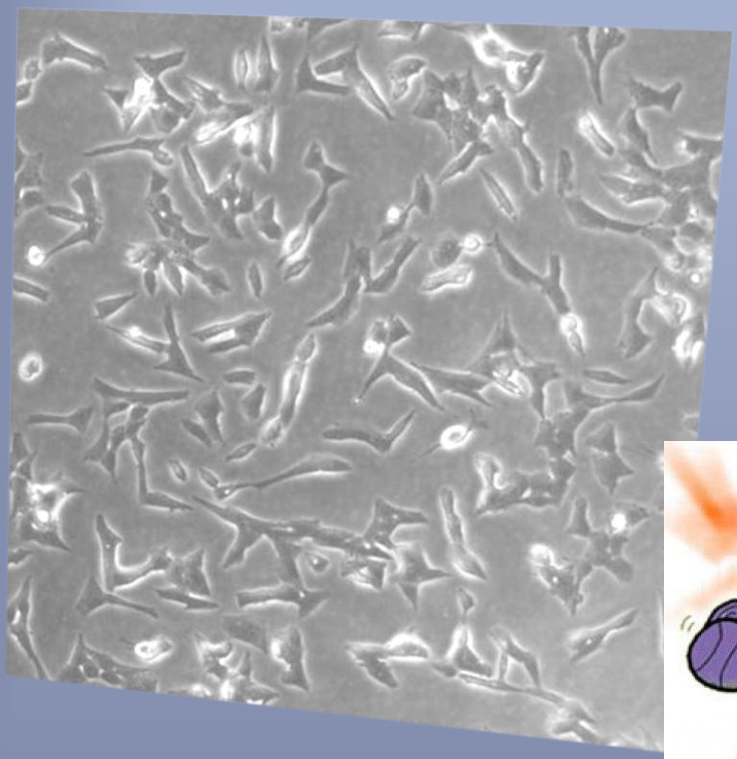


EL NEUROBLASTOMA

DESENVOLUPAMENT DELS TRACTAMENTS I INVESTIGACIONS EN ELS ÚLTIMS 15 ANYS

Curs 2016 / 2017

ÍNDEX

INTRODUCCIÓ **3**
INCIDÈNCIA I CAUSES DEL NEUROBLASTOMA **7**
INCIDÈNCIA 7
CAUSES 7
CARACTERÍSTIQUES **9**
CLASSIFICACIÓ **11**
DIAGNOSI **13**
EXAMEN FÍSIC I ANTECEDENTS 13
EXAMEN NEUROLÒGIC 14
EXAMEN DE CATECOLAMINES A L'ORINA 14
EXPLORACIÓ AMB mIBG 14
ASPIRACIÓ DE LA MEDUL·LA ÒSSIA I BIÒPSIA 14
EXPLORACIÓ PER TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARITZADA (TAC) 15
IMATGES PER RESSONANCIA MAGNÈTICA NUCLEAR (IRMN) 15
ECOGRAFIA 15
ANÀLISI CITOGENÈTICA 16
ANÀLISI IMMUNOHISTOQUÍMICA 16
ESTUDI D'AMPLIFICACIÓ DEL MYCN 16
TRACTAMENTS GENERALS DEL NEUROBLASTOMA **17**
QUIMIOTERÀPIA 18
CIRURGIA 20
RADIOTERÀPIA 21
TRASPLANTAMENT DE MEDUL·LA ÒSSIA 22
AVENÇOS EN EL TRACTAMENT 24
TRACTAMENT SEGONS L'ESTADI DE MALALTIA **25**
ESTADI 1 26
ESTADI 2 26
ESTADI 3 26
ESTADI 4 26
ESTADI 4S 27
RECAIGUDA 27

EFECTES SECUNDARIS DEL TRACTAMENT **28**
ESPECIFICITAT 28
EFECTES SECUNDARIS 28
SUPERVIVÈNCIA AL TRACTAMENT **30**
INVESTIGACIÓ **32**
1.- ASSAJOS CLÍNICS 39
2.- IMPLANTACIÓ DE TUMORS EN RATOLINS 40
3.- TERÀPIES EPIGENÈTIQUES 41
3.1- MICRORNAS 42
3.2- CONDENSACIÓ DE LA CROMATINA 44
4.- INDUCCIÓ DE L'AUTOFÀGIA 45
5.- IMMUNOTERÀPIA ANTI-GD2 46
AFECTACIÓ EMOCIONAL **48**
VOLUNTARIAT I ASSOCIACIONS 52
CONCLUSIÓ **55**
GLOSSARI **58**
BIBLIOGRAFIA **66**

INTRODUCCIÓ

Aquest treball de recerca, “El Neuroblastoma. Desenvolupament dels tractament i investigacions en els últims 15 anys” tracta sobre un tipus de càncer infantil: el neuroblastoma. Com que és un càncer molt desconegut i que gairebé només les famílies afectades n’han sentit a parlar, abans de continuar amb la introducció se’n farà una petita explicació.

És el tercer càncer infantil més comú i el tumor* sòlid* extracranial més usual a la infantesa. També és el càncer més corrent en lactants. Es sol detectar aproximadament als 2 anys i ocasiona el 6% de morts de càncer pediàtric, sobretot en casos d’alt risc. El 70% dels pacients presenten malaltia metastàtica* agressiva al moment del diagnòstic, un valor molt més elevat que la gran majoria de càncers infantils i d’adults i que té molt mala supervivència tot i els tractament intensius. Per això només s’aconsegueixen superar el 40% dels neuroblastomes d’alt risc.

Aquestes raons que s’acaben d’esmentar, doncs, m’han acabat d’influir a l’hora d’elegir un tema tan complicat. Però encara hi ha un motiu amb molt més pes que m’ha portat a fer recerca sobre el neuroblastoma. Una raó personal que és la principal per haver escrit aquest treball. No té ni un perquè científic ni s’entendrà potser, però aquest projecte també m’ha servit per conèixer molt més a fons un càncer amb què vaig tenir contacte durant la infantesa, havent-me passat hores i hores de petita a l’hospital fent companyia al meu germà malalt. És aquesta experiència personal, no amb ànim de venjança ni encara menys de sentimentalismes banals, la que m’ha empès a fer aquest treball i, sigui quin sigui el resultat, en aquest aspecte ja ha complert en escreix els meus objectius.

S’ha de dir, però, també, que en ser un càncer molt desconegut, poder donar a conèixer el neuroblastoma i estudiar-lo tan a fons com un treball de recerca permet, ha servit per acabar de decidir. És molt desconeguda la recerca que

* Definició de la paraula al glossari a partir de la pàgina 58

duent a terme i encara hi ha molt camp a recórrer per trobar nous descobriments.

Un cop decidit el tema del treball, es van plantejar certs dubtes i qüestions que es tenia sobre el neuroblastoma, algunes de les quals ja venien des de molt abans de començar-lo. S'ha intentat, per tant, poder resoldre'ls durant tot el projecte i, finalment, s'ha he aconseguit. Així doncs, les preguntes inicials eren:

- Què és el neuroblastoma?
- Quins tractaments reben els pacients i com han evolucionat en els últims 15 anys?
- Quines investigacions s'estan duent a terme en el neuroblastoma?
- Com afecta emocionalment als infants?

D'intentar trobar resposta a aquestes quatre preguntes van néixer els objectius del treball, a part del personal al qual s'ha referit abans, als què es va referint durant tot l'estudi. A partir d'aquest punt, es van formular hipòtesis prèvies a la recerca. Es creia, doncs, que s'havia avançat considerablement en el coneixement i tractament del neuroblastoma en els darrers quinze anys. De les altres qüestions, com que no eren preguntes concretes ni específiques, no se'n van poder plantejar hipòtesis. A la secció de resultats i conclusions, es veurà si les hipòtesis eren correctes o no.

Un cop escollit el tema i els objectius del treball, calia començar la recerca pròpiament dita. Des del principi es tenia molt clar que el treball s'estructuraria entorn de quatre eixos principals, al voltant dels quals s'aniria exposant la informació:

- Què és el neuroblastoma?
- Com es tracta?
- Quines investigacions s'estan fent?
- Com afecta emocionalment?

A partir d'aquí es podia començar l'estudi a llibres, revistes i pàgines d'internet per completar la part teòrica. Però és evident que un treball de recerca no seria vàlid sense la part pràctica, part troncal i més important. Així doncs, des del

principi em vaig posar es va contactar amb hospitals referents mundialment en el tractament del neuroblastoma. Aquest treball no hauria estat possible sense la inestimable ajuda de la Vall d'Hebron, que ha recolzat i facilitat informació en tot moment i que ha permès anar al laboratori a veure les seves investigacions *in situ* i entrevistar doctors, científics i psicòlegs de referència. S'agraeix molt sincerament l'oportunitat que brindada i el temps dedicat, que representen unes bones 40 pàgines d'aquest treball. Es donen gràcies, per tant, a la Dra. Soledad Gallego, cap de la unitat d'Oncologia Pediàtrica de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron i professora titular de pediatria a la Universitat Autònoma de Barcelona, per haver explicat el funcionament del neuroblastoma i els tractaments de la Vall d'Hebron. També al laboratori de neuroblastoma de Tumors Neurals de la unitat de Recerca Translacional del Càncer en la Infància i Adolescència de la Vall d'Hebron, liderat pel doctor Miguel F. Segura i els seus membres, l'Aroa Soriano, la Laia París-Coderch, en Marc i en Carlos, per haver permès estar uns dies amb ells observant i explicant la seva feina al laboratori. I, finalment, a l'Anna Saló, psicòloga del servei d'Oncologia i Hematologia Pediàtrica de l'Hospital Vall d'Hebron, per haver-me explicat com afecta emocionalment als infants tenir càncer. Per aquest motiu, aquest treball és el que ha arribat a ser gràcies a tots ells i a la Vall d'Hebron.

També he de donar les gràcies, sense cap mena de dubte, als meus pares. En primer lloc, per haver-me donat suport a l'hora d'escollir el tema del treball de recerca que evidentment els és tan difícil. Després per haver-me facilitat noms de doctors, associacions i centres amb qui havien tingut contacte. I, finalment, per haver-me donat molta informació de primera mà que hagués estat impossible treure de cap document, com tots els informes mèdics del tractament del meu germà.

En un principi, també es volien comparar els tractaments administrats a la Vall d'Hebron amb altres centres punters d'Europa i Estats Units. Per això, es contactar amb el *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nova York (capdavanter mundial en tractaments de càncer infantil) i l'hospital de Sant Joan de Déu de Barcelona. Ambdós hospitals, tot i que em van fer enviar-los el qüestionari, llavors, mai van arribar a respondre. Tot i la impossibilitat evident de completar aquest objectiu, a la secció de "Tractaments generals de

neuroblastoma se'n fa referència segons la informació facilitat per la Dra. Soledad Gallego de la Vall d'Hebron.

La metodologia emprada per completar el treball ha estat en la part pràctica: entrevistes, observacions, fotografies facilitades pel laboratori de la Vall d'Hebron, imatges pròpies i un recull de la informació de la conferència del Dr. Manel Esteller. I en la part teòrica: la cerca en revistes i diaris d'articles adients, la recerca per internet de pàgines web d'informació contrastada, llibres facilitats per la psicòloga Anna Saló.

Aquest treball sobre el neuroblastoma és evidentment científic i conté molt vocabulari tècnic. És per aquest motiu, que al final del treball hi ha un glossari de les paraules assenyalades amb un asterisc "*". Algun cop, sobretot en els apartats inicials del treball, s'exposen les característiques específiques a nivell molecular i genètic d'una alteració, per concretar, però sempre van acompanyades de l'explicació pròpiament dita. A l'annex hi ha les transcripcions de les entrevistes, fotografies pròpies i les facilitades pel laboratori de la Vall d'Hebron.

INCIDÈNCIA I CAUSES DEL NEUROBLASTOMA

INCIDÈNCIA

La incidència* del càncer* infantil és **constant** i correspon a la població d'un territori en cada moment. Al llarg dels últims 30 anys la incidència del neuroblastoma ha augmentat proporcionalment a l'augment de la **població** de Catalunya, però la freqüència dels càncer infantils s'ha mantingut estable. Així doncs, la prevalença* del neuroblastoma és d'1 cas entre 7.000 nascuts vius i la incidència és d'uns 10 casos per milió en nens menors de 15 anys. Tot i tenir una proporcionalitat tan baixa, és el tercer càncer infantil i el primer tumor sòlid extrecranial pediàtric més comú perquè la incidència del càncer infantil és molt poca. A més, la diferència entre els dos primers càncers, leucèmia* i càncer del sistema nerviós central (intracranial), i el neuroblastoma també és força significativa.

De tots els neuroblastomes que es diagnostiquen, aproximadament el 37% dels casos es diagnostiquen en **lactants** i el 90% corresponen a nens menors de 5 anys, amb una mitjana d'edat de **19 mesos**.

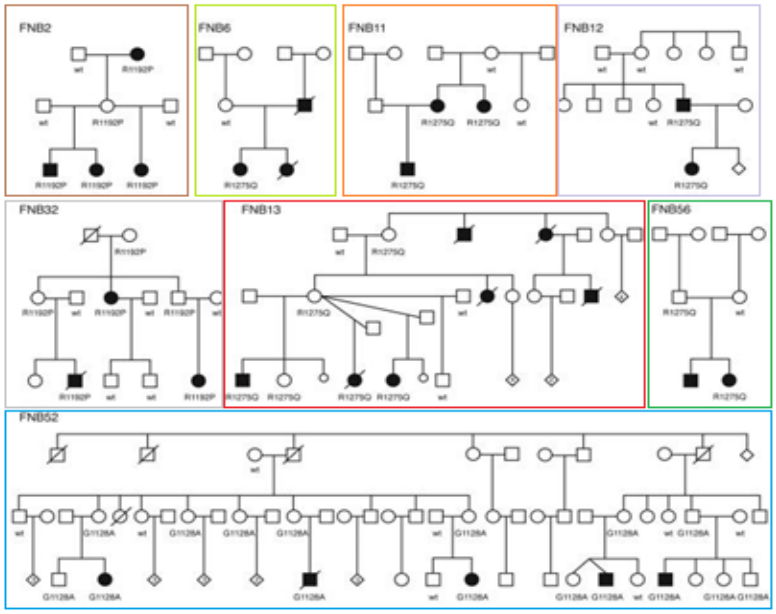
CAUSES

Cap tumor pediàtric té **causa externa** que es conegui. Només se sap que el tumor comença a créixer a l'embrió, però que després pot desenvolupar-se o no segons elements interns*. Així doncs, el neuroblastoma no és influït per factors externs, ja siguin relacionats amb el sistema nerviós simpàtic*, com l'estrès, o qualsevol altre, com tòxics ambientals, l'alimentació o l'aigua.

