablece la peristalsis luego de la cirugía, y dentro de los primeros 21 días de completada la quimioterapia preoperatoria.
- Iniciar el tratamiento siempre que el conteo absoluto de neutrófilos esté por encima de 500 células/mm³, y el conteo de plaquetas superior a 100 000 células/mm³.
- Reducir la dosis a la mitad en niños menores de 6 meses.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.

Tabla 4.5. Esquema de tratamiento régimen AV1 (Estadio I riesgo histológico intermedio)

Semana	Medicamento	Dosis	Vía de administración
1, 3 y 4	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i>
2	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i>
	Actinomicin D	45 µg/kg	Bolo intravenoso en <i>push</i>

Estadio I con histología de riesgo alto. Se usa el régimen AVD loc (vincristina, actinomicin D, doxorubicina) durante 27 semanas:

- Vincristina: 1,5 mg/m², bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg). Administrar la primera dosis cuando se restablece la peristalsis luego de la cirugía, y dentro de los primeros 21 días de completada la quimioterapia preoperatoria (semana uno a la ocho); a razón de una dosis las semanas 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 y 27.
- Actinomicin D: 45 µg/kg, bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg); las semanas 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 y 26 (total: 9 dosis)
- Doxorubicina 50 mg/m² en infusión de 4 a 6 h las semanas 2, 8, 14, 20 y 26.

- Reducir la dosis a la mitad en niños menores de 6 meses de edad.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.
- Iniciar el tratamiento siempre que el conteo absoluto de neutrófilos sea mayor de 500 células/mm³, conteo de plaquetas superior a 100 000 células/mm³.
- Realizar ecocardiograma al finalizar el tratamiento en la semana 27.

Esquema de tratamiento AVD loc (Estadio I, riesgo histológico alto). Este esquema se muestra en la tabla 4.6.

Tabla 4.6. Esquema de tratamiento régimen AVDloc Estadio I

Semanas	Medicamentos	Dosis	Vía de administración
1, 3, 4, 6, 7, 12, 15, 18, 21, 24 y 27	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i>
2,8, 14, 20 y 26	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i>
	Actinomcin D	45 µg/kg	Bolo intravenoso en <i>push</i>
	Doxorrubicina	50 mg/m ²	Infusión intravenosa de 4-6 h
5, 11,17 y 23	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i>
	Actinomycin D	45 µg/kg	Bolo intravenoso en <i>push</i>
9	Cirugía		
10, 13, 16, 19, 22 y 25	No tratamiento		

Esquema de tratamiento AV2 (Estadio II y III con histología de riesgo bajo o intermedio). Se usa el régimen AV-2 (vincristina y actinomycin D) durante 27 semanas, (tabla 4.7).

- Vincristina: 1,5 mg/m², bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg). Administrar la primera dosis cuando se restablece la peristalsis luego de la cirugía, y dentro de los primeros 21 días de completada la quimioterapia preoperatoria (semana 1 a la 8; a razón de una dosis las semanas 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 y 27.
- Actinomycin D: 45 µg/kg, bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg); las semanas 2, 5, 8, 11, 14, 17, 20, 23 y 26 (total: 9 dosis).

- Reducir la dosis a la mitad en niños menores de 6 meses de edad.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.
- Iniciar el tratamiento siempre que el conteo absoluto de neutrófilos supere las 500 células/mm³ y el de plaquetas sea mayor de 100 000 células/mm³.

Tabla 4.7. Esquema de tratamiento régimen AV2

Semanas	Medicamentos	Dosis	Vía de administración
1, 3, 4, 6, 7 12, 15, 18 21, 24 y 27	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo iv <i>push</i> lento
2, 5, 8, 11, 14 17, 20, 23 y 26	Actinomicin D	45 µg/kg	Bolo iv <i>push</i> lento
	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo iv <i>push</i> lento
9	Cirugía		
10, 13, 16, 19, 22 y 25	No tratamiento		

Esquema de tratamiento régimen de riesgo alto para formas localizadas HRloc (Estadios II/III). Se usa el régimen HRloc con la combinación de 2 fármacos (ciclofosfamida y doxorubicina), y (etopósido y carboplatino) con intervalos de 21 días, y una duración total de 34 semanas. En la tabla 4.8 se muestra el esquema de tratamiento.

Se debe iniciar el tratamiento dentro de los 21 días de la quimioterapia preoperatoria, una vez restablecido el paciente de la cirugía, con el uso de radioterapia concomitante y los cursos de quimioterapia:

Curso 1 (ciclofosfamida y doxorubicina:)

- Ciclofosfamida 450 mg/mg², en infusión intravenosa con solución de suero fisiológico al 0.9 % en 2 horas, los días 1, 2 y 3, semanas 1, 7, 13, 19, 25 y 31.
- Doxorubicina 50 mg/m², en infusión intravenosa con dextrosa al 5 % de 4 a 6 h el día uno de las semanas 1, 7, 13, 19, 25 y 31, con intervalo de **6 semanas**. Administrar después de la primera dosis de ciclofosfamida.

Curso 2 (etopósido y carboplatino):

- Etopósido: 150 mg/m² en infusión intravenosa de 4 h, días 1, 2 y 3 de las semanas 4, 10, 16, 22, 28 y 34.
- Carboplatino 200 mg/m² en infusión intravenosa de 2 h los días 1, 2 y 3 de las semanas 4, 10, 16, 22, 28 y 34.
- No administrar doxorrubicina durante la radioterapia.
- Iniciar el tratamiento siempre que el conteo absoluto de neutrófilos supere las 500 células/mm³, y el de plaquetas sea mayor de 100 000 células/mm³.
- Usar cotrimoxazol 5 mg/kg, hasta 6 meses posteriores al tratamiento, para evitar la sepsis por *Pneumocistis jiruvesii*.
- Reducir la dosis a la mitad en menores de 6 meses de edad.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.
- Indicar radioterapia en las semanas 1, 2, 3 y 4, excepto en el estadio II, subtipo histológico blastemal.
- Realizar evaluación con ecocardiograma las semanas 1, 19, 26 y 31.
- Indicar leucocín por vía subcutánea las semanas 4 y 22.

Tabla 4.8. Esquema de tratamiento régimen de riesgo alto HRloc

Semanas	Medicamentos	Dosis y vía de administración
1, 7, 13, 19, 25 y 31	Ciclofosfamida	450 mg/m ² infusión intravenosa con solución de suero fisiológico al 0,9 % a durar 2 h, los días 1 al 3
	Doxorrubicina	50 mg/m ² infusión intravenosa con dextrosa al 5 % a durar 4 a 6 h, el día 1 después de la ciclofosfamida
4, 10, 16, 22, 28 y 34	Etopósido	150 mg/m ² infusión intravenosa con dextrosa al 5 % a durar de 1 a 4 h, los días 1 al 3
	Carboplatino	200 mg/m ² infusión intravenosa a durar de 1 a 2 h, los días 1 al 3
5, 6, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27, 29, 30, 32 y 33	No tratamiento	

Quimioterapia posoperatoria en pacientes con enfermedad metastásica

La tabla 4.9 muestra el tratamiento de quimioterapia a seguir en el posoperatorio de pacientes con enfermedad metastásica (m)

Tabla 4.9. Quimioterapia posoperatoria en pacientes con enfermedad metastásica

Variedad enfermedad	Histología riesgo intermedio		Histología riesgo alto	
Estadios	Estadio localizado I y II	Estadio localizado III	Estadio localizado I	Estadio localizado II y III
Remisión completa de las metástasis con quimioterapia o cirugía	Esquema de tratamiento: AVD m por 27 semanas	Esquema de tratamiento: AVD m por 27 semanas y radioterapia dirigida al flanco	Esquema de tratamiento: HRm por 34 semanas más radioterapia dirigida a pulmón (excepto en la variedad histológica blastemal)	HRm por 34 semanas más radioterapia al flanco y pulmón (excepto estadio II subtipo blastemal)
Enfermedad metastásica residual	HRm radioterapia pulmonar	HRm radioterapia a flanco y pulmón		

Estadio localizado I, II, III con histología de riesgo intermedio y bajo, en remisión completa de las metástasis con quimioterapia o cirugía, esquema AVDm.