Per tant, es pot concloure que el neuroblastoma és un tumor resultant d'alteracions genètiques* aleatòries o, en molts pocs casos, hereditari.

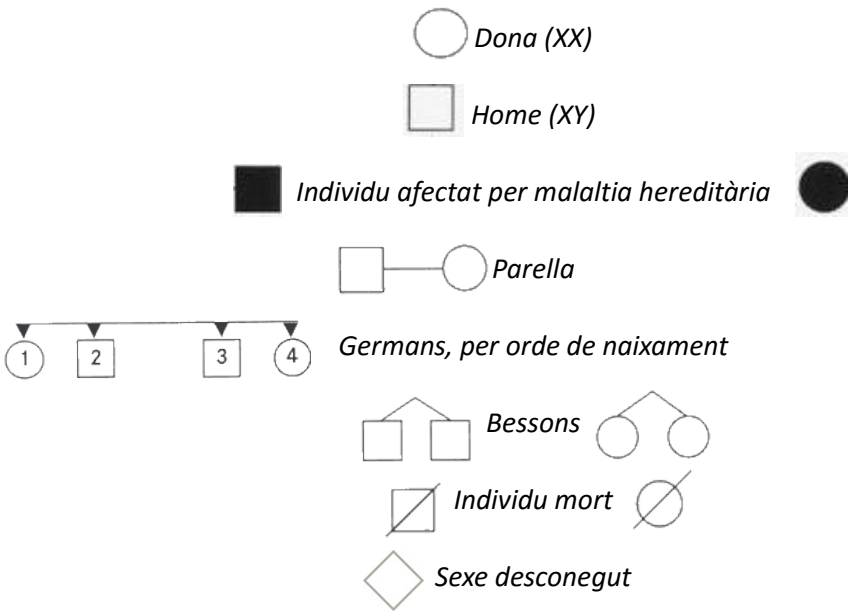
Només menys de l'1% dels neuroblastomes són **hereditaris**. Els gens* precursors del neuroblastoma familiar són l'ALK, el principal, i el FOX-2B, però són presents en molt poques famílies a nivell mundial. Solen ser nens més joves que la mitjana, de 9 mesos en el moment del diagnòstic, i al voltant del 20% presenten neuroblastomes primaris multifocals, amb més d'un tumor. Algunes vegades, poques, es relaciona amb altres malalties congènites.

La següent imatge és la representació de l'arbre genealògic o genètic de 8 famílies amb neuroblastoma hereditària que presenten les mutacions del gen ALK, precursor d'aquest neuroblastoma. S'ha enquadrat cada família amb colors perquè es poguessin diferenciar.



Imatge 1:

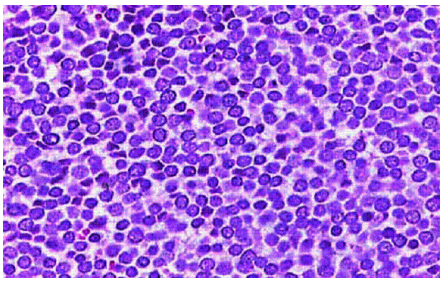
*8 **pedigris** o arbres genaològics de families amb neuroblastoma hereditari amb la mutació ALK:*



CARACTERÍSTIQUES

El neuroblastoma és un tumor **embrionari** que la majoria de vegades comença a desenvolupar-se durant la gestació i després les desregulacions gèniques donen lloc a que la neoplàsia* progressi o retrocedeixi. És probablement el tumor **metastatitzant** més **agressiu** de tots, ja que dóna més metàstasis i amb el pitjor pronòstic*.

El neuroblastoma s'origina al teixit del **sistema nerviós simpàtic**, que tant es pot trobar a la medul·la suprarenal*, part de les glàndules suprarenals*, o en llocs paraspinals*, des del coll fins a la pelvis. El tumor està format per cèl·lules blaves, rodones i petites.



Imatge 2:

Neuroblastoma, tumor format per cèl·lules blaves, rodones i petites

Normalment es presenta amb una **massa abdominal** i, a vegades, pot ser que el pacient tingui proptosis periorbitària (ulls sortits) per una metàstasi darrere l'ull. En pocs casos, els nens amb neuroblastoma poden tenir manifestacions neurològiques paraneoplàstiques*, com atàxia cerebel·losa* o la síndrome **opsoclonus-mioclonus***.

Les **característiques moleculars** del neuroblastoma més freqüents afecten els gens ALK i MYCN.

Referent al primer, són mutacions* activadores del gen **ALK**, que té un paper important en el desenvolupament del cervell i afecta les neurones. Tenir alteracions en l'ALK, observades al 8% dels pacients, porta a una supervivència significativament més precària. A més, els pacients majors de 10 anys tenen una freqüència més alta de mutacions (11%). L'ALK pot ser un oncogèn* de tres maneres diferents: fusionant-se amb algun altre gen; amplificant-se amb còpies addicionals del gen; o mutant la pròpia seqüencia d'ADN. S'està intentant formular inhibidors micromoleculars del gen, que s'estan avaluant en pacients amb neuroblastoma recidivant* i resistent al

tractament que tenen la mutació. L'ALK està molt lligat amb el neuroblastoma familiar, del qual és el principal precursor genètic.

L'amplificació* del gen **MYCN**, important pel creixement cel·lular, és de més de 10 còpies per genoma diploide* i anticipa molt clarament un pronòstic més precari: el càncer evolucionarà més ràpid i tindrà pitjor supervivència. És present del 16% al 25% dels tumors. Es relaciona amb l'eliminació i el guany dels braços de certs cromosomes. Tot i que el grau d'expressió del gen MYCN no té valor pronòstic, no es té en compte com s'expressa sinó la seqüència d'ADN, una expressió més alta pronostica, juntament amb una poca expressió dels gens de diferenciació de les neurones simpàtiques, un desenllaç més precari dels neuroblastomes que es considerarien de baix o mig risc. També es té en compte l'estat de ploidia* dels pacients amb MYCN amplificat, que té pitjor pronòstic. El motiu és que tenir més cromosomes que els propis de l'espècie, en el neuroblastoma té millor pronòstic.

CLASSIFICACIÓ

Hi ha tres subtipus biològics de neuroblastoma, l'1, el 2A i el 2B, segons les seves característiques.

El tumor **tipus 1** té un comportament totalment benigne i la localització és irrellevant. En concret, es caracteritza per guanys i pèrdues de cromosomes sencers, l'expressió el receptor de neurotrofina* TrkA, que porta a la diferenciació cel·lular, i per ser hiperdiploide* (és una característica favorable). Per si sol sempre o es diferenciarà i madurarà (el tumor té millor pronòstic com més diferenciades siguin les seves cèl·lules) o simplement revertirà* i regressarà de forma espontània, és a dir, desapareixerà tot sol. Per tant, acostuma a no necessitar tractament.

Els tumors **tipus 2** solen ser més localitzats a la zona abdominal, però no necessàriament, i són més agressius. El **2A** té alteracions en el nombre de còpies de porcions de cromosomes, ha perdut l'heterocigositat* de certs gens i té inestabilitat genòmica*. El **2B** és especialment agressiu i, la majoria de vegades, un estadi 4, ho és. En general tenen el gen MYCN amplificat i guanys i pèrdues de fragments de cromosomes, a més del receptor de neutrofina TrkB i, per tant, aquests pacients tenen mala prognosi.

Segons el subtipus biològic de neuroblastoma, els tumors es divideixen en dos grans grups en funció de les propietats que tinguin:

El primer és aquell que té un comportament molt **benigne***, tipus 1, i que apareix en nens molt petits. En la majoria de casos, de fet, és una troballa accidental, com per exemple, una radiografia del pit per una causa completament diferent. A partir d'aquest descobriment casual es podria trobar un neuroblastoma al mediastí*. Moltes vegades només amb cirurgia es pot curar.

El tipus de neuroblastoma més freqüent és **maligne***, tipus 2, i és el que apareix en nens no lactants a partir d'un any i mig o dos i que té el pic

d’incidència als quatre anys. El tumor principal es sol trobar a la zona abdominal, a les glàndules suprarenals. Aquestes glàndules contenen medul·la suprarenal i formen part del sistema nerviós simpàtic i en segreguen hormones.

Aquest tipus de neuroblastoma la majoria de vegades es diagnostica perquè dóna **símptomes** i la malaltia ja és molt **avançada**, en estadis 3 o 4. Aquests indicis són malestar general, sensació que la panxa del nen ha crescut, febre alta, i, alguns cops, símptomes de “sagnat” on comencen a aparèixer petèquies* o hemorràgies nasals perquè el tumor està envaint el moll de l’os. En aquests casos, inclús podria semblar que es tractés d’una leucèmia. Tot i així, aquests símptomes no són útils pel descobriment precoç* perquè, quan apareixen, la malaltia ja està molt avançada.

DIAGNOSI

Quan apareixen certs signes i **símptomes** que fan pensar que es podria tractar d'un neuroblastoma, deguts a la pressió que exerceix el tumor i les metàstasis a mesura que creixen, es realitzen tot de proves i exàmens per detectar i diagnosticar* quina malaltia té el pacient. Com que el neuroblastoma maligne és un tumor tan agressiu i amb una mortalitat tan alta, s'ha volgut provar en diverses ocasions si es podia **detectar** en estadis primerencs per poder obtenir una resposta millor al tractament. Fa anys, es va intentar realitzar anàlisis sanguinis a infants per trobar nivells de catecolamines* més alts que la mitjana, ja que en secreta el tumor, i així poder localitzar el càncer en els seus estadis inicials. El problema era que només es detectaven els neuroblastomes benignes, que per ells sols ja madurarien o evolucionarien, enlloc de trobar-ne de malignes.

El criteri mínim per establert per acord internacional per diagnosticar un neuroblastoma es basa en **una** de les característiques següents:

- Diagnòstic **patològic*** inequívoc per l'anàlisi d'un microscopi òptic amb o sense anàlisi immunohistoquímica, microscòpia electrònica o concentracions elevades de catecolamines
- **Combinació** de mostra de medul·la òssia* o cèl·lules tumorals inequívoques **i** concentracions elevades de catecolamines

EXAMEN FÍSIC I ANTECEDENTS

És un examen general del cos per comprovar l'estat **general** de salut i identificar qualsevol **signe** de la presència d'una possible malaltia, com bonys o coses que semblin estranyes. També es pren nota dels hàbits sanitaris dels pacients i de les malalties i tractament anteriors.

EXAMEN NEUROLÒGIC

Es tracta d'una sèrie de preguntes i proves per revisar el cervell, la medul·la espinal i el funcionament dels nervis. D'aquesta manera es pot verificar l'estat **mental** del nen, la coordinació i la capacitat de caminar amb normalitat, així com el **funcionament** dels músculs, dels sentits i dels reflexes.

EXAMEN DE CATECOLAMINES A L'ORINA

Procediment pel qual s'analitza una mostra d'orina per mesurar la **quantitat** de certes substàncies que es produeixen quan les catecolamines es descomponen i s'alliberen a l'orina, que són l'àcid vanilmandèlic (AVM) i l'àcid homovaníl·lic (AHV). Una quantitat **elevada** de qualsevol d'aquestes dues substàncies pot ser un signe de neuroblastoma.

EXPLORACIÓ AMB mIBG

És un procediment utilitzat per detectar **tumors neuroendocrins*** com el neuroblastoma que pot durar fins a tres dies. S'injecta una quantitat molt petita d'una substància anomenada mIBG radioactiva*, de la qual n'hi ha diferents isòtops*, per via intravenosa i que circula pel flux sanguini. Les cèl·lules d'un tumor neuroendocrí, que **absorbeixen** la mIBG radioactiva, es **detecten** mitjançant un escàner. En general, també s'administra una solució de iode abans o durant la proba per evitar que la glàndula tiroide* absorbeixi massa mIGB. Com explicaré a l'apartat de tractaments generals - radioteràpia, utilitzant dosis altes d'aquesta molècula també es pot tractar el neuroblastoma.

ASPIRACIÓ DE LA MEDUL·LA ÒSSIA I BIÒPSIA*

Consisteix en extreure una mostra de medul·la òssia, de sang i un tros petit d'os mitjançant la inserció d'una agulla buida a l'estèrnum o a l'os ilíac. Després un patòleg observa les mostres al microscopi per verificar si hi ha signes de

càncer. A vegades, s'extirpa el tumor complet al mateix temps que es fa la biòpsia.

EXPLORACIÓ PER TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARITZADA (TAC)

És el procediment pel qual es fan una sèrie de **radiografies** detallades de zones internes del cos des d'angles diferents. Serveix per obtenir imatges, creades per un ordinador connectat a la màquina, de la massa **tumoral primària**. És possible que s'injecti un tint al pacient perquè els òrgans i teixits apareguin més clarament.

IMATGES PER RESSONANCIA MAGNÈTICA NUCLEAR (IRMN)

Proba en què s'utilitza un imant i ones electromagnètiques per crear una sèrie d'**imatges** detallades d'àrees internes dels cos, que es fa servir sempre que el tumor comprimeix i posa en perill la medul·la espinal. D'aquesta manera s'obté la representació del **tumor** principal. Per una millor qualitat del procediment, s'injecta per via intravenosa una substància anomenada gadolini que s'acumula al voltant de les cèl·lules cancerígens i les fa aparèixer més brillants.

Imatge 3:

Exploraació per IRM

ECOGRAFIA

Examen en el què es fan rebotar ones sonores d'alta energia en els teixits interns o òrgans per produir un ecograma, on mitjançant ecos es forma una imatge dels teixits del cos. És poc freqüent, però en alguns casos el neuroblastoma es pot descobrir abans del naixement mitjançant una ecografia **fetal**.

ANÀLISI CITOGENÈTICA

És una proba de laboratori en la qual s'observen al microscopi les cèl·lules d'una mostra de teixit per verificar si hi ha certs canvis i **mutacions** en els cromosomes. També es determinen altres **característiques morfològiques**: volum de l'estroma de Shwann, grau de maduració de les cèl·lules i índex de mitosi-cariorrexis de les cèl·lules. Les cèl·lules de Shwann són cèl·lules del sistema nerviós que ajuden a separar i aïllar neurones i, per tant, com més n'hi hagi més grau de diferenciació hi haurà, ja que les cèl·lules tumorals s'assemblaran més a les nervioses, que comporta millor pronòstic. L'índex de mitosi-cariorrexis representa la característica desfavorable. Es basa a estimar el nombre de cèl·lules en mitosi-cariorrexis en relació al nombre total de cèl·lules tumorals. La cariorrexis és la fragmentació de la cromatina* i la seva distribució pel citoplasma, com a resultat de la desintegració nuclear en el procés de mitosi. Aquest correspon a la divisió de la cèl·lula per formar-ne dues d'iguals, que necessita duplicar el material genètic desintegrant el nucli.

ANÀLISI IMMUNOHISTOQUÍMICA

La immunohistoquímica és una proba per **diferenciar** entre diferents tipus de càncer. En alguns casos és necessària per diagnosticar un tumor específic de cèl·lules blaves, rodones i petites. S'utilitzen **anticossos** per identificar certs antígens* en una mostra de teixit. S'aconsegueix unint l'anticòs a una substància radioactiva o tint que fa que el teixit s'il·lumini al microscopi.

ESTUDI D'AMPLIFICACIÓ DEL MYCN

Estudi de laboratori on s'analitzen cèl·lules tumorals i de la medul·la òssia per determinar la concentració del MYCN. Aquest gen és important pel creixement de les cèl·lules i **l'amplificació** fa més probable que es dissemini pel cos formant **metàstasis** i que no respongui al tractament.

TRACTAMENTS GENERALS DEL NEUROBLASTOMA

L'objectiu és que la teràpia sigui igual d'**eficient** i **agressiva** amb els mínims efectes secundaris possibles, per tant, és evident que el tractament no varia específicament segons l'edat però que s'hi adapta. Per exemple, és molt clar que un bebè no pot rebre la mateixa intensitat de quimioteràpia que un nen de quatre anys, però adaptat a la seva edat i pes el tractament continuarà sent igual d'eficient; tot i que habitualment els infants menors d'un any tenen tumors menys agressius. També és veritat que els tumors de neuroblastoma són molt heterogenis i que les alteracions moleculars que tenen són molt diferents; cada cas és particular i necessita un enfocament **personalitzat**.

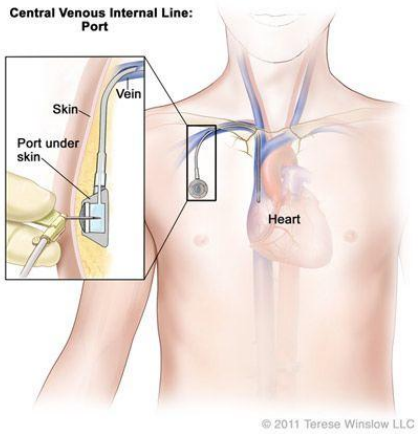
Els tractaments i mètodes utilitzats a arreu d'Europa són aproximadament els mateixos perquè la majoria dels centres a nivell mundial que tracten el neuroblastoma formen part d'un **protocol internacional** que unifica els tractaments. Aquest consorci es coordina des d'Àustria i la Vall d'Hebron en forma part. Abans els mètodes administrats al vell continent es diferenciaven amb certs aspectes als rebuts a Estats Units. Ara, els recursos són els mateixos i quan hi ha petites diferències s'analitzen subgrups de pacients per determinar quin dels dos tractaments aporta més beneficis. Per exemple, quan hi havia diferències entre els trasplantaments de medul·la òssia, es va observar que el protocol europeu tenia els mateixos resultats però amb menys efectes secundaris que l'americà i, per tant, els hospitals estatunidencs van incorporar aquest mètode. En determinats casos aquesta adequació de la teràpia ha estat viceversa.

En els següents apartats, s'explicaran els diferents tractaments generals que s'apliquen a tots els càncers però especificant amb el neuroblastoma:

QUIMIOTERÀPIA

La quimioteràpia és un conjunt de **fàrmacs** anti-cancerígens administrats via intravenosa i que **indueixen** la **mort** de cèl·lules tumorals i, conseqüentment per la falta d'especificitat*, de cèl·lules sanes. És útil per tractar neuroblastomes que han format **metàstasis** a ganglis limfàtics*, medul·la òssia, fetge, pulmons i altres òrgans, essent administrada en gairebé tots els estadis. Normalment, sobretot en estadis avançats, s'administra abans i després de la cirurgia, molts cops sent el tractament principal.

Com ja s'ha dit, la quimioteràpia sol ser una **combinació** de drogues que inclouen: *Vincristina*, *Carboplatí*, *VP-16*, *Ciclofosfamida*, *Cisplatí* o *Topotecan* entre d'altres que es combinen segons el protocol, que té en compte les necessitats de cada pacient, i s'administren amb **cicles**. Així doncs, amb nens amb neuroblastoma d'alt risc s'utilitzen més fàrmacs i en dosis més elevades i, molts cops, la quimioteràpia va seguida de trasplantament de medul·la òssia, explicat més endavant. Els cicles consisteixen en l'administració del tractament durant uns quants dies seguits i un període de descans perquè el cos es recuperi. La llargada total del tractament depèn de l'estadi i el risc del pacient, tenint una teràpia més llarga com més alt és el grup de risc.



Imatge 4:

Dibuix del mètode utilitzat per administrar quimioteràpia mitjançant un port-a-cath *per evitar extravasació local i problemes a l'hora d'administrar els fàrmacs*

La quimioteràpia, pel fet de no ser un tractament específic, té diferents **efectes secundaris** que s'han de mencionar però que en general són a curt termini i que després desapareixen. Aquests fàrmacs ataquen cèl·lules que es divideixen ràpid, motiu pel qual funcionen contra cèl·lules cancerígenes, però també afecten altres cèl·lules, com l'epiteli bucal i intestinal*, la medul·la òssia i els fol·licles capil·lars*. Per això, el efectes secundaris de la quimioteràpia, ampliats a la secció que duu el mateix nom, són caiguda dels cabells, llagues a la boca, pèrdua de la gana, nàusees i vòmits, descomposició, facilitat per

hemorràgies* i aparició d'hematomes* (per la falta de plaquetes*), fatiga i anèmia (per la disminució del nombre d'eritròcits*) o, més perillós, augment de les infeccions (per la poca quantitat de leucòcits*); els tres últims efectes donats per l'afectació de la medul·la òssia. També és veritat que alguns agents quimioteràpics poden tenir efectes secundaris específics. Per exemple, el Cisplatí pot comportar afectacions renals o auditives, i el Vincristina danyar els nervis.

Com tot tractament, la quimioteràpia pot no ser eficient contra un determinat tumor que ha adquirit una **resistència** al tractament. En la taula següent es mostren quines línies cel·lular són quimioresistents* i quines mutacions tenen. Els espais en blanc de la taula corresponen a respostes desconegudes o irrellevants.

TAULA DE LES 6 LÍNIES MÉS UTILITZADES EN INVESTIGACIÓ

Amb les característiques genètiques més rellevants i si són considerades resistents als agents quimioteràpics

(facilitada pel laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron)

Línia cel·lular de neuroblastoma	Amplificació del gen MYCN	Mutació de p53	Mutació d'ALK	Quimioresistència
CHLA-90	No	Sí	Sí	Sí
SK-N-BE(2)	Sí	Sí	No	Sí
SH-SY5Y	No	No		No
SK-N-AS	No	Sí	No	Sí
LA1-5S	Sí	Sí		Sí
IMR-32	Sí	No	No	No

CIRURGIA

La cirurgia tant es pot utilitzar per ajudar amb el **diagnòstic** del càncer com per **tractar** el neuroblastoma. Sovint per tumors petits que encara no s'han disseminat, només es necessita cirurgia com a únic tractament.

Biòpsia:

Per assegurar que un càncer és neuroblastoma i decidir el millor tractament, en molt casos es necessita una **mostra** del tumor, que s'extreu mitjançant una biòpsia quirúrgica perquè es pugui observar en microscopis i es puguin conduir experiments, que s'explicaran més tard a l'apartat d'investigació.

Tractament:

Un cop s'ha diagnosticat el neuroblastoma, la cirurgia s'utilitza per intentar **ressecar*** tanta massa tumoral com sigui possible. En estadis primerencs, el cirurgià pot extreure el **tumor** sencer, a no ser que la neoplàsia sigui a prop d'estructures vitals o envolti vasos sanguinis importants, i ja no necessitar-se més tractament. Normalment, però, després de la cirurgia, el tractament continua amb quimioteràpia, radioteràpia i, amb pacients d'alt risc, amb trasplantament del moll de l'os; així com, si el tumor principal és molt gran, abans de l'operació, s'utilitza quimioteràpia per disminuir-ne la mida i facilitar-ne la resecció.

Durant l'operació, a part d'operar el tumor principal, també es busquen possibles **metàstasis** a altres òrgans i es treuen nòduls limfàtics pròxims per ser observats, per decidir el tractament posterior.

La cirurgia té alguns **riscs** que, tot i ser poc freqüents, existeixen i s'han de tenir en compte. Aquestes complicacions són les mateixes que en qualsevol operació: reaccions a l'anestèsia, hemorràgies, infeccions i danys a vasos sanguinis, ronyons i altres òrgans o nervis; sobretot si el tumor és gran i ha envaït nervis o altres estructures, mencionades anteriorment.

RADIOTERÀPIA

La radioteràpia és la utilització de **rajos** o partícules d'alta energia capaços de **matar** cèl·lules cancerígenes. Com a resultat dels efectes secundaris a llarg termini, només s'utilitza quan és estrictament necessari. Hi ha dos tipus de radioteràpia per neuroblastoma.

Radioteràpia de feix extern:

És la radioteràpia que enfoca la radiació al càncer des d'una font exterior al cos. S'utilitza per acabar de destruir cèl·lules de neuroblastoma que queden després de la cirurgia i la quimioteràpia, per intentar **reduir** la mida del tumor abans de la cirurgia per facilitar la resecció o per **tractar** tumors més grans que causen problemes greus, com dificultats respiratòries, i que no responen prou ràpidament a la quimioteràpia. També s'usa segons el **protocol** de tractament, juntament amb quimioteràpia, previ al trasplantament de cèl·lules mare en neuroblastoma d'alt risc o per intentar disminuir el **dolor** provocat per un neuroblastoma avançat.

Imatge 5:

Il·lustració de la maquinària utilitzada per la ràdioteràpia i la situació del pacient en ella

Normalment la radiació només s'enfoca al tumor, però en casos especials també es pot fer en altres parts del cos per reduir el risc de metàstasis. Sempre s'efectuen càlculs acurats ajudats amb imatges dels exàmens amb IRM per assegurar que l'angle del feix i la dosi són adequats. El nombre de **sessions** depèn del risc i en casos que s'hagi d'administrar en nens petits, a vegades, es seden perquè no es moguin durant el tractament i la radioteràpia sigui més eficient.

Els **efectes adversos** que pot tenir s'intenten pal·liar administrant la mínima radiació possible, ja que els cossos d'infants en solen ser molt sensibles. Pot ser que les àrees on s'apliqui hi hagi pèrdua capil·lar o cremades semblants a

les solars o reaccions dermatològiques més greus, nàusees o descomposició, fatiga, empitjorament dels efectes secundaris de la quimioteràpia o, ja a llarg termini, una disminució del creixement normal dels teixits, com, per exemple, dels ossos per l'efecte de la radioteràpia. Tot i així, cada cop és menys freqüent per la disminució de les dosis de radiació. També pot comportar afectació als ovaris si s'enfoca a l'abdomen o, ja més greu, danys i alteracions de l'ADN, que poden augmentar el risc de desenvolupar un nou càncer anys després del tractament en àrees que han estat radiades.

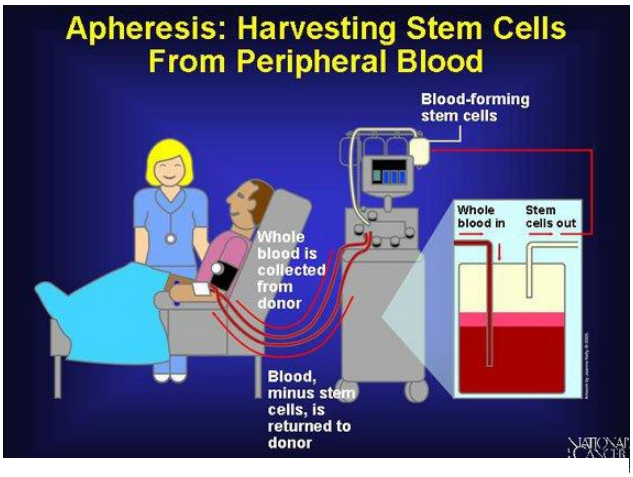
Radioteràpia amb mIBG:

L'mIBG és una substància química que forma les **cèl·lules** del **sistema nerviós simpàtic**. S'utilitza per **diagnosticar** neuroblastomes on, gràcies a una forma lleugerament radioactiva de la molècula injectada a la sang, es pot dur a terme un examen per imatges per descobrir l'extensió del neuroblastoma i si hi ha metàstasis, explicat a la secció dedicada al diagnosi. En aquest cas, s'utilitza un isòtop una mica més radioactiu per **tractar** els neuroblastomes avançats juntament amb els altres tractaments. Un cop injectat a la sang, l'mIBG va als tumors i metàstasis disseminades i hi deixa anar la radiació. En aquests casos, el pacient s'ha d'hospitalitzar en habitacions especials fins que la radiació hagi desaparegut. Com que la radiació de l'mIBG és dirigida únicament al tumor, no té afectes secundaris seriosos.