Se usa la combinación de 3 drogas (vincristina, actinomicin D y doxorubicina), el tratamiento dura 27 semanas:

- Vincristina: 1,5 mg/m², bolo intravenoso en *push* (dosis máxima 2 mg). La primera dosis se administra cuando se restablece la peristalsis luego de la cirugía (dentro de los primeros 21 días de completada la dosis de quimioterapia preoperatoria aplicada de la semana 1 a la 8), las semanas 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 y 27 (total: 20 dosis, incluidas las 8 recibidas en el preoperatorio).
- Actinomicin D: 45 µg/kg, bolo intravenoso *push* (dosis máxima 2 mg), las semanas 2, 5 y 8 (administradas en el preoperatorio) continúa las semanas 11, 14, 17, 20, 23 y 26 (total: 9 dosis).

- Doxorrubicina 50 mg/m² infusión intravenosa de 4 a 6 h, cada 6 semanas (semanas 14 y 20). Dosis máxima 300 mg/m². No administrar en la semana 26, ni durante la radioterapia.
- Realizar ecocardiograma las semanas 14, 20 y 26.
- Reducir la dosis de actinomicin D a la mitad durante los 7 días previos y 14 días después de la radioterapia.
- Reducir la dosis a la mitad en menores de 6 meses de edad.
- Reducir la dosis al 66 % en niños con peso corporal menor de 12 kg.
- Indicar radioterapia dirigida al flanco en el estadio III de todas las formas localizadas, a partir de la semana 2 hasta la 5.

Esquema de tratamiento AVDm (Estadios localizados I, II, III con histología de riesgo intermedio y bajo). A continuación, en la tabla 4.10 se muestra el esquema de tratamiento.

Tabla 4.10. Esquema de tratamiento AVDm (Estadios localizados I, II, III)

Semanas	Medicamentos	Dosis	Vía de administración
11, 17, 23 y 26	Actinomicin D	45 µg/kg	Bolo intravenoso en <i>push</i> lento (dosis máxima 2 mg)
	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i> lento (dosis máxima 2 mg)
12, 15, 18, 21, 24 y 27	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i> lento (dosis máxima 2 mg)
13, 16, 19, 22 y 25	No tratamiento		
14 y 20	Vincristina	1,5 mg/m ²	Bolo intravenoso en <i>push</i> lento (dosis máxima 2 mg)
	Actinomicin D	45 µg/kg	Bolo intravenoso en <i>push</i> lento (dosis máxima 2 mg)
	Doxorrubicina	50 mg/m ²	Infusión intravenosa de 4 a 6 h

Esquema de tratamiento régimen de riesgo alto HRm, enfermedad metastásica. Se aplica en:

- Estadio localizado II/III con histología de riesgo, o riesgo intermedio o bajo con enfermedad metastásica residual.
- Estadio localizado I, II, III con histología de riesgo alto, con enfermedad metastásica.

En los estadios locales I y II de riesgo intermedio, no se debe dar radioterapia dirigida al flanco, solo se indica irradiación a pulmón, excepto en el tipo histológico blastemal.

Régimen de alto riesgo (HRm). El tratamiento dura 34 semanas:

- Iniciar tratamiento cuando el paciente se recupere de la cirugía y presente un estado clínico favorable.
- Comenzar dentro de los 21 días de recibida la quimioterapia preoperatoria.
- Alternar dos cursos cada 21 días, sin exceder la dosis tope de doxorrubicina (300 mg/m^2).
- Indicar radioterapia en las semanas 1, 2, 3 y 4.

Se pueden aplicar 2 cursos:

- Curso 1: ciclofosfamida y doxorrubicina:
 - Ciclofosfamida 450 mg/m^2 en infusión intravenosa, con solución de suero fisiológico al 0,9% administrada en 2 h (días 1, 2, 3), acompañado de MESNA e hidratación intravenosa. 1, 7, 19 y 31.
 - Doxorrubicina 50 mg/m^2 en infusión de 4 a 6 h, con dextrosa 5 % el día 1 de las semanas 1, 7, 19 y 31 (con intervalo de 6 semanas), a una dosis total 300 mg/m^2 (incluyendo el pre y posoperatorio). Administrar después de la primera dosis de ciclofosfamida.
- Curso 2: etopósido y carboplatino:
 - Etopósido 150 mg/m^2 en infusión intravenosa durante 4 h, los días 1, 2 y 3, de las semanas 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 y 34.
 - Carboplatino 200 mg/m^2 en infusión endovenosa de 1 a 2 h, los días 1, 2, 3, de las semanas 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 y 34 (total 8 ciclos).
 - Reducir la dosis a la mitad en niños menores de 6 meses de edad.
 - Reducir la dosis al 66 % en niños con un peso corporal menor de 12 kg.
 - Administrar factor de estimulación granulocítica durante los tres días del tratamiento (en cada curso).
 - Indicar radioterapia las semanas 1, 2, 3 y 4.
 - Ecocardiograma los días 7, 27 y 31.

En la tabla 4.11 se muestra el esquema de tratamiento a seguir.

Tabla 4.11. Esquema de tratamiento régimen alto riesgo HRm (enfermedad metastásica)

Semanas	Medicamento	Dosis	Vías de administración
1, 7, 19 y 31	Ciclofosfamida	450 mg/m ²	Infusión intravenosa de 1 h más MESNA e hiperhidratación días 1, 2 y 3
	Doxorrubicina	50 mg/m ²	Infusión intravenosa de 4-6 h después de la primera infusión de ciclofosfamida día 1
4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 y 34	Etopósido	150 mg/m ²	Infusión intravenosa de 1-4 h, días 1, 2 y 3
	Carboplatino	200 mg/m ²	Infusión intravenosa de 1 h días 1, 2 y 3
5, 6, 8, 9, 11, 12, 14 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 29, 30, 32 y 33	No tratamiento		

Las indicaciones para la radioterapia son las siguientes:

- Pacientes en estadio III y con histología de riesgo intermedio (radioterapia dirigida al flanco afectado).
- Pacientes con ganglios positivos y enfermedad residual microscópica posoperatoria (10,8 Gy) o ambos.
- Si persiste enfermedad residual macroscópica, realizar un *boost* (refuerzo) sobre el resto (hasta 25,2 Gy).
- Pacientes con estadio III en los que se produce ruptura tumoral durante la cirugía, se debe administrar 15 Gy en todo el abdomen, si hay implantes peritoneales macroscópicos, la dosis sobre el abdomen es de 20 Gy y *boost* hasta 25,2 Gy en los restos macroscópicos.
- Los tumores de riesgo histológico (anaplásico) alto estadios II y III, reciben una dosis de 10,8 Gy.
- La radioterapia pulmonar se administrará a los pacientes con metástasis pulmonares que no han respondido al tratamiento con quimioterapia preoperatoria.

Se administran 12 Gy en ambos campos pulmonares, y hasta 25 a 30 Gy en lesiones residuales macroscópicas.

- Se aplicará radioterapia a todo el abdomen en casos de siembras peritoneales, enfermedad residual macroscópica y ruptura del tumor antes o durante la cirugía.

Cirugía

La cirugía constituye el arma terapéutica de elección en los estadios iniciales de la enfermedad (I y II), sin embargo, en los estadios avanzados y en pacientes con metástasis a distancia, se recomienda iniciar con la quimioterapia y valorar la cirugía una vez lograda la reducción del tamaño tumoral y el control de las metástasis, para continuar con la quimioterapia y radioterapia posoperatoria.

La cirugía deberá ser siempre electiva, excepto cuando exista ruptura tumoral por trauma, que se programará de urgencia en el primer turno del día con abordaje por la vía abdominal anterior (recomendado).