TRASPLANTAMENT DE MEDUL·LA ÒSSIA

És una teràpia que s'administra amb pacients d'**alt risc** que no tenen possibilitats de curar-se mitjançant cap altre tractament. La teràpia administrada a pacients d'alt risc arriba un moment que és **mieloablativa*** i, per tant, donar dosis elevades de quimioteràpia i de radiació seria contraproduent. El motiu és que danyaria seriosament el moll de l'os, que, a partir de les cèl·lules hematopoètiques*, en produeix de sanguínies, i podria conduir a tenir-

ne un nombre tan baix com per amenaçar la vida del pacient. Així que, en certs casos, per no trobar-se amb aquesta situació, es duu a terme un trasplantament de medul·la òssia. Consisteix en extreure **cèl·lules mare** abans del tractament intensiu i, després, refer la medul·la òssia retornant les cèl·lules hematopoètiques perquè produeixin cèl·lules sanguínies. Actualment, el procés pel qual s'extreuen les cèl·lules hematopoètiques s'anomena **afèresi** i consisteix en treure sang del pacient i extreure les cèl·lules mare del corrent sanguini principal gràcies a una màquina que el filtra. Si amb una sola vegada no s'aconseguissin prou cèl·lules hematopoètiques com perquè es pogués substituir la medul·la òssia després del tractament tan agressiu, es repeteix el procés diverses vegades.



Imatge 6:

Il·lustració que explica el funcionament de l'aferèsi, procés pel qual s'extreuen cèl·lules hematopoètiques del pacient.

Un cop fet el trasplantament de medul·la òssia, dues setmanes després, les cèl·lules mare comencen a produir **noves cèl·lules sanguínies**, primerament glòbuls blancs, després plaquetes i finalment glòbuls vermells. Durant aquest període hi ha un elevat **risc** d'infecció i d'hemorràgies, per la qual cosa el pacient s'hospitalitza a les cambres* fins que les quantitats de leucòcits siguin segures.

Bàsicament, el trasplantament del moll de l'os té els mateixos **efectes secundaris** que l'administració d'elevades dosis de quimioteràpia i de radioteràpia. En els últims anys el protocol del trasplantament ha millorat, pels procediments per aïllar les cèl·lules i per tornar-les a inserir, i, actualment, aquest autotrasplantament té millor pronòstic. Tot i que, normalment, a Europa no es menciona per l'eficient sistema sanitari públic, aquesta teràpia és molt **cara**, pot costar bastant més de 95.000 € i, en països com Estats Units (100.000 $), pot resultar una barrera per l'adequat tractament del pacient.

AVENÇOS EN EL TRACTAMENT

Encara que el tractament actual sigui molt similar amb el que s'ha estat fent en l'última dècada i mitja, cada vegada s'hi van afegint **petites millores** que fan que hi hagi una certa millora en el pronòstic, però no hi ha hagut una millora substancial que hagi marcat un abans i un després des que es va descobrir que el trasplantament del moll de l'os era útil a la meitat dels anys '80.

L'única novetat és que ara hi ha la possibilitat d'afegir **immunoteràpia** al tractament de manteniment, que s'administra a tots els pacients amb malaltia avançada de mal pronòstic d'estadi 4. Es dóna a través dels **anticossos** anti-GD2, que són específics contra els antígens* GD2 de les cèl·lules tumorals del neuroblastoma. Tot i ser un descobriment important encara li falta desenvolupament i, juntament amb el trasplantament de medul·la òssia roja i la millora de la quimioteràpia, contribueix a un millor rendiment del tractament.

Un dels avantatges que té ara el tractament respecte deu o quinze anys enrere, és que hi ha **més opcions** per ajustar els fàrmacs al pacient i allargar l'esperança de vida del nen. Aquest aspecte beneficia especialment els d'estadi 4, que són d'alt risc i que poden tenir amplificació del gen MYCN, per la qual encara no hi ha cura. El que es fa és vigilar-lo de prop durant les diferents rondes de tractament i si es desenvolupa una recidiva o creix el tumor, es pot tornar a operar i, encara que no tinguin gaires esperances, triar d'entre els tractaments disponibles el més adequat.

En xifres generals, si es compara la supervivència actual, no ja tan sols del neuroblastoma, sinó de tots els càncers infantils, amb fa 30 o 40 anys enrere, ha millorat molt perquè ja no només s'administra un sol tractament, sinó que s'**uneixen** diferents quimioteràpics i s'afegeixen agents biològics, anticossos, immunoteràpia i altres teràpies que porten a una millor prognosi.

TRACTAMENT SEGONS L'ESTADI DE MALALTIA

El neuroblastoma està estratificat segons un sistema de **classificació de risc** com a criteri de **selecció** pels **tractaments**, que incorpora l'edat del pacient, la localització del tumor primari, factors biològics i clínics i el grau de resecció del tumor. En concret, els punts d'estadiatge, es basen en si el tumor local és **resecable** totalment o hi queden restes microscòpiques i si hi ha **ganglis limfàtics** afectats i si aquesta afectació és ipsilateral*, contralateral local*, de pitjor diagnòstic, o allunyats del tumor en qualsevol altra part del cos, és a dir, en una altra zona que el tumor principal, que podria ser al tòrax, i el gangli afectat a l'abdomen, en què el càncer ja és molt avançat. També es té en compte si hi ha altres **estructures** afectades com ossos i/o fetge i/o medul·la òssia. Aquesta divisió en graus d'extensió del tumor, es duu a terme després de la cirurgia, ja que són **estadis de pronòstic** pels quals abans es necessita haver valorat el tumor. Altres aspectes de la biologia tumoral també es tenen en compte. Per exemple, si el pacient té una amplificació d'un oncogèn anomenat MYCN que es va descobrir fa pocs anys, té un mal pronòstic molt clar i, encara que no té un protocol específic assignat, des del principi es donaran tractaments molt agressius al pacient.

L'objectiu de la classificació de risc és ordenar els pacients segons les característiques del seu tumor per poder formular un **pronòstic** i administrar un tractament en conseqüència. Així doncs, els nens que tenen molt bona prognosi* no se'ls hi donarà tractaments tant agressius i els que són d'alt risc començaran quan abans millor els tractaments, que els hi donaran més possibilitats de supervivència.

ESTADI 1

L'estadi 1 és un tumor **localitzat** i amb **extirpació** completa. No afecta el ganglis limfàtics locals ipsilaterals i la majoria de vegades només es tracta amb **cirurgia**.

ESTADI 2

L'estadi 2, que també es tracta d'un tumor **localitzat**, pot ser de dos tipus. L'estadi 2A és un tumor localitzat amb infiltració microscòpica dels límits tumorals, que reflecteix que el tumor es pot operar en la seva totalitat. No té afectació dels ganglis limfàtics ipsilaterals. L'estadi 2B, de relativament pitjor diagnòstic, és també un tumor localitzat amb o sense restes, però que, en canvi, comporta l'afectació dels ganglis ipsilaterals.

ESTADI 3

L'estadi 3 fa referència a una malaltia ja **molt avançada** però **sense metàstasis**. Es pot tractar d'un tumor no resecable perquè és infiltrant*, amb o sense l'afectació de ganglis limfàtics ipsilaterals; o bé, d'un tumor local resecable amb afectació dels ganglis limfàtics contralaterals. Com que d'entrada no es pot operar, primer s'administra **quimioteràpia**, per poder reduir la mida de la neoplàsia, i després **cirurgia**. La majoria de vegades, després s'administra **radioteràpia** per consolidar el tractament.

ESTADI 4

L'estadi 4, **metastàtic**, és el que té pitjor prognosi, tenint els nens com més edat més mal pronòstic. És qualsevol tumor local o **infiltrant** amb afectació dels ganglis no locals del tumor i/o ossos, medul·la òssia, fetge i/o altres òrgans. En aquest estadi s'administra el tractament del neuroblastoma d'**alt risc**, que és el mateix que es feia quinze anys enrere: **quimioteràpia** (amb el

mateix protocol HRNBL-1/ESIOP/COJEC-CURSO A, amb Vincristina, Carboplatí, VP-16, Ciclofosfamida i Cisplatí), **cirurgia**, **trasplantament de cèl·lules mare hematopoètiques** i **radioteràpia**. En el neuroblastoma metastàtic, que apareix en malalties ja molt avançades, la quimioteràpia és d'uns quants cicles un cop fet el diagnòstic perquè el tumor es redueixi de mida. Un cop s'ha reduït, la majoria de vegades és resecable i es pot extreure quirúrgicament. Després es fa un trasplantament del moll de l'os, radioteràpia i, finalment, tractament de manteniment.

ESTADI 4S

També existeix l'estadi 4S que només es dóna en **lactants**. Seria l'equivalent a un tumor local d'estadi 2A o 2B amb afectació de la pell, el fetge o menys del 10% de les cèl·lules amb nucli de la medul·la òssia i normalment no es tracta perquè pot desaparèixer sense necessitat de tractament o, si progressa, s'opera quirúrgicament.

RECAIGUDA

Un neuroblastoma tractat amb protocol d'alt risc que recau després del tractament inicial es continua considerant **incurable** com 15 anys enrere. El que sí que s'ha aconseguit és allargar, moltes vegades durant anys i amb bona qualitat, la vida del pacient refractari* mitjançant diferents tractaments. Aquestes teràpies acostumen a ser sobretot quimioteràpies que es donen per via oral un cop hi ha la recidiva després del trasplantament.

EFECTES SECUNDARIS DEL TRACTAMENT

ESPECIFICITAT

Actualment tots els tractaments continuen sent **inespecífics** i afecten totes les cèl·lules que es repliquen ràpidament. Per això, fins i tot quan la quimioteràpia és una mica més selectiva, es pateixen problemes secundaris, com la caiguda de cabells o la degradació de les cèl·lules intestinals.

EFECTES SECUNDARIS

Com tot tractament hi ha efectes secundaris com a resultat de la falta d'especificitat. Aquest apartat és una **recopilació** dels efectes adversos que s'han anat anomenat al llarg dels diferents tractaments, ja que molts són compartits i n'hi ha de generals. El més temut és l'aparició d'un **segon tumor**, que no és recidivant del primer. A vegades, els tractaments com la quimioteràpia o la radioteràpia són capaços d'induir segons tumors amb poca probabilitat. Es pot donar aquest cas poc freqüentment (encara que el pacient no tingui una càrrega genètica important perquè no ve d'un família amb predisposició especial al neuroblastoma, no habitual en aquest càncer), ja que els tractaments són molt agressius i les mateixes alteracions que es provoquen a la cèl·lula maligne, poden també provocar-se a la cèl·lula sana, perquè són eficients però **no específics**. La cèl·lula sana normalment mor, s'indueix l'apoptosi*, i és per aquest motiu que cauen els cabells, surten llagues, es tenen anèmies o hi ha un retrocés de les cèl·lules de l'epiteli intestinal que provoca l'aparició d'intoleràncies alimentàries com a la lactosa i al gluten. El problema ve donat quan s'alteren els mecanismes que indueixen a la mort cel·lular i, si aquesta alteració es perpetua, pot ser l'origen d'un nou tumor.

Altres efectes importants a llarg termini importants són problemes d'infertilitat o **insuficiència** de certes glàndules com a resultat del trasplantament del moll de

l'os, que necessita tractament. Aquestes glàndules poden ser les glàndules endocrines*, la hipòfisi*, la tiroides i algunes gònades*.

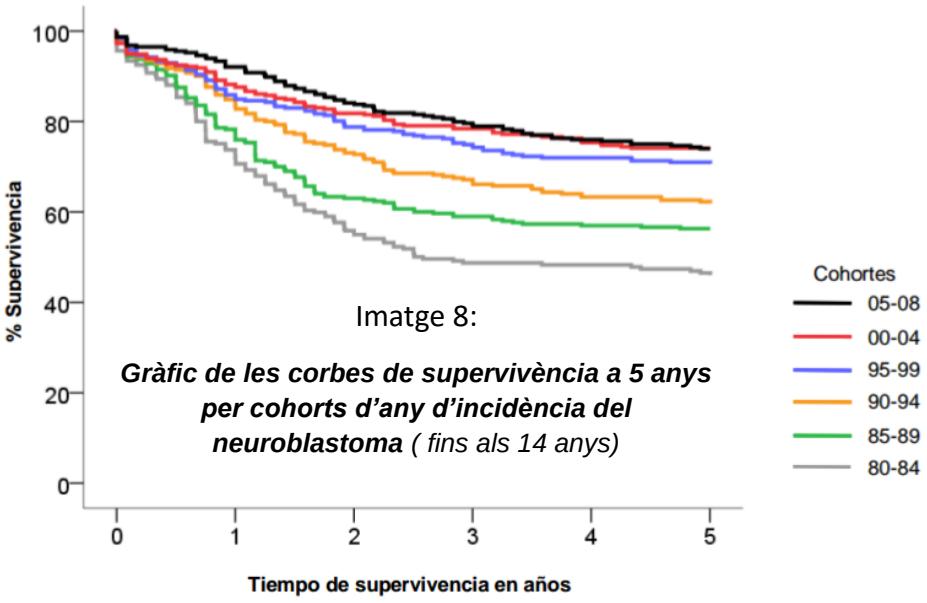
També hi ha efectes secundaris a curt i mitjà termini, però que tenen l'avantatge que es **solucionen** sense deixar cap tipus de seqüela. Aquests podrien ser, per exemple, la baixada de defenses donada per la quimioteràpia i que podria possibilitar l'aparició d'infeccions. Per administrar quimioteràpia sempre s'utilitzen catèters centrats, *port-a-cath*, per evitar extravasació local i que es cremi la pell.

Imatge 7:

Fotografia on es pot apreciar els efectes secundaris del tractament: pèrdua dels cabells, pèrdua de pes, color groguenc de la pell, marques de sagnat. També es pot observar una petita protuberància al cap per metàstasi cranial.

SUPERVIVÈNCIA AL TRACTAMENT

Amb els tractaments actuals aproximadament el **70%** dels neuroblastomes es poden curar. S'ha de tenir en compte, però, que aquesta classificació inclou els neuroblastoma benignes i aquells en estadis 1 i 2. Si només es fes referència a quan la malaltia és molt avançada i metastàtica la supervivència seria del **40%** actualment.



Imatge 8:

Gràfic de les corbes de supervivència a 5 anys per cohorts d'any d'incidència del neuroblastoma *(fins als 14 anys)*

Per analitzar les estadístiques del càncer pediàtric els pacients s'agrupen en **cohorts de tractament**.