Bibliografía

- D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Feigl P, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the second national Wilms' tumor study. *Cancer*. 1981;47:2302-2311. Disponible en: <https://acortar.link/VK7DY6>
- D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum H, de Lorimier A, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1989;64(2):349-60. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2544249/>
- Davidoff AM, Interiano RB, Wynn L, Delos Santos N, Dome JS, Green DM, et al. Overall Survival and Renal Function of Patients With Synchronous Bilateral Wilms Tumor Undergoing Surgery at a Single Institution. *Ann Surg*. 2015;262(4): 570-576. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5187953/>
- Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: MINSAP; 2020. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2021/08/11/anuario-estadistico-de-salud-2020/>
- Dix DB, Seibel NL, Chi YY, Khanna G, Gratias E, Anderson JR, et al. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor with Lung Metastases: A Report from the Children's Oncology Group AREN0533 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36 (16):1564-1570. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.77.1931>
- Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: A. radiological review. *Cancer Imaging*. 2015;15(1):1-14. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40644-015-0040-6>
- Fawcner C, Howell L, Pizer BL, Dominici C, McDowell HP, Losty PD. Wilms' Tumor Lesions and Outcomes-A 25-year single center UK experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31(5):400-408. DOI: <https://doi.org/10.3109/08880018.2014.912709>

- Fernandez C, Geller JL, Ehrlich PF. Renal Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, Adamson PC, et al, editors Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia: Wolters-Kluwer; 2016. p. 753-771
- Graf N, Tinteren H, Bergeron C, Pein F, Hauvel EM, Sandstedt B, et al Characteristic and outcome stage II and III non-anaplastic Wilms tumour treated according to the SIOP trial and study. *Eur J Cancer*. 2012;48:3240-3248. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.06.007>
- Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am*. 2000;27(3):443-454. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0094-0143\(05\)70092-6](https://doi.org/10.1016/S0094-0143(05)70092-6)
- Graf N. Treatment starts with preoperative chemotherapy in SIOP-RTSG compared to initial. The role of radiotherapy for local tumor control in stage III is important, but the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) show superimposable event. *Urol Clin North Am*. 2000;27: 443-454
- Graverán Sánchez LA, Verdecia Cañizares C, Santos Labarcena ME, Pineda Fernández D. Nefroblastoma o tumor de Wilms teratomatoso. *Rev Cubana Pediatr*. 2017;89(4):1-9 Disponible en: <https://revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/300/158>
- Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(29):7312-7321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16129848/>
- Grundy PE, Green DM, Dirks AC, Berendt AE, Breslow NE, Anderson JR, et al. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and CCR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and 5: a report from the children's Oncology Group. *Pediatric Blood Cancer*. 2012;59(4):631-635. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.24123>
- Howell L, Messahel B, Powis M, Vujanic G, Saunders D, Pritchard JK, et al. Children's Cancer and Leukaemia Group. Clinical Management Guidelines Wilms Tumors. Produced by the CCLG and Renal Tumors Interest Group. 2015.
- Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JF, Sarrazin D, et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol*. 1983;1(10): 604-609. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6321673/>
- Llort Sales AL, Gros Subias L. Tumores renales en la infancia. *Pediatr Integral*. 2016;XX (7): 447-457. Disponible en: https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2016/xx07/02/n7-447-457_AnaLlort.pdf
- Mc Donald K, Sebire NJ, Anderson J, Olsen OE. Patterns of shift ADC distributions in the abdominal tumours during chemotherapy-feasibility study. *Pediatr Radiol*. 2011;41(1):99-106. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20596704/>

- Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, van den Heuvel-Eibrink MM, Acha T, Godzinski J, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III intermediate-risk Wilms Tumor (SIOP WT-2001): an open label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1156–1164. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62395-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62395-3)
- Scalabre A, Bergeron C, Brioude F, Dainese L, Cropet C, Coulomb L'hermine A, et al. Is nephron sparing surgery justified in Wilms tumor with Beckwith Wiedemann syndrome or isolated hemihypertrophy? *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(9):1571-1577. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26073>
- Smets AM, van Tinteren H, Bergeron C, De Camargo B, Graf N, Pritchard-Jones K, et al. The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms tumor. Results of the SIOP 2001 study. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):1050-1055. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.05.025>
- Tan XH, Zhang DY, Liu X, Lin T, He DW, Li XL, et al. Retrospective analysis to determine outcomes of patients with bilateral Wilms tumor undergoing nephron sparing surgery: 15-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Surg Int*. 2018;34(4): 427-433. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29368077/>
- van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Patte C, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the seven months' age of live: A collaborative study by SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG and UKCCSG Wilms tumor study group. *Pediatric Blood Cancer*. 2008;50(6):1130-1134. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.21389>
- Vujančić G, Gessler M, Ooms A, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, et al. The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2018;15(11): 693-701. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41585-018-0100-3>
- Vujančić GM, Apps JR, Moroz V, Ceroni F, Williams RD, Sebire NJ, et al. Nephrogenic rests in Wilms tumors treated with preoperative chemotherapy: The UK SIOP Wilms Tumor 2001 Trial experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(11):86-89. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26547>
- Vujanovic GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol*. 2010;63(2): 102-109. Disponible en: <https://acortar.link/Pd2FKT>



Capítulo 5

Neuroblastoma

El neuroblastoma es el más común de los tumores sólidos extracra-neales, se deriva de las células precursoras de la médula adrenal y regiones paravertebral o periaórtica donde exista sistema nervioso simpático.

Epidemiología

Abarca aproximadamente entre el 8 y 10 % de los cánceres infantiles. Es predominantemente un tumor de la infancia temprana, el 90 % de los casos se presentan en niños menores de 5 años de edad, el 37 % ocurren en el paciente menor de 1 año y la edad media al diagnóstico es de 19 meses. Predomina en infantes color de piel blanca. Los pacientes afrodescendientes tienen una enfermedad de alto riesgo y un desenlace desfavorable.

Predisposición genética y neuroblastoma familiar. Alrededor del 1 al 2 % de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma tienen antecedentes familiares y en promedio, son 9 meses más jóvenes en el momento del diagnóstico que los pacientes sin antecedentes familiares, en los que alrededor del 20 % presentan neuroblastomas primarios multifocales.

Mutaciones de la línea germinal asociadas al neuroblastoma familiar:

- Mutaciones del gen ALK: se observa en el 75 % de los neuroblastomas familiares como causa primaria.
- Mutación en el gen PHOX2B: relacionado con el síndrome de hipoventilación central congénita (síndrome de Ondina)

- Deleción en el locus 1p36 o 11q14-23: la deleción de la línea germinal en el locus 1p36 o 11q14-23 se relaciona con este tipo de neuroblastoma.

Síndromes asociados al neuroblastoma:

- Síndrome de Costello.
- Síndrome de Noonan.
- Neurofibromatosis de tipo 1.
- Síndrome de Li-Fraumeni.
- Síndromes hereditarios de feocromocitoma o paraganglioma.
- Síndrome de ROHHAD (obesidad de progresión rápida, disfunción hipotalámica, hipoventilación y disautonomía).
- Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

Factores pronósticos

Porcentaje de supervivencia calculado a 5 años, asociado con la edad del paciente en el momento del diagnóstico:

- Edad menor de 1 año: 90 %.
- Edad de 1 a 4 años: 68 %.
- Edad de 5 a 9 años: 52 %.
- Edad de 10 a 14 años: 66 %.

Características histológicas del tumor. Pueden ser favorables o desfavorables.

- Favorables:
 - Diferenciación y maduración celular: grados más elevados de maduración neuroplástica confieren un mejor pronóstico para pacientes en estadio IV sin amplificación de proteínas MYCN (protooncogén que se sobreexpresa en el neuroblastoma en más de 10 copias del gen).
 - Ganglio neuroblastoma.
 - Estroma schwanniano.
 - Neuroblastoma quístico.
- Desfavorables: un índice alto de mitosis-cariorrexis y células tumorales indiferenciadas, en el estudio histopatológico de tejido humoral.

Factores biológicos relacionados con el pronóstico. Pueden ser factores genéticos, inmunitarios, el sitio del tumor, entre otros.

- La expresión alta del gen MYCN, (protooncogén que se sobreexpresa en más de 10 copias en algunos pacientes con diagnóstico de neuroblastoma),

constituye un único factor oncogénico que induce la transformación neoplásica en las células derivadas de la cresta neural y es uno de los predictores más sólidos de mal pronóstico, está presente en el momento del diagnóstico y nunca se adquiere durante la tumorigénesis posterior del neuroblastoma que no presenta la amplificación del gen al momento del diagnóstico.

- La expresión de cinasas receptoras de neurotrofina y sus ligandos: el receptor TrkA se encuentra en tumores de riesgo bajo, la ausencia de su ligando NGF produce la remisión espontánea del tumor.
- El receptor TrkB se encuentra en los tumores de riesgo alto que expresan su ligando BDNF, que promueve la proliferación y la supervivencia celular del neuroblastoma.
- La inhibición del sistema inmunitario: los genes del sistema inmunitario del paciente ayudan a determinar la respuesta del neuroblastoma a la inmunoterapia, lo que se ha demostrado con el uso de Dinutuximab (un anticuerpo anti-GD2) combinado con el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos e interleucina 2. La presencia de ligandos inhibitorios de KIR o del ligando de KIR, se vinculó con una disminución del efecto de la inmunoterapia.
- El sitio del tumor primario: tumores primarios suprarrenales tienen mayor probabilidad de exhibir características pronósticas desfavorables, en comparación con los tumores de otros sitios, como la amplificación de MYCN, tumores en estadio IV, anomalías cromosómicas segmentarias, diploidia, tipo histológico con características desfavorables según lo descrito en la Clasificación patológica internacional del neuroblastoma (INPC), clasificación que describe la composición y diferenciación celular de los tumores neuroblásticos, así como la detección de concentraciones elevadas de lactato-deshidrogenasa (LDH) y ferritina en los estudios hematológicos de los pacientes.
- Los tumores torácicos: estos tumores experimentaron menos muertes y recidivas, con una incidencia más baja de amplificación de MYCN.
- El neuroblastoma multifocal: se presenta con poca frecuencia, a menudo en lactantes, y por lo general, tiene un buen pronóstico. Se debe considerar un neuroblastoma familiar y una mutación de la línea germinal en el gen ALK, en pacientes con neuroblastomas primarios múltiples.

Estadio de la enfermedad. En la actualidad en los grupos cooperativos de América del Norte y Europa, se utiliza el International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS) para el International Neuroblastoma Risk Group Classification System, con el fin de definir de manera uniforme la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. A diferencia del International Neuroblastoma Staging System (INSS), el compromiso de los ganglios linfáticos locorregionales no modifica el estadio del INRGSS.

Respuesta al tratamiento en pacientes con enfermedad de riesgo alto. La respuesta al tratamiento depende de varios factores:

- La persistencia de células de neuroblastoma en la médula ósea después de la administración de quimioterapia de inducción, se relaciona con un pronóstico precario, esta persistencia es posible evaluarla mediante técnicas sensibles para la detección de la enfermedad residual mínima. La persistencia de un tumor ávido de meta-yodo-bencil-guanidina con un puntaje Curie superior a 2 después de completar el tratamiento de inducción, indica un pronóstico desfavorable para pacientes con tumores de alto riesgo sin amplificación de MYCN. Un puntaje Curie superior a 0 después del tratamiento de inducción, se relaciona con un peor desenlace en pacientes con enfermedad de riesgo alto con amplificación de MYCN.
- Una disminución de las mitosis y un aumento de la diferenciación histológica del tumor primario después del tratamiento predicen la respuesta favorable.
- Concentraciones de lactato deshidrogenasa y ferritina elevadas confirieron tasas inferiores de supervivencia sin complicaciones (SSC), conservando su valor predictivo independiente

Características moleculares del neuroblastoma. De acuerdo a las características moleculares del tumor se pudiera prever el pronóstico.

Riesgo o intermedio o bajo: se presenta en niños menores de 18 meses. A menudo, estos tumores tienen ganancia de cromosomas enteros y son hiperdiploides, tienen un pronóstico favorable.

Riesgo alto: se presenta en niños mayores de 18 meses, en ocasiones, con metástasis en hueso y médula ósea. En estos pacientes es habitual detectar tumores con anormalidades cromosómicas segmentarias (ganancias o pérdidas), o amplificación de más de diez copias del gen MYCN (proteína que regula la actividad de otros genes uniéndose a regiones específicas del ADN y controlando el primer paso de la producción de proteínas), este gen pertenece al grupo de los oncogenes y se

expresa aproximadamente en el 25 % de los tumores, es posible observar en este grupo de riesgo anomalías cromosómicas segmentarias en los cromosomas 1p, 1q, 3p, 11q, 14q y 17p, expresión del gen FOXR2 en alrededor del 8 % de los casos, mutaciones en el gen ALK en alrededor del 10 % de los pacientes, y alteraciones genómicas que promueven el mantenimiento de los telómeros lo cual provoca mayor supervivencia de las células malignas.

Clasificación celular

Se clasifican como uno de los tumores infantiles de células redondas pequeñas y azules. Son un grupo de neoplasias malignas que se caracterizan por la proliferación de células indiferenciadas de tamaño pequeño. Son tumores embrionarios agresivos que se presentan en niños y adultos jóvenes.

Sistemas de clasificación internacional para el estudio histopatológico de los tumores neuroblásticos

Sistema de Clasificación Patológica Internacional del Neuroblastoma (INPC). El Comité Internacional de Patología del Neuroblastoma, integrado por seis patólogos miembros, se reunió con el objetivo de proponer una clasificación pronósticamente significativa y biológicamente relevante basada en las características morfológicas de los tumores neuroblásticos (NT), es decir, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma.

Este es un sistema de clasificación vinculado a la edad que pronósticamente es el más significativo y biológicamente relevante. La clasificación también puede utilizarse como herramienta para comparar las características histológicas con las propiedades genéticas y biológicas moleculares de los tumores neuroblásticos. Distingue dos grupos según las características histológicas de los tumores ligada a la edad:

- *Histología favorable.* Los tumores en el grupo de histología favorable están dentro de una secuencia de maduración ligada a la edad desde neuroblastoma poco diferenciado (edad <1,5 años) a diferenciador (edad <5 años) a ganglioneuroblastoma, entremezclado y ganglioneuroma. Los tumores de neuroblastoma en este grupo deben tener MKI bajo (edad <5 años) o hasta intermedio (edad <1,5 años).
- *Histología desfavorable.* Son tumores con histologías inmaduras para la edad de los pacientes y se clasifican en un subtipo indiferenciado (en cualquier

edad) o pobremente diferenciado (edad $\geq 1,5$ años) o cualquier subtipo (edad ≥ 5 años) del neuroblastoma. Entre los tumores de neuroblastoma, aquellos con MKI alto (en cualquier edad) o intermedio (edad $\geq 1,5$ años) también califican como de histología desfavorable. La formación nodular neuroblástica en el ganglioneuroblastoma, tumor nodular también se considera un signo de crecimiento agresivo.

Sistema de estadiaje internacional del neuroblastoma. Grupo de Oncología Infantil (COG). Es otra de las clasificaciones utilizadas, que agrupa a estos tumores por estadios, según su localización, de la siguiente manera:

- *Estadio 1.* Tumor localizado con escisión macroscópica completa, con enfermedad residual microscópica o sin esta. No hay compromiso microscópico de los ganglios linfáticos ipsilaterales representativos (es decir, es posible que se obtenga un resultado positivo en los ganglios extirpados que estaban unidos al tumor primario).
- *Estadio 2A.* Tumor localizado con escisión macroscópica incompleta. No hay compromiso microscópico de los ganglios linfáticos ipsilaterales representativos no adheridos al tumor.
- *Estadio 2B.* Tumor localizado con escisión macroscópica completa o sin esta, hay compromiso de los ganglios linfáticos ipsilaterales no adheridos al tumor. Se debe obtener un resultado negativo para compromiso microscópico en los ganglios linfáticos contralaterales agrandados.
- *Estadio 3.* Tumor unilateral irresecable con infiltración que pasa la línea media, con compromiso ganglionar regional o sin este; o tumor unilateral localizado con compromiso ganglionar regional contralateral; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irresecable) o compromiso ganglionar. La línea media se define como la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrar la columna vertebral o más allá del lado opuesto de la columna.
- *Estadio 4.* Cualquier tumor primario con diseminación a ganglios linfáticos distantes, huesos, médula ósea, hígado, piel u otros órganos, con excepción de lo definido para el estadio 4S.
- *Estadio 4S.* Tumor primario localizado, como se define para los estadios 1, 2A o 2B, con diseminación limitada a la piel, el hígado o la médula ósea (por definición, solo incluye a lactantes menores de 12 meses). El compromiso medular debe ser mínimo (es decir, <10 % de células nucleadas totales malignas identificadas en la muestra de biopsia ósea o por aspiración de médula

ósea). Un compromiso más extenso de la médula ósea se considera enfermedad en estadio 4. Si se hace una gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG), el resultado debe indicar ausencia de enfermedad en la médula ósea.