Aquestes són grups de pacients que s'han diagnosticat durant el mateix període, sovint de mitja dècada, en un lloc determinat i que s'han seguit durant cinc anys després del diagnòstic. Així es pot determinar la supervivència a cinc anys per cohort de tractament. A Espanya les estadístiques del càncer pediàtric es recullen en el "Registre Nacional de Tumors Infantils", on cada centre comunica els diferents tumors que ha tractat durant un any i s'agrupen amb tots els altres que s'han tractat als altres hospitals espanyols. Segons els resultats de les cohorts de neuroblastoma, la supervivència d'aquest càncer continua **augmentant** i encara no s'ha arribat a un màxim. Sí que és veritat, però, que cada vegada s'està aplanant més la corba, és a dir, que la distància entre les corbes de supervivència és cada vegada menor. L'any 1980, moment en què s'introdueix el trasplantament del moll de l'os, la supervivència general a 5 anys era del 46% i al 2008 era del 74%. Tot i així en el neuroblastoma metastàtic la

supervivència a 5 anys encara no arriba al 50%. Això fa pensar que encara hi ha molt marge de millora, que hi és, però s'ha de tenir en compte que, com més pugi la taxa de supervivència més difícil serà curar tots els pacients refractaris i poder millorar-la. També s'ha de considerar que cada tumor té un **comportament** totalment diferent i, que un tractament que funcioni en un pacient determinat, pot no ser efectiu en un altre del mateix estadi.

El neuroblastoma, sobretot en estadi 4, està millorant cada vegada més el tractament, però no té res a veure amb l'avenç que ha tingut altres tipus de tumors. Per exemple, el tumor de Williams, tumor infantil renal maligne, té una supervivència en el 95% dels casos.

Com s'ha dit abans, el neuroblastoma d'alt risc només té una supervivència del 40%, però un cop superada la malaltia els nens poden fer vida normal. Conseqüentment, poden estudiar i treballar com qualsevol altra persona sense que es noti que han tingut mai càncer. Com que el tractament del neuroblastoma, contràriament a alguns tipus de càncers infantils, habitualment no deixa seqüeles, no acostumen a estar limitats en el seu dia a dia.

INVESTIGACIÓ

Actualment s'estan portant moltes investigacions en diferents laboratoris d'arreu del món sobre el neuroblastoma i s'estan produint avenços, encara que alguns tot just estan a la fase I d'investigació. Els avenços que s'estan produint en el tractament van encarats tant a **curar** més casos com en **allargar** el període de supervivència dels neuroblastoma terminal amb més bona qualitat de vida.

En una investigació hi ha diverses fases, que són:

1. **Detecció del problema clínic**: En funció de les necessitats dels equips clínics, es prepara una hipòtesi de treball i uns objectius que, amb la col·laboració dels metges, es busca com donar-hi resposta. Un dels problemes més comuns és poder oferir nous tractaments als pacients que no responen a les teràpies actuals.

2. Es fa una **recerca bibliogràfica** per tal d'aprofitar el que ja s'hagi pogut fer fins llavors en aquell camp i es mira d'encabir-hi el projecte procurant omplir un buit de les mancances que té actualment la recerca de càncer infantil. També s'**analitzen bases de dades** de pacients de tot el món per buscar possibles diferències que puguin explicar a nivell molecular perquè uns pacients responen bé als tractament i altres no.

3. **Comença la fase preclínica.** En primer lloc es busca si hi ha fàrmacs que puguin anar dirigits contra les dianes moleculars alterades en el tumor. Ja que la majoria de quimioteràpics actuals actuen només contra cèl·lules que es divideixen molt ràpidament, s'intenta fer "**medicina personalitzada**", també anomenada "medicina de precisió", que encara estar en fase de desenvolupament. Significa que es procuren buscar tractaments contra les característiques més específiques del tumor particular que s'està estudiant i, si pot ser, per a cada pacient. Una vegada triats els fàrmacs efectius, es pot analitzar el seu efecte terapèutic en línies **in vitro**, és a dir, en plaques de cultiu. Si els resultats

són positius, es passa a la fase d'assaig **in vivo**, amb animals d'experimentació.

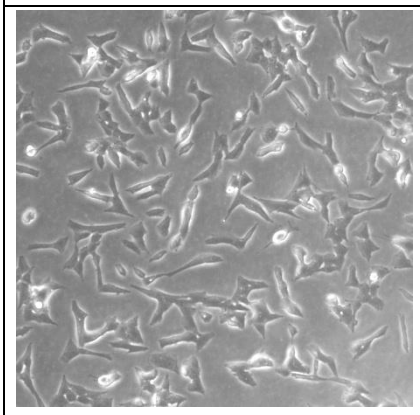
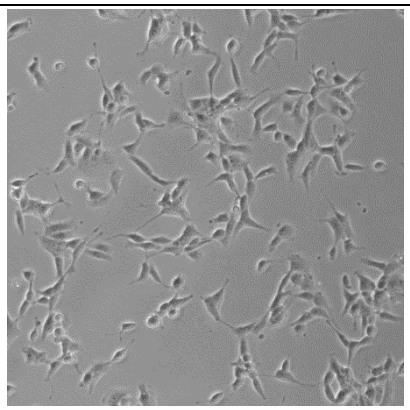
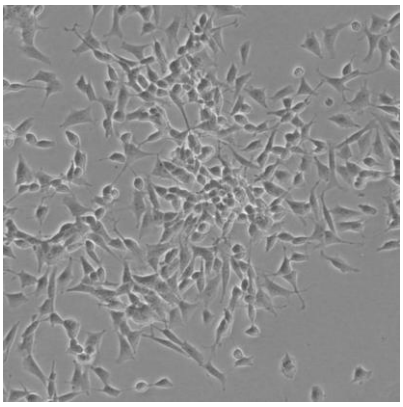
4. **Fase d'assaig clínic**: Una vegada els resultats de la fase preclínica són prometedors, es passa a provar-ho en pacients. A partir d'aquí, comença a ser una feina molt més dirigida per l'equip clínic i per les empreses farmacèutiques que puguin o vulguin fer front a les despeses de l'assaig. Dintre del propi assaig clínic també hi ha vàries fases: I, Ib, II, III i IV, però ja formen part més de la vessant mèdica i no tant de la investigació.

Els tumors infantils són molt diferents en quan a l'origen, la forma, la histologia i la biologia de les altres neoplàsies. Sovint, es denominen com a **càncers gestacionals** o embrionaris, que significa que la neoplàsia podria haver-se començat a desenvolupar abans del naixement de l'infant i que no hi ha, que es coneguin, factors ambientals perjudicials ni correlacions amb els hàbits del pacient. L'**origen** de les alteracions, doncs, podria haver estat un defecte que va passar puntualment en una cèl·lula i que, mitjançant diverses alteracions, la cèl·lula ha passat a ser clarament maligne. Com que els càncers que apareixen durant l'edat adulta, al contrari que els pediàtrics, acostumen a ser afectats per factors ambientals que poden provocar alteracions al genoma, el comportament del tumor és totalment **diferent** a aquest d'altres càncers infantils, com el neuroblastoma. Per exemple, un càncer de pulmó pot tenir moltes alteracions degudes a agents externs i, en altres càncers, processos com ara l'exposició a la radiació poden ser els causant del tumor. Per aquest motiu, s'ha de comprovar que tots els medicaments que funcionen amb altres tipus de càncer, també sigui efectius amb el neuroblastoma.

Així mateix, la regulació i legislació existent en la investigació de càncers infantils, sobretot a l'hora dels *clinical trials*, és molt diferent que la que hi ha en els càncers d'adults. A part que es necessiten més permisos i que, un tractament que funcioni amb adults pot no fer-ho en nens, un dels grans problemes de la investigació és que, en ser una malaltia rara i poc freqüent, l'**interès** per desenvolupar fàrmacs específics és **menor**, ja que comporta menys beneficis. Des de la Unió Europea i altres institucions s'estan fent **lleis**

que obliguen que un fàrmac que es prova amb adults també es faci en nens. Tot i que la biologia dels tumors infantils és molt diferent, ha d'existir el compromís que una molècula específica desenvolupada per un càncer pediàtric, es pugui fabricar i distribuir. Així mateix, si es fan nous descobriments o avenços, el primer pas de la difusió dels resultats és presentar-los en **congressos**, on s'expliquen els darrers avenços del camp, ja no només de càncer infantil sinó de qualsevol àrea de la ciència. Des del laboratori de Tumors Neurals de la unitat de Recerca Translacional del Càncer en la Infància i Adolescència de la Vall d'Hebron s'intenta anar-ne a un o dos a l'any per compartir resultats i veure cap a quins objectius es mou la recerca d'altres punts del planeta. La segona part d'aquesta difusió és publicar el treball en **revistes científiques** quan és més madur. En aquest cas, s'envia la recerca a la revista en qüestió i s'avalua i es sotmet a examen. Després es podrà començar amb els *clinical trial*.

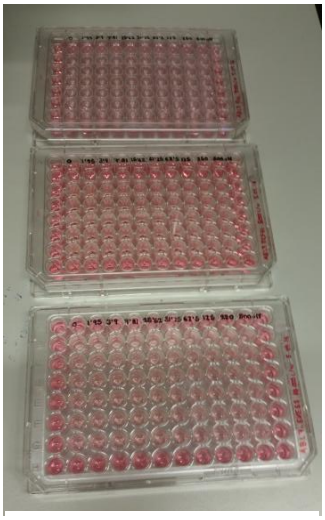
De la mateixa manera que es busquen certs caràcters del tumor per poder formular un diagnòstic, també s'observa el grau de semblança i **diferenciació** entre les cèl·lules de neuroblastoma i les del sistema neural sa. Si la morfologia recorda a la d'una neurona, amb axó*, el càncer té millor pronòstic i, si no en té i el fenotip neuronal no recorda una cèl·lula cerebral, essent la cèl·lula menys diferenciada, el càncer és més **agressiu**. En les línies cel·lulars més benignes, encara es conserven alguns patrons d'expressió del gens neuronals, d'aquí que tinguin neurites, tot i no servir-li, que en una cèl·lula sana s'utilitzarien per enviar senyals i rebre nutrients. Com que els casos familiars de neuroblastoma són mínims, no s'utilitzen models d'aquest tipus, només de tumors esporàdics.

LÍNIES CEL·LULARS DE NEUROBLASTOMA (facilitades pel laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron)		
SK-N-BE(2)	**CHLA-90**	**SH-SY5Y**
		
Línia cel·lular amb una morfologia menys diferenciada que recapitula més a l'estat primitiu de la cèl·lula, resultant en un càncer agressiu	Línies cel·lulars de neuroblastoma que presenten un aspecte més neuronal i, per tant, donen lloc a un tumor menys agressiu	

Actualment la línia de les investigacions tracta d'intentar **defugir** totes aquelles **drogues** que afecten l'**ADN**, per no perpetuar un possible efecte secundari ocorregut en un cèl·lula sana. Així, si no s'altera la seqüència d'ADN i no es provoca cap mutació, en el moment en què es deixi d'administrar el tractament els efectes secundaris de les cèl·lules benignes remetran i no serà focus d'un segon tumor. En canvi, amb els tractaments actuals la seqüència d'ADN no té perquè quedar intacta i pot donar efectes secundaris a llarg termini, dels que ja he parlat abans. Des del laboratori de Tumors Neurals de la unitat de Recerca Translacional del Càncer en la Infància i Adolescència de la Vall d'Hebron, liderat pel doctor Miguel F. Segura, que investiga el neuroblastoma, actualment també s'està intentant començar a treballar per aplicar possibles teràpies a altres tumors cerebrals i, des de la biomedicina, es treballa per intentar que els fàrmacs existents puguin arribar específicament a les cèl·lules tumorals i no als

teixits sans, per poder reduir el temps de tractament i la quantitat de fàrmac que s'ha d'administrar i tenir **menys efectes secundaris**. Altres línies d'investigació d'altres centres inclouen treballar amb virus oncolítics que s'intenten fer específics per a unes cèl·lules tumorals concretes i es manipulen genèticament perquè siguin virus no replicatius i no només eliminin la cèl·lula cancerígena afectada, sinó que, a més, generin milions de còpies que destrueixen les altres. També és veritat però, que amb el neuroblastoma, tot i investigar-se teràpies oncolítiques, té l'avantatge de poder atacar les cèl·lules amb immunoteràpia anti-GD2, descrita més avall.

Les **cèl·lules** que s'extreuen de la mostra del tumor per ser observades al laboratori es cultiven en flascons o plaques de cultiu, on creixen en dues dimensions, en una sola capa de cèl·lules. Aquests flascons es col·loquen en sales de cultius cel·lular, en ambients controlats i estèrils per no afectar el correcte funcionament de l'experiment i on no hi ha contaminació per llevats, bacteris o altres microorganismes. Per aquest motiu, la temperatura en què es troben és de 37ºC i l'atmosfera està composta per un 5% de CO_2. Aquestes cèl·lules es cultiven sobre la superfície d'una substància que conté els nutrients necessaris pel creixement de la cèl·lules cancerígenes. Aquest **medi de cultiu**, que conté factors de creixement, també indica quan s'ha de renovar mitjançant el pH del compost. Segons l'acidesa, l'indicador de pH és vermell i, quan el metabolisme de moltes cèl·lules ha acabat els nutrients i ha expulsat substàncies de rebuig, és de color groguenc, que és quan es canvia aspirant el medi. Una altra qüestió a tenir en compte és que les cèl·lules tumorals, cultivades al laboratori, són immortals i es podrien fer créixer interminablement sempre i quan tinguessin els nutrients necessaris. Un cop obtinguda la capa de cèl·lules tumorals, es treuen del flascó per subcultivar-se, aixecant-les del medi de cultiu, posant-les amb magnesi i, amb centrifugació específica, quedar-se amb les cèl·lules soles, per després posar-les en plaques de petri més petites. Llavors es poden provar diferents tractaments i el seu



Imatge 9:

Tubs per minis amb cèl·lules de diferents línies cel·lular a punt per conduir experiments

funcionament, conduir altres **experiments** o simplement mantenir la línia cel·lular.