Sistema Internacional de Riesgo de Neuroblastoma (INRGSS). Con el propósito de elaborar un sistema de estadificación independiente de la extensión de la resección quirúrgica, en el año 2005 se creó el International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), es un sistema que utiliza factores de riesgo definidos por imagen (IDRF) para categorizar los tumores locorregionales como L1 (IDRF ausentes), L2 (IDRF presentes), M (metastásicos) o MS (el equivalente a 4S del INSS). En numerosos estudios, la presencia de IDRF se ha relacionado con un aumento de complicaciones intraoperatorias, resección tumoral incompleta y peor supervivencia.

Factores de riesgo definidos mediante imágenes (FRDI). Son factores de riesgo quirúrgicos detectados por la imagen al diagnóstico, y cuya presencia sugiere que la extirpación del tumor puede ser difícil o arriesgada en el momento de la cirugía inicial, y aunque se debe individualizar cada caso, la resección completa sería considerada de riesgo. De este modo, la imagen al diagnóstico cobra mayor importancia, independiente del tipo de cirugía. Este nuevo sistema de estadificación no intenta sustituir al INSS, cuya aplicación en paralelo constituye la recomendación actual para lograr una mejor comparación de los ensayos clínicos basados en el riesgo.

Los factores de riesgo definidos mediante imágenes son:

- Extensión tumoral ipsilateral dentro de dos compartimentos corporales: cuello y pecho; pecho y abdomen; abdomen y pelvis.
- Infiltración de órganos o estructuras adyacentes: pericardio, diafragma, riñón, hígado, bloque duodeno-pancreático, mesenterio.
- Encapsulamiento tumoral de vasos sanguíneos mayores: arteria vertebral, yugular interna, vasos subclavios, arteria carótida, aorta, vena cava, vasos torácicos mayores, ramas de la arteria mesentérica superior en sus raíces, eje celíaco y vasos ilíacos.
- Compresión de la tráquea o los bronquios centrales.
- Encapsulamiento del plexo braquial.
- Infiltración del puerto hepático o el ligamento hepatoduodenal.
- Infiltración de la unión costovertebral entre T9 y T12.
- Tumor que cruza la muesca ciática.

- Tumor que invade el pedículo renal.
- Extensión del tumor a la base del cráneo.
- Extensión tumoral intraespinal de tal forma que más de un tercio del canal espinal se encuentra invadido, el espacio leptomeníngeo desaparecido o la señal del cordón espinal en la resonancia magnética es anómala.

Manifestaciones clínicas

Los signos y síntomas del neuroblastoma reflejan la localización del tumor primario, de la enfermedad regional y de la metastásica. La enfermedad abdominal se manifiesta con distensión, malestar y raramente disfunción del tracto gastrointestinal, a pesar de estar relacionado con alteraciones del metabolismo de las catecolaminas y síndrome febril. La presencia de hipertensión, taquicardia, enrojecimiento y sudoración son síntomas infrecuentes, aunque se pueden presentar. El examen físico puede revelar una masa abdominal dura y fija, así como signos de afectación de sitios metastásicos, permitiendo también una estimación de la localización y del tamaño.

El compromiso masivo del hígado en la enfermedad metastásica (síndrome de Pepper) es frecuente en lactantes y recién nacidos, y puede causar afectación respiratoria. Ocasionalmente los grandes tumores torácicos primarios están asociados con obstrucción mecánica y síndrome de la vena cava superior.

Los tumores paraespinales en el tórax, abdomen y pelvis, pueden extenderse dentro del canal raquídeo, y causar síntomas relacionados con la compresión de la médula espinal o de las raíces nerviosas (dolor radicular, paraplejía aguda o subaguda, disfunción urinaria e intestinal). La extensión al canal medular se considera una verdadera urgencia oncológica y requiere un abordaje inmediato. El tratamiento puede incluir cualquiera de las modalidades: cirugía, quimioterapia y radioterapia.

Los tumores cervicales y torácicos superiores pueden estar asociados con el síndrome de Horner (ptosis, miosis, anhidrosis). La proptosis y equimosis periorbitaria (ojos de mapache) son frecuentes, y resultan de la infiltración retrobulbar y orbitaria por el tumor.

La diseminación a la médula ósea y hueso (síndrome de Hutchinson), causa dolor óseo. En adición, la sustitución de la médula ósea por el tumor puede producir síntomas por fallas a este nivel (anemia, hemorragia o un riesgo alto de infecciones). El compromiso de la piel se ve exclusivamente en recién nacido y el lactante, y está caracterizado por la presencia de nódulos subcutáneos azulados (síndrome de Blueberry Muffin).

Las opsomioclonías o la ataxia cerebelar se han observado en aproximadamente el 4 % de los pacientes, y generalmente está asociado a un pronóstico más favorable y tasas de supervivencias excelentes. El tratamiento con hormona adrenocorticotropa o con corticosteroides es efectivo en casos agudos.

Sistemática diagnóstica

Imágenes del tumor: las imágenes del tumor primario, por lo general se obtienen mediante tomografía computarizada o imágenes por resonancia magnética (IRM) con contraste. Los tumores paraespinales que están a punto de comprimir la médula espinal se estudian mediante imágenes por resonancia magnética (IRM).

La meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG) es una parte esencial de la evaluación diagnóstica estándar del neuroblastoma, además de evaluar la respuesta al tratamiento. Aproximadamente el 90 % de los pacientes con este diagnóstico son ávidos de esta molécula. La tomografía por emisión de positrones (TEP) con flúor F 18-fluorodesoxiglucosa es útil para evaluar la extensión de la enfermedad en pacientes cuyos tumores no son ávidos de MIBG. Las imágenes con I131, 123 I-MIBG son óptimas para identificar metástasis en el tejido blando y los huesos y se ha demostrado en estudios prospectivos que son superiores a la tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa-tomografía computarizada (TEP-TC), en las etapas III y IV de la enfermedad.

Metabolitos de las catecolaminas en la orina: antes de iniciar el tratamiento, se mide la excreción urinaria de los metabolitos de las catecolaminas como el ácido vanil-mandélico (VMA) y el ácido homovanílico (HVA) por miligramo de creatinina excretada.

Exámenes hematológicos y hemoquímicos: se debe evaluar función renal, hepática, hematológica. Incluir hemoglobina, hematocito, leucograma con diferencial, conteo de plaquetas, eritrosedimentación, coagulograma completo, grupo sanguíneo, glicemia, creatinina, uratos, urea, transaminasa glutámico oxalacética (TGO), transaminasa glutámico pirúvica (TGP), fosfatasa alcalina (FAL), gamma glutamil transferasa (GGT), bilirrubinas, colesterol, triglicéridos, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, sodio (Na) y potasio (K).

Estudios de anatomía patológica. Entre ellos la **biopsia:** en los ensayos clínicos actuales del Grupo de Estudio de Cáncer Infantil (COG), se necesita extraer tejido tumoral para obtener todos los datos biológicos necesarios para asignar el grupo de riesgo y determinar la estratificación posterior del tratamiento. La obtención de una biopsia tisular es un requisito absoluto para determinar la clasificación patológica internacional del neuroblastoma (INPC). Se necesita tejido de varias

biopsias con aguja, o aproximadamente 1 cm³ de tejido de una biopsia abierta para la estadificación biológica correcta. El hallazgo de compromiso tumoral extenso de la médula ósea en combinación con concentraciones altas de metabolitos de las catecolaminas, quizás sea adecuado para el diagnóstico o la asignación del grupo de riesgo o el tratamiento de los pacientes mayores de 18 años con enfermedad en estadio IV; sin embargo, la INPC no se puede determinar a partir de un tumor metastásico en la médula ósea. Se puede realizar con éxito una prueba de amplificación de MYCN en la médula ósea comprometida, si el compromiso tumoral alcanza al menos el 30 %. Sin embargo, se debe intentar obtener una biopsia adecuada del tumor primario.

Otro estudio importante de anatomía patológica es el *estudio de enfermedad mínima residual de médula ósea*. Tiene como objetivo detectar la presencia de un número pequeño de células cancerosas que permanecen en el cuerpo después del tratamiento y constituye un factor importante para predecir la eficacia del tratamiento e identificar los pacientes que tienen un mayor riesgo de recaída, es posible detectarla mediante pruebas de citometría de flujo, reacción en cadena de la polimerasa (RCP) y secuenciación de próxima generación (NGS).

Otros métodos de diagnóstico. *Biopsia líquida:* Las nuevas terapias dirigidas a las características biológicas del neuroblastoma tienen un valor clínico importante para el tratamiento personalizado. Sin embargo, los marcadores biológicos actuales para el neuroblastoma se analizan principalmente mediante biopsia de tejido. En los últimos años, los biomarcadores circulantes del neuroblastoma basados en biopsia líquida han atraído cada vez más atención. Este tipo de biopsia se basa en el análisis de sangre que puede detectar células tumorales en el neuroblastoma. Este procedimiento no invasivo puede ayudar a diagnosticar y monitorear la enfermedad, puede detectar células tumorales circulantes, ácidos nucleicos libres, exosomas y nucleosomas circulantes. El análisis de estos elementos permite conocer las mutaciones de las células tumorales y predecir la resistencia a los tratamientos. Para realizar la biopsia líquida, se extrae una muestra de sangre periférica y se analiza el ADN y ARN de las células tumorales.

Diagnóstico de neuroblastoma fetal o neonatal. Es un cáncer que se desarrolla en las células nerviosas inmaduras del feto. Es el tumor embrionario más frecuente en los recién nacidos y representa más del 20% de los cánceres neonatales, se presenta en lactantes de 3 meses o menos en los que se observan masas suprarrenales localizadas con menos de 3,1 cm, sin compromiso de grandes vasos u órganos. Se realiza observación por un periodo de 1 a 18 meses.

Criterios diagnósticos inequívocos de neuroblastoma

El criterio mínimo establecido para diagnosticar el neuroblastoma, por acuerdo internacional, se basa en una de las características siguientes:

- Un diagnóstico patológico inequívoco mediante análisis de tejido tumoral con microscopía óptica (con inmunohistología microscopía electrónica, o sin estas).
- La combinación de la identificación inequívoca de células tumorales en una muestra de médula ósea, obtenida por aspiración o biopsia por trépano (Ej.: sincitios o racimos de células inmunocitológicamente positivas).
- Concentraciones elevadas de metabolitos de catecolaminas urinarios.

Distribución de los pacientes teniendo en cuenta las recaídas y la mala respuesta al tratamiento

En las tablas 5.1, 5.2 y 5.3 se muestra la asignación de los pacientes, según el Grupo de Oncología Infantil, (Children's Oncology Group COG) y de acuerdo al grupo de riesgo.

Tabla 5.1. Asignación de los pacientes por grupos de riesgo, según COG riesgo bajo

INSS Estadio	Edad	AMP. MYCN	INCP	ADN Ploidía	Riesgo Grupo
1	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
2a/2b	<1 año	Cualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Bajo
4s	<1 año	No amplifi- cada	Favorable	>1 año	Bajo

Leyenda: COG: Children Oncology Group, INPC = International Neuroblastoma Pathologic Classification, INSS = International Neuroblastoma Staging System.

Tabla 5.2. Asignación de los pacientes por grupo de riesgo, según COG riesgo intermedio

INSS Estadio	Edad	Estado del NMyC	INCP	Ploidía del ADN	Grupo de riesgo
3	<1 año	No amplificada	Cualquiera	Cualquiera	Intermedio
	1-18 años	No amplificada	Favorable	Cualquiera	Intermedio
	<1 año	No amplificada	Cualquiera	Cualquiera	Intermedio

Tabla 5. 2. Continuación

INSS Estadio	Edad	Estado del NMyC	INCP	Ploidía del ADN	Grupo de riesgo
4	<1 año	No amplificada	Cualquiera	Igual 1	Intermedio
4S	<1 año	No amplificada	Desfavorable	Cualquiera	Intermedio

Leyenda: INPC = International Neuroblastoma Pathologic Classification, INSS = International Neuroblastoma Staging System

Tabla 5.3. Asignación de los pacientes por grupo de riesgo según COG) riesgo alto

INSS Estadio	Edad	MYCN Estado	INCP	ADN Ploidía	Riesgo Grupo
2A/2B	≥1-18 a	Amplificado	Desfavorable	Cualquiera	Alto
3	<1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	<1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	≥1-18 a	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
4	<1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto
	≥1-18 a	Aualquiera	Cualquiera	Cualquiera	Alto
4S	<1	Amplificado	Cualquiera	Cualquiera	Alto

Leyenda: INPC = International Neuroblastoma Pathologic Classification, INSS = International Neuroblastoma Staging System.

Tratamiento según los grupos de riesgo de recaída y de mala respuesta al tratamiento

En caso de riesgo bajo se realiza:

- Cirugía seguida de observación.
- Protocolo de quimioterapia (COG 9641) con cirugía o sin esta, para enfermedad sintomática o enfermedad evolutiva irreseccable después de la cirugía.
- Observacion sin biopsia en el neuroblastoma perinatal menor de 12 meses, con tumores suprarrenales pequeños y asintomáticos con el gen N-myc

(gen que codifica una proteína que participa en el control del crecimiento celular y la proliferación), no amplificado, (con menos de 10 copias en el ADN del tumor) y sin presencia de aberración cromosómica. No se considera tratamiento estándar.

Riesgo intermedio: en este grupo se efectúa:

- Protocolo de quimioterapia (COG-A3961) con cirugía o sin esta.
- Cirugía y observación para lactantes.
- Radioterapia, solo para tratamiento de urgencia.

Riesgo alto: en estos pacientes se realiza:

- Anticuerpo ANTI-GD2 CH14.18, (dinutuximab) con interleucina 2 e isotretinoína.
- Fase de inducción: incluye quimioterapia y resección quirúrgica (COG 3891).
- Fase de consolidación: ciclos en tándem de terapia mielosupresora y trasplante de células madres hematopoyética (TCMH), radioterapia y dinotuximab con factor estimulante de colonia de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) e isotretinoína. Mantenimiento: inmunoterapia con GM-CSF y tratamiento con isotretinoína.
- Fase de mantenimiento: ácido 13-Cis-retinoico o seguimiento. Anticuerpo monoclonal dinotuxima.

Indicaciones para la radioterapia:

- Tumor que amenaza la vida o un órgano, que no responde suficientemente rápido a la quimioterapia o la cirugía.
- Enfermedad evolutiva.
- Antes, durante o después del tratamiento mielodepresor, dirigida al tumor primario (se alcanzó o no una escisión completa) y a los sitios con metástasis óseas positivos en forma sistemática para meta-yodo-bencil-guanidina (MIBG). No se ha determinado la dosis óptima de radioterapia.
- Sitios metastásicos al diagnóstico.
- Consolidar el control local después de la resección quirúrgica.

Esquemas de quimioterapia según la clasificación de riesgo asignada

Riesgo bajo. Los neuroblastomas de riesgo bajo se tratan generalmente con resección quirúrgica y observación solamente. Los tumores en estadio II se tratan con quimioterapia, exclusivamente si se resecó menos del 50 % del tumor. En los

demás pacientes de riesgo bajo, se recomienda la quimioterapia solo para síntomas que amenazan la vida o los órganos (disnea, isquemia renal o vesical, compresión de la médula espinal, obstrucción gastrointestinal o genitourinaria y coagulopatía), y no pueden aliviarse con una resección quirúrgica segura de la masa. La quimioterapia se administra durante 6 a 24 semanas y consta de dosis moderadas de carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido.

Riesgo intermedio. Se incluyen los pacientes que cumplen lo establecido por el Grupo de Estudio de Oncología Infantil (Children's Oncology Group Study, COG). Protocolo de quimioterapia A 3961.

Pacientes con características biológicas favorables:

- Ciclo 1: Carboplatino/etopósido.
- Ciclo 2: Carboplatino/ ciclofosfamida /doxorubicina.
- Ciclo 3: Ciclofosfamida/etopósido.
- Ciclo 4: Carboplatino/etopósido/doxorubicina.

Evaluar al paciente al finalizar el cuarto ciclo, si la respuesta no es favorable, continuar con 5 a 8 ciclos, según se muestra en el protocolo. Si la respuesta es favorable, al finalizar el cuarto ciclo se debe evaluar cirugía.

Pacientes con características biológicas desfavorables:

- Ciclo 1: Carboplatino/etopósido.
- Ciclo 2: Carboplatino/ciclofosfamida/doxorubicina.
- Ciclo 3: Ciclofosfamida/etopósido.
- Ciclo 4: Carboplatino/etopósido/doxorubicina.
- Ciclo 5: Ciclofosfamida/etopósido.
- Ciclo 6: Carboplatino/ciclofosfamida/doxorubicina.
- Ciclo 7: Carboplatino/etopósido.
- Ciclo 8: Ciclofosfamida/doxorubicina.