El temps que tarda un tractament a ser desenvolupat al laboratori fins a arribar al pacient sol ser molt gran, en general, més de deu anys, ja que s'han de superar diverses proves, permisos de seguretat i, evidentment, també investigar la resposta que té en diferents línies de tumors. En gairebé tots els casos, quan es descobreix o es vol provar un fàrmac, es fan **experiments** amb animals. Tot i que és veritat que no sempre responen igual que les persones, els **ratolins** són el millor model perquè compleixen certs requisits. El primer és que és petit i que es pot investigar amb molts alhora. Un altre avantatge que tenen, és que són més barats que altres models i que tenen una esperança de vida de dos anys. Així doncs, des que se li implanta un tumor fins que es desenvolupa, passa només una setmana o quinze dies, i es poden fer els experiments necessaris al cap d'un mes. Si aquests mateixos experiments s'haguessin de conduir en pacients, es tardarien anys a obtenir resultats. Però, evidentment, és un recurs **millorable**. Una de les maneres que s'està intentant per obtenir més beneficis de la utilització dels ratolins, és utilitzar mostres de tumors acabats de sortir del quiròfan com a models enlloc de línies cel·lulars de neuroblastoma que es poden comprar a companyies i que porten circulant al mercat més de cinquanta anys. Aquests prototipus acabats d'extreure de cirurgia, si creixen, són molt més realistes i semblants als tumors reals que els altres, que no són tant representatius. Per aquest motiu, s'està intentant encaminar-se cap aquests espècimens molt més **propers** i amb més percentatge de similitud amb la resposta que pugui tenir el pacient. Es van començar a recollir els anys 80, però com que les més antigues estan més deteriorades, les que daten de deu anys ençà són les que més s'utilitzen.

Un dels **problemes** d'aquest procés, és que no tots els centres d'investigació tenen a l'abast ratolins per experimentar en òptimes condicions, ja que requereix ser molt **a prop** d'un hospital, les instal·lacions adequades, tenir personal altament especialitzat que pugui prendre les mostres i saber on s'han de col·locar i, evidentment tenir ratolins preparats per implantar-se amb el tumor. En aquest sentit, l'Institut de Recerca de la Vall d'Hebron (VHIR) és un entorn privilegiat per ser a deu minuts del quiròfan.

Un dels altres inconvenients en la investigació del neuroblastoma és que, tot i ser el tumor sòlid més comú durant la infantesa, la **incidència** del càncer infantil és **poca** i, durant l'any, a la Vall d'Hebron, només hi arriben set o vuit casos de neuroblastoma. Afortunadament, d'aquests set o vuit casos, més del 50% no són d'alt risc i rebran el tractament convencional i, segons el pronòstic, es curaran. S'ha d'intentar, doncs, aconseguir que tots tres o quatre casos de pacients a l'any amb neuroblastomes molt agressius puguin tenir el seu **model** en ratolins per poder provar els fàrmacs, tot i que, com explicaré a l'apartat d'implantació de tumors en ratolins, això no sempre és possible. Evidentment, encara que siguin cèl·lules de tumors de malalts concrets els que s'injecten als ratolins o serveixen pels experiments, segons el codi ètic i la llei és il·legal que una mostra pugui ser identificada amb una persona. Per això, a cada pacient se li assigna un **codi**, present al seu historial per si hi hagués la necessitat de saber a qui pertany la mostra. Normalment, aquest permís és denegat, però en el cas que pogués ajudar a un millor rendiment del tractament o permetés saber si una alteració concreta té bon pronòstic o no, podria ser aprovat. Tot i així, la pròpia informació genètica és un dret incontestable que no té perquè ser conegut per gent no autoritzada.

Imatge 10:

Fotografia d'una centrifugadora, on es separaran per components les cèl·lules tumorals i el medi de cultiu

Quan es necessita **conservar** les cèl·lules a curt o mitjà termini s'utilitza una cambra freda, a 4ºC, per conservar els medis de cultiu de les cèl·lules o certs reactius i molècules, o per portar a terme experiments que necessites aquestes condicions determinades. Si aquest emmagatzematge de material biològic es vol que sigui a mitjà o a llarg termini, es guarda en congeladors a -80ºC; que permet conservar tant molècules molt estables com l'ADN, que no necessiten una temperatura tan baixa per no malmetre's, com proteïnes o RNA, que es deterioren molt fàcilment. Finalment, per conservar mostres indefinidament, es congelen en **nitrogen líquid**, a la temperatura de -136ºC. Aquest emmagatzematge és important perquè es necessiten guardar totes les mostres de tumors de neuroblastoma que arriben

al laboratori, ja que al cap d'uns anys es podria descobrir una tècnica nova aplicable a mostres antigues per estudiar-les. A més, el reduït nombre de càncers infantils, porta a no només haver de conduir estudis prospectius a partir de noves mostres que es reben, sinó també de les ja existents. Tot i així, si es necessiten més mostres de les que té un laboratori, es contacten altres hospitals de Catalunya i Espanya.

Tot i els **avenços** que s'estan produint amb els tractaments de neuroblastoma, donats per la investigació al laboratori, és molt difícil dir si un pacient tractat avui amb la mateixa biologia tumoral que un de quinze anys enrere tindria millor pronòstic o supervivència, sobretot en els casos que el càncer és molt agressiu, ja que encara hi ha molt camp per córrer.

Tot aquest apartat, menys definicions puntuals o quan s'especifica el contrari, és fruit de les entrevistes amb la Dra. Gallego i el laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron.

1.- ASSAJOS CLÍNICS

S'ha avançat molt en els últims quatre o cinc anys amb els assajos clínics o tractaments experimentals. La Vall d'Hebron pertany des de l'any 2010 a un **consorci internacional** anomenat ITCC (*Innovative Therapies in Children with Cancer*). Es tracta d'una plataforma que estimula la participació de centres en assajos clínics de fàrmacs **experimentals** en tots els tumors infantils. Quan un pacient no respon a la teràpia, es busca quina és la més probable de funcionar en funció del que es prova a la resta d'Europa o del món. Actualment s'estan provant sis tractament nous per pacients refractaris o amb recaiguda que no tenen tractament estàndard. Moltes vegades aquests tractaments experimentals **no** donen **resultats** més que a mitjà o a llarg termini, però permeten saber si un cert medicament té efecte sobre el neuroblastoma. Tot i que en un primer principi no hi havia la possibilitat, ara, a més, es pot portar el pacient al laboratori per descobrir quines alteracions moleculars té i poder ajustar més el tractament.

Una altra de les línies d'investigació actuals, que es treballa a l'àrea d'investigació del neuroblastoma de la Vall d'Hebron, és intentar evitar tant com sigui possible medicaments tan tòxics com la quimioteràpia o disminuir la intensitat del tractament i intentar-lo allargar amb teràpies menys agressives. Així es podria aconseguir, a llarg termini, fer del neuroblastoma incurable una **malaltia crònica**. Tot i que és evident que seria una gran millora utilitzar medicaments menys invasius, ara per ara, substituir la quimioteràpia en un càncer tan avançat com el neuroblastoma metastàtic no és possible.

2.- IMPLANTACIÓ DE TUMORS EN RATOLINS

Una de les aplicacions principals que té el laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron i que comporta una ajuda immediata pel pacient, però que no implica tant desenvolupar fàrmacs nous sinó **aplicació** dels que ja existeixen, és la implantació de tumors de pacients de l'hospital en ratolins.

Tots els tumors que arriben al servei d'oncologia pediàtrica, sobretot quan es tracta de càncers d'alt risc que no responen al tractament o que han tingut una recaiguda, es recullen just després de la cirurgia, ja sigui biòpsia o operació, per estudiar-se. Part de la mostra s'analitza a la secció d'anatomia patològica per estratificar-la i una altra part, des de fa relativament poc, al laboratori de neuroblastoma per implantar-lo en ratolins. Una altra mostra del tumor es preserva en nitrogen líquid per si es necessités seqüenciar en un futur.

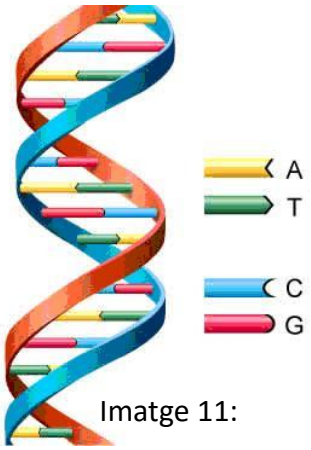
Si el tumor ha aconseguit desenvolupar-se en el ratolí i no respon als tractaments estàndards, es seqüencia per trobar possibles mutacions i alteracions i es busquen **fàrmacs** disponibles que es volen provar i que podrien actuar-hi. Aquesta pràctica va començar fa menys de deu anys i encara li falta molta evolució. Tot i així, l'eficàcia d'aquests fàrmacs serveix per decidir quina teràpia s'administrarà al pacient recidivant. Si té un bon resultat en el ratolí és molt possible que el pacient també tingui un bon resultat, però no sempre es pot implantar el tumor en els rosegadors. Pot ser que el tumor no creixi o que evolucioni més a poc a poc en el ratolí que en el pacient perquè és molt agressiu. També podria passar que no es trobessin mutacions que expliquessin

les alteracions que té el tumor un cop seqüenciat. També s'ha de tenir en compte que les tècniques per seqüenciar l'ADN dels tumors són molt cares i recents, igual que la maquinària que es necessita, que, a part, necessita molt espai i personal altament **especialitzat**. És per aquest motiu que es seqüencien les mostres en empreses o en serveis públics enlloc de tenir cada centre la maquinària necessària, de la mateixa manera que hi ha sales d'equipament comú pels diferents laboratoris d'un mateix centre.

Aquesta investigació no va dirigida al desenvolupament de nous fàrmacs sinó a la utilització d'aquells ja existents per tractar tumors que no tenen tractament estàndard. D'aquesta manera es poden experimentar tractaments en ratolins, que són molt més fàcils d'investigar, enlloc de fer-ho en els mateixos pacients. Així, el malalt pot rebre una teràpia que té molta **més probabilitat** de funcionar amb el seu tumor específic que si formés part d'un assaig clínic.

3.- TERÀPIES EPIGENÈTIQUES

El concepte epigenètica fa referència a com l'ambient i la història de l'individu **influeixen** en com es regula i controla l'**ADN**, que poden alterar l'expressió dels gens en l'embrió (en el cas del neuroblastoma), en la infantesa o més tard. Depenent de com es compactin les proteïnes resultants tindran estructures i, per tant, funcions diferents. L'objectiu de les teràpies epigenètiques, doncs, és alterar l'**expressió** dels gens precursors del neuroblastoma sense alterar la seva seqüència en el material genètic a través de reguladors de l'expressió que modulen l'estructura i la funció de l'ADN. Aquests reguladors poden ser microRNAs o condensadors de la cromatina.



Imatge 11:

Estructura de doble hèlix de l'ADN bicatenari amb les bases nitrogenades: A (adenina), T (timina), C (citosina) i G (guanina) unint les dues cadenes. Les bases nitrogenades complementàries són la A amb la T i la C amb la G

Com que els caràcters adquirits en les cèl·lules germinals* són els únics que es transmetran a una futura descendència, totes les mutacions ocorregudes en les cèl·lules somàtiques* no són hereditàries. Una de les alteracions epigenètiques que pot alterar

l'expressió dels gens és la **metilació** de la Citosina, base nitrogenada de l'ADN. Aleshores aquest fragment del gen no serà actiu i no s'expressarà. Això comportarà la **modificació** de la modulació de les **histones***, que a part d'ordenar el material genètic també regulen l'expressió dels gens. Aquestes alteracions epigenètiques depenen de factors tant interns com externs (excepte en els casos de tumors pediàtrics que no tenen factors ambientals), però no de la genètica de l'individu.

Segons el doctor Manel Esteller, un dels metges catalans més reconeguts internacionalment en la investigació contra el càncer, en la conferència que va fer el dia 6 d'octubre de 2016 a la Universitat de Vic, una opció epigenètica per tractar el neuroblastoma seria la **teràpia amb retinoides***. S'està intentant des de diversos hospitals aconseguir que aquest retinoide s'uneixi al lligand* del receptor, que variaria el grau de compressió de l'ADN gràcies a les histones. Encara que no seria una teràpia epigenètica al 100% perquè el tractament no vindria donat pel retinoide sinó per la unió amb el receptor, seria una possible solució per tumors sense tractament estandarditzat. Se sabria que el tumor s'ha curat si després dels primers cinc anys no n'apareix cap relacionat amb el primer.

A la Vall d'Hebron s'estan seguint dues línies d'investigació epigenètiques relacionades amb el neuroblastoma: utilitzar reguladors d'expressió microRNAs i condensadors de la cromatina.

3.1- MICRORNAS

Un tumor es torna **resistent** als tractaments i la teràpia falla perquè hi ha moltes proteïnes alterades i s'adapta als fàrmacs. Aleshores, és evident que enfocar-se contra una sola proteïna pràcticament no donaria resultats ja que n'hi ha moltes d'altres també mutades. S'està investigant si amb la utilització de microRNAs es podria aconseguir actuar sobre molts gens al mateix temps. Són molècules molt petites i naturals que actuarien com a nous fàrmacs. Se'n troben a les cèl·lules humanes, on **regulen** l'expressió genètica de tots els organismes i participen molt en el seu desenvolupament.

Per aconseguir trobar un RNA efectiu, primer es va fer un ***screening*** dels 2000 de diferents que es tenien. A partir d'aquí, se'n van escollir els 50 amb l'efecte més gran contra els gens alterats de neuroblastoma. Finalment, es van escollir els dos millors, que són els que s'estan provant ara, per intentar revertir els efectes quimioresistents de les cèl·lules tumorals amb processos alterats. Aquestes molècules incideixen sobre diferents gens que actuen en moments diferenciats del **cicle** cel·lular, cosa que permet augmentar encara més l'efecte dels fàrmacs que s'estan treballant. Si funciona, la cèl·lula prolifera menys o és més sensible a les teràpies.

Un d'aquests microRNAs, el **miR-497**, que s'està estudiant a la Vall d'Hebron té com a diana els neuroblastoma refractaris i que no responen a la teràpia, deixant-los vulnerables al tractament. Com que hi ha molts mecanismes que han portat a la quimioresistència, els anomenats MDR*, atacar només un component d'una via no seria suficient perquè el neuroblastoma fos sensible a la teràpia. Així dons, s'han buscat molècules que puguin regular **processos** cel·lulars **múltiples** o, si més no, diferents components de la mateixa via. D'aquesta manera es podrien superar les MDR i millorar la resposta terapèutica.