En estos pacientes se evaluará la cirugía al finalizar el octavo ciclo.

Las dosis, vías de administración y días de los citotóxicos son:

- Carboplatino: 560 mg/m^2 por día, (18 mg/m^2 menos de 12 kg de peso), intravenoso, día 1.
- Etopósido: 120 mg/m^2 por día, (4 mg/kg por día, menos de 12 kg de peso), intravenoso, día 1 al 3.
- Ciclofosfamida: 1 g/m^2 /por día, (3 solo para los ciclos 3, 6 y 8 o 33 mg/kg por día, menos de 12 kg de peso), intravenosa, día 1.
- Doxorubicina: 30 mg/m^2 por día, (1 mg/kg por día), intravenoso, día 1.

Tratamiento de quimioterapia para los pacientes, según lo establecido por el Grupo de Estudio de Oncología Infantil (COG):

Riesgo alto:

- Primera fase. Inducción:
 - Semanas 0, 4, 13, 17 y 18: Esquema CDEC (cisplatino, doxorrubicina, etopósido, ciclofosfamida).
 - Semana 12: realizar biopsia de médula ósea.
 - Semana 21: evaluar radioterapia.
- Segunda fase. Consolidación/Trasplante autólogo de médula ósea (TMOA):
 - Semana 22: Esquema CIDE (cisplatino, ifosfamida, doxorrubicina, etopósido) o Esquema CEM (carboplatino, etopósido, melfalan). Irradiación corporal total (TBI). Trasplante autólogo de médula ósea (TMOA).
 - Semanas 26 y 30: Esquema CIDE (cisplatino, ifosfamida, doxorrubicina, etopósido).
 - Semana 34: Evaluar y seleccionar la conducta posterior, que pudiera ser, observación, bioterapia o inmunoterapia.
- Tercera fase. Mantenimiento, bioterapia, seguimiento:
 - Semana 34: Ácido 13-Cis-retinoico o seguimiento. Anticuerpo monoclonal dinotuximab.
 - Semana 46: Ácido 13-Cis-retinoico o seguimiento.
 - Semana 58: Seguimiento.

Las dosis, vías de administración y días de los citotóxicos son:

- Esquema CDEC
 - Cisplatino, 60 mg/m², intravenoso, día 0.
 - Doxorrubicina, 30 mg/m², intravenoso, día 2.
 - Etopósido, 100 mg/m², intravenoso, días 2 y 5.
 - Ciclofosfamida, MESNA, 1000 mg/m², intravenoso, días 3 y 4.
- Esquema CIDE:
 - Cisplatino, 40 mg/m², intravenoso/infusión continua, días 0 al 3.
 - Ifosfamida, MESNA, 2500 mg/m², intravenoso, días 0 al 3.
 - Doxorrubicina, 10 mg/m², intravenoso/infusión continua, días 0 al 3.
 - Etopósido, 125 mg/m², intravenoso/infusión continua, días 0 al 3.
- Esquema CEM. Irradiación corporal total:
 - Carboplatino, 250 mg/m², intravenoso/infusión continua, días -8 a -5.
 - Etopósido, 160mg mg/m², intravenoso/intratecal, días -8 a -5.

- Melfalan, 140 mg/m², intravenoso, día 7 y 70 mg/m², intravenoso, días -7 a -6.
 - TBI: Irradiación corporal total, días -3 a -1.
- Ácido 13-cis-retinoico: 160 mg/m², dividir dosis 2 veces al día de 0 al 13, cada 28 días, 3 ciclos por curso. Total: 2 cursos.

Riesgo alto. Un esquema de tratamiento para los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de riesgo alto es el European HR-NBL1 SIOPEN study (tabla 5.4).

Tabla 5.4. Esquema de quimioterapia COJEC para neuroblastoma riesgo alto

Bloques	Fármaco	Dosis	Días	Vía	Horas	Observ.
Bloque A	Carboplatino	750 mg/m ²	1	iv	3	Repetir día 41
		6,6 mg/kg				
	Etopósido	175 mg/m ²	1	iv	3	
		5 mg/kg				
Bloque B	Vincristina	1,5 mg/m ²	1	iv	1	
		0,05 mg/kg				
	Cisplatino	80 mg/m ²	11	iv	6	Repetir días 31, 51 y 71
		1,5 mg/m ²	11	iv	1	
Bloque C	Vincristina	0,05 mg/kg				
	Etopósido	175 mg/m ²	21 y	iv	3	Repetir día 61
		5 mg/kg	22			
	Vincristina	1,5 mg/m ²	21	iv	1	
		0,05 mg/kg				
	Ciclosfosfamida	1050 mg/m ²	21 y	iv	6	
		0,05 mg/kg	22			

Criterios internacionales de respuesta al tratamiento

A continuación, se procede a enumerar los criterios que internacionalmente se utilizan para dar respuesta al tratamiento de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma:

- Respuesta completa (RC): desaparición total del tumor, sin indicios de enfermedad. Las concentraciones de VMA/HVA son normales.

- Respuesta parcial muy buena (MBRP): el tumor primario ha disminuido entre 90 y 99 % y no hay indicios de enfermedad metastásica. Las concentraciones de VMA/HVA en orina son normales. Se permite cambios residuales en hueso.
- Respuesta parcial (RP): una reducción entre 50 y 90 % en el tamaño de todas las lesiones cuantificables; el número de localizaciones positivas en las exploraciones óseas se ve disminuido en más de 50 % y no hay presencia de lesiones nuevas.
- Respuesta mixta (RM): no hay lesiones nuevas se ve una reducción entre 50 y 90 % de cualquier lesión cuantificable (primaria o metastásica), con menos del 50 % de reducción en otras lesiones y menos de 25 % de aumento en cualquier lesión.
- Enfermedad estable (EE): no hay lesiones nuevas; reducción de menos de 50 % y aumento menor del 25 % en cualquier lesión.
- Progresión de la enfermedad (PE): cualquier lesión nueva; aumento de cualquier lesión cuantificable en más de 25 %; médula ósea previamente negativa que se positiviza. Un aumento persistente en la concentración VMA/HVA en la orina con enfermedad estable, o aumento en la concentración de VMA/HVA sin indicios clínicos o radiográficos de intravenosolución que indique enfermedad intravenoso evolutiva, pero que demanda un seguimiento continuo. Se debe ser cuidadoso al diagnosticar una enfermedad metastásica en un lactante al que inicialmente se consideró de estadio 1 o 2. Si la localización de las metástasis concuerda con el patrón de enfermedad 4S (piel, hígado, médula ósea con infiltración menor del 10 %), se debe tratar como un estadio 4S.

Tratamiento del neuroblastoma recidivante

El tratamiento para el neuroblastoma recidivante en pacientes clasificados inicialmente como de riesgo bajo consiste en:

- Cirugía seguida de observación o quimioterapia.
- Quimioterapia y posible cirugía posterior.
- Carboplatino, ciclofosfamida, doxorubicina y etopósido.
- Ciclofosfamida y topotecán.

Para los pacientes con neuroblastoma recidivante clasificados como de riesgo intermedio es:

- Cirugía (resección completa).
- Cirugía (resección incompleta) seguida de quimioterapia.

Para el neuroblastoma recidivante en pacientes clasificados de riesgo alto. Cualquier recidiva tiene un pronóstico muy desfavorable. En estos casos se pueden incluir los pacientes en ensayos clínicos y considerar los cuidados paliativos como parte del plan de tratamiento.

Opciones de tratamiento: quimioterapia en combinación con inmunoterapia:

- Temozolomida, irinotecán y dinutuximab.
- 131I-MIBG. 131I-MIBG solo, en combinación con otro tratamiento, o seguimiento de rescate de células madre.
- Inhibidores de ALK. crizotinib u otros inhibidores de ALK, para pacientes con mutaciones en ALK.

Quimioterapia:

- Topotecán en combinación con ciclofosfamida o etopósido.
- Temozolomida con irinotecán.
- Inmunoterapia: se han evaluado nuevos fármacos anti-GD2 (antígeno sobreexpresado en tumores como el neuroblastoma) en pacientes con neuroblastoma recidivante o resistente al tratamiento. El anti-GD2 Hu14.18 se ha unido de forma química a la IL-2 y se ha combinado con el GM-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos). Un ensayo de fase II de este régimen notificó algunas respuestas duraderas.

Seguimiento

La vigilancia se realiza al momento del nacimiento o del diagnóstico de la predisposición al neuroblastoma, cada 3 meses hasta los 6 años de edad, y luego cada 6 meses hasta los 10 años de edad:

- Ecografía abdominal.
- Evaluación cuantitativa y normalizada de catecolaminas urinarias, como el ácido vanililmandélico (VMA) y el ácido homovanílico (HVA) urinarios, mediante cromatografía de gases y espectroscopia de masa, análisis de muestra de orina al azar normalizada según la creatinina urinaria).
- Radiografía de tórax.

Bibliografía

Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, Maris JM, London WB, Buxton A, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1313-1323. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001527>

- Berthold F, Faldum A, Ernst A, Boos J, Dilloo D, Egger A, et al. Extended induction chemotherapy does not improve the outcome for high-risk neuroblastoma patients: results of the randomized open-label GPOH trial NB2004-HR. *Ann Oncol.* 2020;31(3): 422-429. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.11.011>
- Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11(8):1466-77. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8336186/>
- Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 1988;6(12):1874-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3199170/>
- Canete A, Gerrard M, Rubie H, Castel V, Di Cataldo A, Munzer C, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1014-9. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.5839>
- Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer.* 2000;36(7):901-8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0959-8049\(00\)00058-7](https://doi.org/10.1016/S0959-8049(00)00058-7)
- Furman WL, Federico SM, McCarville MB, Shulkin BL, Davidoff AM, Krasin MJ, et al. A Phase II Trial of Hu14.18K322A in Combination with Induction Chemotherapy in Children with Newly Diagnosed High-Risk Neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* 2019;25(21):6320-6328. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1452>
- Gauguet JM, Pace-Emerson T, Grant FD, Shusterman S, DuBois SG, Frazier AL, et al. Evaluation of the utility of (99m) Tc-MDP bone scintigraphy versus MIBG scintigraphy and cross-sectional imaging for staging patients with neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(11). DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.26601>
- Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Hashibe M, Boffetta P. The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2009;23(2):125-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19159399/>
- Joshi VV, Silverman JF. Pathology of neuroblastic tumors. *Semin Diagn Pathol.* 1994;11(2):107-17. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7809504/>
- Kubota M, Suita S, Tajiri T, Shono K, Fujii Y. Analysis of the prognostic factors relating to better clinical outcome in ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2000;35(1):92-5. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0022-3468\(00\)80021-4](https://doi.org/10.1016/S0022-3468(00)80021-4)
- Kushner BH, Kramer K, Modak S, Cheung NK. Sensitivity of surveillance studies for detecting asymptomatic and unsuspected relapse of high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(7):1041-6. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.6107>

- London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(27): 6459-65. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116153/>
- London WB, Frantz CN, Campbell LA, Seeger RC, Brumback BA, Cohn SL, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 2010;28(24):3808-15. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.27.5016>
- Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, et al.: Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1991;9(4):581-91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jco.2010.10.022>
- Mody R, Naranjo A, Van Ryn C, Yu AL, London WB, Shulkin BL, et al. Irinotecan-temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017;18(7):946-957. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30355-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30355-8)
- Moroz V, Machin D, Faldum A, Hero B, lehara T, Mosseri V, et al. Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Eur J Cancer*. 2011;47(4):561-71. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jco.2010.10.022>
- Mosse YP, Laudenslager M, Khazi D, Carlisle AJ, Winter CL, Rappaport E, et al. Germline PHOX2B mutation in hereditary neuroblastoma. *Am J Hum Genet*. 2004;75(4):727-30. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1182065/>
- Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008;455(7215):930-5. Disponible en: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC2672043/?utm_source=mira-news&utm_medium=miragenews&utm_campaign=news
- Mossé YP, Lim MS, Voss SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al. Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):472-80. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3730818/>
- Newman EA, Nuchtern JG. Recent biologic and genetic advances in neuroblastoma: Implications for diagnostic, risk stratification, and treatment strategies. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(5):257-264. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.09.007>
- Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al.: A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg*. 2012;256(4):573-80. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3383182/>
- Papathanasiou ND, Gaze MN, Sullivan K, Aldridge M, Waddington W, Almuhaideb A, et al. 18F-FDG PET/CT and 123I-metaiodobenzylguanidine imaging in high-risk neuroblastoma

- ma: diagnostic comparison and survival analysis. *J Nucl Med.* 2011;52(4):519-25. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.083303>
- Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer.* 2003;98(10):2274-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14601099/>
- Pinto NR, Applebaum MA, Volchenbom SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2015;33(27):3008-17. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4567703/>
- Raabe EH, Laudenslager M, Winter C, Wasserman N, Cole K, LaQuaglia M, et al. Prevalence and functional consequence of PHOX2B mutations in neuroblastoma. *Oncogene.* 2008;27(4):469-76. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210659>
- Russell HV, Golding LA, Suell MN, Nuchtern JG, Strother DR. The role of bone marrow evaluation in the staging of patients with otherwise localized, low-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(7):916-9. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.20520>
- Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al.: Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol.* 2000;18(6):1260-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10715296/>
- Serra A, Häberle B, König IR, Kappler R, Suttorp M, Schackert HK, et al. Rare occurrence of PHOX2b mutations in sporadic neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(10):728-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19011468/>
- Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 1999;86(2):364-72. DOI:[https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19990715\)86:2%3C364::AID-CN-CR21%3E3.0.CO;2-7](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19990715)86:2%3C364::AID-CN-CR21%3E3.0.CO;2-7)
- Shusterman S, Naranjo A, Van Ryn C, Hank JA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Antitumor Activity and Tolerability of hu14.18-IL2 with GM-CSF and Isotretinoin in Recurrent or Refractory Neuroblastoma: A Children's Oncology Group Phase II Study. *Clin Cancer Res.* 2019;25(20):6044-6051. DOI: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-0798>
- Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol.* 2012;30(15):1842-1848. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3383182/>
- Teshiba R, Kawano S, Wang LL, He L, Naranjo A, London WB, et al. Age-dependent prognostic effect by Mitosis-Karyorrhexis Index in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Dev Pathol.* 2014;17(6):441-9. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4340697/>

- Twist CJ, Schmidt ML, Naranjo A, London WB, Tenney SC, Marachelian A, et al. Maintaining Outstanding Outcomes Using Response- and Biology-Based Therapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma: A Report From the Children's Oncology Group Study ANBL0531. *J Clin Oncol*. 2019;37(34):3243-3255. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6881103/>
- van Limpt V, Schramm A, van Lakeman A, Sluis P, Chan A, van Noesel M, et al. The Phox2B homeobox gene is mutated in sporadic neuroblastomas. *Oncogene*. 2004;23(57): 9280-8. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1208157>
- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. et al. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64 (2): 83-103. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488779/>

Oncopediatría

Guía de tumores frecuentes

Según la Organización Mundial de la Salud, muchos cánceres se pueden prevenir, otros detectar en las primeras etapas de su desarrollo para ser tratados y curados, incluso enlentecer su progresión en etapas avanzadas, controlar o reducir el dolor y ayudar a los pacientes y familiares a sobrellevar la carga de tan compleja enfermedad.

La presente obra forma parte de las acciones del Programa del Control del Cáncer del Ministerio de salud Pública de Cuba para orientar a los profesionales de la salud vinculados al control del cáncer en la edad pediátrica y al trabajo multidisciplinario de oncólogos, pediatras, patólogos, psicólogos, radiólogos, cirujanos pediatras, oftalmólogos, neurocirujanos, entre otros especialistas, según la localización del tumor, y mejorar así la calidad de la atención que brindan.

Oncopediatría. Guía de tumores frecuentes está encaminada a uniformar las acciones para el diagnóstico temprano, toma de decisiones y tratamiento oportuno de los tumores más frecuentes en la etapa infanto-juvenil, como el linfoma de Hodgkin y no Hodgkin, el tumor de Wilms, retinoblastomas y neuroblastomas. Es la primera vez que se cuenta con este tipo de material.



ecimed
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS

www.ecimed.sld.cu