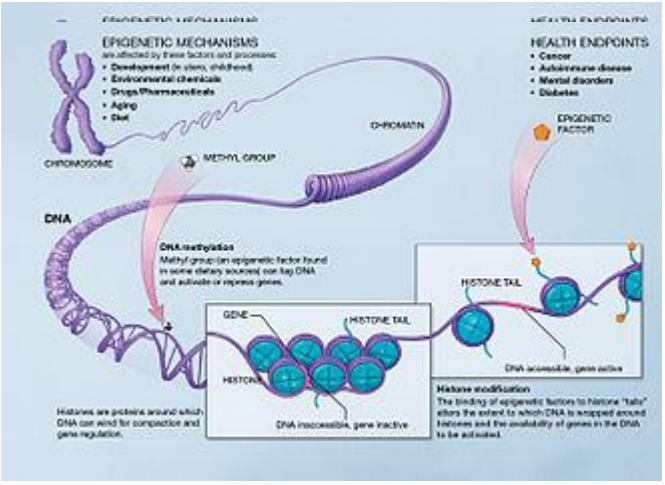
L'estudi de com **inhibir** diferents MDR va comprovar que més d'un gen relacionat amb la resistència als fàrmacs està desregulat amb el neuroblastoma d'alt risc, i també, que es pot enfocar simultàniament amb microRNAs. Aquest microRNA en concret, el miR-497, té com a diana múltiples gens relacionats amb la Resposta Deficient de l'ADN, el cicle cel·lular i reguladors de l'apoptosi i l'angiogènesi*. L'acció del miR-497 té com a resultat un reducció de la proliferació i de l'angiogènesi i un augment de la mort cel·lular. Tots aquests aspectes fan d'aquesta molècula una possible teràpia de neuroblastoma en un futur.

El **problema** amb què s'estan trobant al laboratori és que encara no s'ha trobat un mètode pel que els microRNAs arribin al tumor de forma eficient. Ara per ara, s'està intentant fer noves formulacions de **nanopartícules** que encapsulin o conjuguin moltes molècules de RNA que segurament s'injectarien al pacient per via intravenosa.

Actualment, s'estan fent experiments en ratolins observant-los cada dos dies. Si el microRNA no té cap resultat amb el tumor, se'n buscarà un altre, i, si efectivament proporciona que el tumor creixi més lent o, directament, impedeix que creixi, s'haurà de trobar la manera per poder aconseguir **administrar**-lo en pacients. Aquest projecte paral·lel, tal com he dit abans, consisteix en cercar una eina clínica segura que pugui superar amb solvència els procediments de seguretat necessaris per poder ser una forma de teràpia.

3.2- CONDENSACIÓ DE LA CROMATINA

Hi ha proteïnes que canvien el grau de compactació de l'ADN per **regular** l'expressió de diferents gens. El laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron ha trobat que si un d'aquests reguladors de la cromatina, el **BRG1**, també conegut com a **SMARCA4**, s'inhibeix, resulta en una mort molt significativa de les cèl·lules tumorals. Des d'aquest aspecte és una àrea terapèutica bastant prometedora. La **paradoxa** és que amb altres línies de tumors i subtipus de neuroblastoma la inhibició de la mateixa proteïna, enlloc de comportar la mort de les cèl·lules, proliferen més i adquireixen característiques més tumorigèniques. Ara, s'està intentant estudiar de què depèn que en un context aquesta proteïna sigui una bona diana terapèutica i que en altres sigui un supressor tumoral, és a dir, que quan s'inhibeix, les cèl·lules proliferin més.



Imatge 12:

Condensació d'un cromosoma al voltant d'histones per factors epigenètics

Els condensadors de la cromatina tenen els mateixos **avantatges** que altres reguladors epigenètics. Aquests són que regulen l'expressió de conjunts bastant grans de gens i, inhibint una única proteïna, es pot canviar l'expressió de molts gens a la vegada.

*4.- INDUCCIÓ DE L'AUTOFÀGIA**

Una de les altres línies de recerca que s'està duent a terme des de la Vall d'Hebron és descobrir quina és l'eficàcia contra el neuroblastoma de diferents fàrmacs que s'han desenvolupat en companyies farmacèutiques i quin té més probabilitat d'arribar a ser *clinicaltrial*. Un dels problemes del tractament principal del neuroblastoma és que els quimioteràpics són principalment o citostàtics o citotòxics* i agents intercalants*. Aquestes teràpies indueixen l'apoptosi, de la qual s'ha parlat en l'apartat dels microRNAs. L'apoptosi afecta la correcta divisió de les cèl·lules, que activen el seu mecanisme d'alerta i aturen el cicle cel·lular. Aleshores, la cèl·lula que pateix el tractament, davant de la impossibilitat de reparar-se, indueix la seva pròpia mort. El problema d'aquest tractament és que pot ser que el tumor avanci, es torni més agressiu i s'acabi tornant **multiregressista**. Aquestes circumstàncies es poden donar, entre altres raons, perquè la cèl·lula té els mecanismes de parada de cicle o d'alerta alterat o perquè té mutacions o defectes a la via de l'apoptosi que li impedeixen morir-se correctament.

La droga que s'està investigant que té més probabilitat d'arribar a ser *clinicaltrial* en oncologia pediàtrica és **BTL**, que en càncer d'adults, en concret de pulmó i de pàncrees, ja hi ha arribat. El laboratori de la Vall d'Hebron va començar a treballar-hi quan ja havia passat totes les regulacions necessàries, experiments amb animals i informes de la Seguretat Europea del Medicament, que va permetre retallar una mica de temps. Igualment, tot i que amb adults ja s'havien fet assajos clínics en pacients, s'ha hagut de tornar a comprovar que realment funcionés amb el neuroblastoma tant a nivell cel·lular com a tumoral. Això és perquè, amb el neuroblastoma, en tenir un origen i tipologia tant diferent que els altres models, podia no ser igual d'eficaç. S'ha trobat que, tot i que potser els mecanismes pels quals funciona poden no ser exactament iguals, el fàrmac és **efectiu** en aquesta neoplàsia infantil. La BTL, doncs, té dos avantatges molt clars. El primer és que no indueix l'apoptosi sinó que indueix a la mort cel·lular per una altra via, l'**autofàgia**. El segon és que aquest fàrmac té la mateixa resposta en **totes** les **línies** de neuroblastoma. Aquest avantatge ve donat pel fet que els fàrmacs citostàtics o citotòxics funcionen diferent en els diversos tumors de neuroblastoma. En aquests casos, alguns tipus de tumor

tenen millor resposta al tractament i, d'altres, són resistents ja d'entrada als agents quimioteràpics. En canvi, la BTL, actua per igual contra qualsevol neoplàsia, fet que li dóna un cert avantatge sobre totes les teràpies convencionals.

Actualment, s'està provant la droga amb diferents models per poder veure com funciona exactament. S'utilitzen models **in vitro** per conèixer a fons quin és el mecanisme de mort i l'eficiència del fàrmac. També es busca poder combinar-la amb algun altre tractament i fer cinesi amb alguna droga que ja s'estigui administrant per fer-la més eficient i, així, poder reduir la quantitat de quimioteràpia i la toxicitat. Per altra banda, la BTL, també s'ha provat amb sistemes **in vivo** amb ratolins, als quals se'ls hi injecta tumor i després s'administra la droga per veure si és igual o més sensible que els fàrmacs que s'administren actualment. De moment, està funcionant bé en un model quimiosensible. Sembla que l'eficiència és la mateix que la del "Cisplatí", un quimioteràpic.

Actualment s'està treballant perquè es puguin arribar a fer *clinical trials* amb pacients pediàtrics. S'ha de seguir investigant perquè conèixer molt bé el mecanisme pel qual funciona, pot permetre saber quins pacients respondran millor o pitjor al tractament i si s'ha d'administrar a tots els malalts o només aquells que no responguin a un determinat tipus de teràpia.

5.- IMMUNOTERÀPIA ANTI-GD2

Les cèl·lules del tumor de neuroblastoma, que formen part del sistema nerviós simpàtic, tenen una molècula a la superfície anomenada **GD2** un gangliòsid específic d'aquestes cèl·lules. L'avantatge del neuroblastoma, important per aquest tractament, és que és un tumor del sistema nerviós extracranial i, per tant, molts medicament específics del sistema nerviós són efectius contra aquest càncer pediàtric, ja que no travessen la barrera hematoencefàlica*. Aquesta facultat és amb la que es basa la teràpia amb **anticossos anti-GD2**, que reconeixen específicament les cèl·lules de neuroblastoma i activa el

sistema immunitari quan és administrada al pacient, que reconeix la cèl·lula marcada com a maligne i l'elimina.

Aquesta teràpia s'utilitza per tractar la **malaltia mínima residual** de pacients d'alt risc, enlloc d'utilitzar-la per tumors grans; és a dir, ataca les cèl·lules soltes que han quedat després d'administrar el tractament establert segons el protocol. Tot i així, l'ús d'aquest anticòs és una descoberta massa incipient com perquè es pugui utilitzar com a tractament estàndard, a part que també és molt car.

La immunoteràpia anti-GD2 és un cas únic al món perquè no ha estat desenvolupada per cap indústria farmacèutica, sinó per **associacions** de pares que van fer un conveni amb una universitat, recaptant fons pel desenvolupament de la molècula. Encara ara són els encarregats de distribuir-la a tots els hospitals del món que així ho desitgin, tot i que ara sembla que hi haurà una companyia interessada a produir-la.

AFECTACIÓ EMOCIONAL

Aquesta és la part menys científica del treball, però igualment un apartat molt important, sobretot de cara als pacients. Tot i que les conductes psicològiques depenen de cada cas, hi ha unes pautes generalitzades en l'afectació emocional del pacient, en aquest cas nens, i a l'hora de parlar-ne. En aquest apartat s'explica **què** s'acostuma a fer en aquests casos, **com** sol afectar el comportament de l'infant, com es tracta des del punt de vista dels professionals de la salut i també, en un segon apartat, com s'organitzen les famílies de pacients infantils hospitalitzats i quines associacions hi ha del càncer infantil. Durant tota aquesta secció es va fent referència a l'afectació d'adolescents, no perquè el neuroblastoma sigui un càncer propi d'aquesta edat, que en cap cas ho és, sinó per comparar-ho amb els nens més petits.

Imatge 1

Fotografia de Jordi Vilarrasa, pacient de neuroblastoma 3 mesos abans de la detecció

En primer lloc, un dels processos més complicats pels pares és donar la **notícia** als seus fills, si pregunten, del fet que tenen una de les malalties més greus que es coneixen. Segons la psicòloga de la Vall d'Hebron Anna Saló, el que és important en aquests casos és ser clar i directe adaptant-se a l'edat. Per exemple, a un nen de cinc anys se li pot explicar a través d'alguna cosa simbòlica o d'un conte i, en canvi, a un adolescent serà totalment diferent. Un dels **avantatges**, doncs, del neuroblastoma és que, en ser un càncer que se sol detectar abans dels cinc anys, molts cops els infants troben totalment normal anar a l'hospital perquè ja ho han integrat com a part de la seva vida. Simplement accepten que han d'anar al metge, però no tenen preguntes ni els és estrany, és la seva realitat.

Tot i així, pels nens que són prou grans com per saber-ho, rebre la noticia que tenen càncer, sol ser un **trauma** agut important, però, la majoria de vegades, a la llarga, són nens amb un desenvolupament cognitiu i una maduració

emocional absolutament normal. És important no dir mentides, deixar que els nens també preguntin i resoldre tots els dubtes. Normalment, la família és qui donarà les notícies, si s'han de donar, perquè així el fill tingui confiança suficient amb els pares i segueixi tenint aquest vincle. També és veritat que, com qualsevol cosa que passa en edats primerenques, la **memòria** després és molt fraccionada i, en molt casos, recorden més el que se'ls hi ha explicat que no la pròpia vivència. És evident que és molt diferent com s'ho prenen els nens petits, de dos a cinc anys, que el més important per ells és que els pares hi siguin, que els adolescents, amb més capacitat de raonament, conscients dels problemes que pot comportar i que es poden sentir culpables ("Per què m'ha passat a mi si jo no he fet res?"). Segons l'experiència personal, un adolescent podria arribar fins i tot a trencar el llit de l'hospital en un atac de ràbia. En canvi, una vegada quan una infermera va demanar en un nen de tres anys quin curs feia, l'infant va respondre que "els nens de tres anys no anem pas a l'escola. Anem a l'hospital", doncs per ell era la seva normalitat des de feia mesos i no s'havia plantejat res més.

Als pacients, quan estan rebent tractaments com la quimioteràpia i no es troben bé, tenen mal de panxa, vòmits, nàusees i perden gana, l'estat físic els repercuteix emocionalment. Els infants més petits, sobretot, expressen el dolor crònic en forma de mal humor, en no saber-ho fer de cap altra manera. En infants una mica més grans, però, aquest malestar sol manifestar-se en **frustració** davant de no poder fer allò que estaven acostumats i que ja no els hi és possible o en no poder marxar a casa, on es senten més segurs. A vegades, poden tenir la sensació que ells no han fet res dolent i es pregunten perquè els hi està passant allò. Altres cops acaben culpant els pares per haver-los portat a l'hospital quan els hi estan fent mal i volen marxar a casa, responsabilitzant a qui tenen més a prop i més estimen.

S'intenta **mantenir** al màxim la seva vida de forma natural i les rutines sempre que sigui possible. Evidentment, no pot portar el mateix ritme de vida un nen sa que un nen amb càncer, però mitjançant, per exemple, professors hospitalaris pels nens que durant un temps no poden anar a l'escola o amb la visita dels germans si no estan constipats ni tenen malalties víriques o infeccioses, s'intenta mantenir tan com es pugui el contacte amb el seu entorn social.

També es poden portar objectes de casa perquè el nen estigui més tranquil o seguir en contacte amb la classe i el seu món extern.

Tenint en compte que el neuroblastoma és un càncer infantil que rarament es troba en pacients majors de deu anys, és evident que el malalt sol ser massa petit com per tenir una **actitud** positiva o negativa davant del càncer i dels tractaments. El que sí que és veritat és que l'actitud dels pares facilita molt l'ingrés a l'hospital. Al principi, tenen un sentiment d'incredulitat i es fan preguntes com: "Com em pot estar passant a mi?" o reflexions de: "No pot ser que li estigui passant això al meu fill". La família sol tenir la sensació que el seu petit el dia abans estava bé i que, de cop i volta, es troben amb el fet que té una malaltia tant greu. Necessiten temps per assumir-ho, però si són optimistes, valents, lluitadors i actius, si més no de cara el nen, els seus fills tindran l'estat d'ànim dels pares. Per aquesta raó, sempre es recomana que els tutors del nen, després dels primers dies del xoc emocional que suposa la malaltia, siguin positius i donin **alternatives** a les restriccions de l'infant. És clar que hi són per protegir els fills. Durant aquesta primera etapa tant difícil, d'acord amb la psicòloga Anna Saló, el personal de l'hospital ha d'intentar fer de ment externa i pensar per ells. El que es pot fer per les famílies, si volen que se'ls ajudi, en aquests casos és pensar què necessiten i ajudar-los a organitzar-los a nivell laboral i familiar en el cas que tinguin més fills. A part d'orientar en aquest sentit, també es pot **ajudar** a acceptar la situació i a gestionar-la segons com l'estiguin portant. Tot i així, com que cap família ha actuat de la mateix manera, cada cas és únic i no es pot generalitzar, l'acció de l'equip de psicologia, que dóna suport a tots els membres de la família que ho desitgin, s'ha d'adaptar a cada ocasió.

Imatge 14:

Bona actitud

Com que l'afectació emocional en un pacient de càncer i a la seva família és tan important, els metges necessiten estar a punt per ajudar en tot moment. És per això que els **professionals** de la salut que tracten amb infants amb càncer han d'estar molt preparats per, així, poder respondre satisfactòriament a totes

les situacions que es puguin donar. Segons la doctora Soledad Gallego de la Vall d'Hebron, el més important a l'hora de dedicar-se a l'oncologia infantil és saber que són metges pediatres i tot el que això representa. Conforme a la seva opinió, és fonamental que la primera condició per tractar infants sigui que no són metges de càncer sinó de criatures. Com que tenen una malaltia molt greu, s'ha d'intentar alleujar en tots els sentits possibles el trauma dels nens i de la família donant-los-hi tot el suport que es pugui juntament amb l'equip de psicologia infantil.

Encara que normalment no s'entengui així, un càncer no és només el temps que dura la malaltia, sinó també la part **posterior** si s'aconsegueix superar. S'ha de tenir en compte que un càncer pot arribar a ser una malaltia molt traumàtica pel nen i per la família i tenir conseqüències fins i tot temps després. Altra vegada, aquí s'ha de reconèixer l'avantatge que el neuroblastoma afecti edats primerenques, ja que els nens que han sigut diagnosticats de molt petits, després, de grans, tenen un record molt positiu de tot el tractament. En canvi, les vivències d'un nen més gran o d'un adolescent són molt més traumàtiques, perquè és capaç d'entendre el que li passa i deixa de poder fer les seves activitats quotidianes, de tenir el vincle normal que té amb els amics i, a l'estar baix de defenses, no pot ni estar amb nois de la seva edat. En aquests casos, hi ha més seqüeles a nivell emocional i el que es fa és intentar **prevenir** l'ansietat o trastorns nerviosos i acompanyar el noi en tot moment. Aquesta última part s'ha de fer amb molta delicadesa, ja que no s'ha de voler que el pacient estigui bé ràpid sinó que s'ha d'intentar trobar la manera perquè es senti millor a poc a poc.

Sempre s'intenta fer un seguiment a nivell cognitiu per veure si el nen, un cop curat, s'integra bé a la vida fora l'hospital i es desenvolupa i progressa adequadament, sobretot si el tractament ha estat molt llarg i el pacient ha estat molt temps sense anar a l'escola. N'hi ha que tenen una **adaptació** sense problemes molt ràpida i n'hi ha que, especialment si han perdut el curs i ja no van amb els companys habituals o han fet algun canvi físic, els costa més. Quan els hi ha caigut els cabells a resultes del tractament pot ser que es sentin cohibits i portin mocadors o gorres per tapar-s'ho, però n'hi ha que actuen amb naturalitat i, si no fa fred, porten el cap al descobert.

En el cas anterior, el malalt de càncer que l'ha superat té tota la vida per davant i podrà fer vida completament normal al cap d'un temps sense seqüeles, però què passa si el nen es **mor**?

Quan el tractament no ha donat els fruits esperats i ja no hi ha res a fer (com passa en el 60% de casos de neuroblastoma d'alt risc), també és feina dels metges i psicòlegs preparar la família pel desenllaç. Un cop succeït l'òbit del fill/germà/..., poc es pot fer per ajudar als pares/germans/... més que acompanyar-los i recolzar-los en tot moment, fent-ne també un seguiment posterior sempre que la família vulgui. Es mira que no hi hagi un **dol** patològic i s'intenta prevenir-lo. Un dol que no és sa significa que a la persona afectada li està costant molt acceptar la mort d'aquell fill i afecta molt negativament a la família i a la persona que el pateix. S'intenta donar suport individualitzat, però, tot i així, continua sent un procés personal i molt dolorós que cadascú passa a la seva manera.

VOLUNTARIAT I ASSOCIACIONS

L'estada a l'hospital, especialment si es segueix un tractament llarg, pot ser molt difícil i pesada. Poc poden fer els professionals de la salut per evitar aquest mal pas, ja que tenen molta feina i no els hi és possible. Per això, hi ha tot d'associacions i voluntaris que ajuden a malalts i famílies a fer l'ingrés més planer. Les seves accions van sobretot destinades a organitzar activitats per entretenir els infants, que necessiten jugar, i a donar allotjament a les famílies de molts dels malalts de càncer que no són de Barcelona, on hi ha els hospitals catalans que tracten el neuroblastoma. Aquests pacients que vénen de lluny i no tenen un pis a la capital, es queden en cases d'acollida.

Imatge 15:

Logotip AFANOC

Les dues cases més importants a Barcelona i que acullen la major part de gent són la Casa Ronald McDonald i la Casa dels Xuclis. La Fundació Infantil Ronald McDonald té quatre cases a l'estat espanyol, a més de ser present a altres països i tenir altres programes socials d'aquest àmbit, mentre que la Casa dels Xuclis és gestionada per l'AFANOC (Associació de Familiars i Amics

de Nens Oncològics de Catalunya), que a més dóna suport psicològic, educatiu i social i crea iniciatives com “Posa’t la gorra”. Des de fa 25 anys s’han anat utilitzant pisos de lloguer, però cada vegada es fan servir menys. Aquestes cases responen al fet que malalties, com el neuroblastoma, requereixen tractaments molt llargs i especialitzats que només es porten a terme en hospitals de les grans ciutats. Així doncs, alguns membres de les famílies de fora de Barcelona molt cops han de deixar casa seva per portar els seus fills a centres de referència, en estades que s’allarguen. Això suposa passar molt de temps lluny de casa i de la resta de la família, a part que significa que almenys un dels membres de la família, el pare o la mare, es veuen obligats a deixar temporalment la feina. Aquest fet implica en la majoria de famílies un greu deteriorament de l’economia familiar, motivat per les despeses de transport, dietes, consultes i medicaments, que provoca que, moltes vegades, no es posseeixin els recursos per pagar un allotjament adequat. Des de la Casa Ronald McDonald i la casa dels Xuclis, s’intenta solucionar aquesta part del problema perquè les famílies es puguin centrar únicament i exclusiva en la curació dels seus fills. D’aquesta manera s’aconsegueixen reduir els problemes logístics que comporta el desplaçament a Barcelona.

Imatge 16:

Logotip Fundació Ronald McDonald

Com ja he dit, els voluntaris de l’hospital organitzen activitats perquè els nens puguin riure i divertir-se una mica. Aquestes activitats inclouen, en el cas de la Vall d’Hebron, tenir una sala de jocs oberta a tots els pacients infantils i també visites setmanals de mags el dijous, i pallassos el divendres, per fer sentir els nens més a gust. Els voluntaris també passen per les habitacions diàriament i ofereixen distraccions i oci als pacients infantils i permeten que els pares puguin gaudir d’un temps propi. Altres esdeveniments més esporàdics representen la visita dels Mossos d’Esquadra, dels Bombers, de la Guàrdia Urbana i dels jugadors de l’equip de futbol del Barça.

Altres accions d’aquestes fundacions van encarades al finançament i recerca del neuroblastoma i altres càncers infantils. En aquest àmbit a nivell català hi ha la Fundació d’Oncologia Infantil Enriqueta Villavecchia que dóna suport a les famílies, fa voluntariat i impulsa activitats per nens i joves en tractament. A més

proporciona cures pal·liatives* pediàtriques a nens amb malalties incurables o avançades i financia a la investigació del càncer infantil i formació de professionals oncòlegs pediàtrics. A part subvencionen el “Registre Espanyol de Tumors Infantils (RETI-SEHOP)”, del qual s’ha fet referència a l’apartat de Supervivència als tractaments.

Imatge 17:

Logotip fundació Enriqueta Villavechia

CONCLUSIÓ

Després d'haver portat a terme un informe rigorós, utilitzant informacions contrastades, entrevistant i visitant a professionals de referència i conduint una recerca exhaustiva del neuroblastoma s'ha completat aquest treball de recerca **"El Neuroblastoma. Desenvolupament dels tractament i investigacions en els últims 15 anys"**. Durant el procés hi ha hagut diversos problemes i contratemps, com no rebre resposta de l'hospital Sant Joan de Déu de Barcelona i de *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* de Nova York, que han fet impossible l'objectiu de comparar els tractaments administrats a l'hospital de la Vall d'Hebron amb els d'altres centres de Catalunya i del món. Tot i així, s'ha descobert que els tractaments segueixen el mateix protocol a tots els centres de referència.

Un cop acabada tota la recerca i redacció del treball, s'ha arribat als resultats que donen resposta a les preguntes plantejades a la introducció, que tot seguit s'exposaran:

1) La hipòtesi principal del treball, que proposava que s'ha avançat considerablement en el coneixement i tractament del neuroblastoma, només s'ha complert parcialment. Sí que és veritat que s'ha avançat en el coneixement del neuroblastoma, ja que s'ha millorat amb l'enteniment de les característiques moleculars, dels gens mutats i alterats precursors del neuroblastoma, com l'ALK i el MYCN, i dels processos pels qual són eficients els tractaments, com les teràpies citotòxiques i l'autofàgia. Tot i així, no s'ha avançat significativament en l'eficiència i el resultat dels tractaments de neuroblastoma, al contrari del que exposava la predicció. És cert que hi ha hagut certa millora en aquest camp, però no hi ha hagut cap moment que hagi marcat un abans i un després. Així doncs, és molt difícil predir si un pacient amb les mateixes característiques desfavorables que fou diagnosticat quinze anys enrere hagués sobreviscut amb el tractament actual.

2) Un dels altres objectius que s'havien marcat era saber quines investigacions s'estan duent a terme actualment per intentar millorar la supervivència del neuroblastoma, que continua essent de poc més del 40% en els casos severs. Gràcies a la informació facilitada i les visites *in situ* al laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron, liderat pel doctor Manel Segura, i per la Dra. Gallego, cap d'Oncologia infantil, s'ha pogut conèixer que des d'aquest centre tenen obertes cinc línies de recerca actualment.

Aquestes són assajos clínics **(1)**, portats més des de la vessant mèdica i que corresponen a la utilització de fàrmacs experimentals per tractar pacients refractaris que no tenen protocol estàndard.

La implantació de tumors en ratolins **(2)** de cèl·lules obtingudes de mostres tumorals de pacients de l'hospital per aplicar fàrmacs ja existents i descobrir quins són més adequats per un pacient concret.

També s'estan duent a terme dues investigacions en el camp epigenètic **(3)**, processos externs a l'ADN que en regulen l'expressió, per evitar alterar la seqüència del material genètic i produir mutacions. Es tracta de dos reguladors epigenètics que són els microRNAs **(3.1)**, molècules molt petites i naturals capaces d'actuar sobre l'expressió d'un grup de gens a la vegada i inhibir-ne l'acció en diferents moments del cicle cel·lular, i els condensadors de cromatina **(3.2)**, que canvien el grau de compactació de l'ADN i, per tant, no permeten la manifestació de certs gens, amb els mateixos avantatges que els microRNAs amb l'inconvenient que tenen respostes diferents a les diverses línies cel·lulars.

La darrera investigació de la Vall d'Hebron Institut de Recerca (VHIR) sobre el neuroblastoma és el desenvolupament de fàrmacs que indueixen a l'autofàgia **(4)**, mecanisme pel qual una cèl·lula es "menja" a ella mateixa enlloc de matar cèl·lules que es repliquen ràpidament com les drogues citotòxiques, i que és a punt d'arribar a ser *clinical trial*.

Hi ha una altra línia de desenvolupament d'una immunoteràpia oberta fruit de la investigació d'associacions de pares. Es tracta d'utilitzar anticossos anti-GD2 **(5)** que marquen com a antígens les cèl·lules tumorals, amb la molècula GD2 a la membrana perquè el sistema immunològic les elimini.

3) Per últim, el darrer objectiu que hi havia era aprendre com el càncer afecte emocionalment infants tan petits en el moment del diagnòstic com aquells afectats per neuroblastoma, d'una mitjana de 19 mesos. Gràcies a la informació facilitada per la psicòloga de la Vall d'Hebron i la Dra. Gallego i al coneixement més personal dels meus pares, s'ha arribat a la conclusió que és un avantatge que el neuroblastoma afecti nens d'edats primerenques, ja que accepten com a la seva norma la malaltia i no queden tan afectats com nens més grans o adolescents. Tot i així, qualsevol notícia que s'hagi de donar al fill, s'intenta que ho facin els pares adequant la informació a la seva edat.

En conclusió, aquest treball ha complert el seu objectiu: conèixer l'evolució dels tractaments i investigacions als darrers 15 anys.

GLOSSARI

Afectació dels ganglis limfàtics contralaterals locals: Ganglis limfàtics afectats disseminats a l'altra banda del cos, de pitjor diagnòstic

Afectació dels ganglis limfàtics ipsilaterals: Ganglis limfàtics afectats al mateix costat que el tumor principal segons la columna, considerada la línia mitja

Agents intercalants: Molècules, lligands, que permeten la inclusió, reversible, d'una o més molècules entre dues bases de l'ADN.

Alteració genètica: Mutació genètica*.

Amplificació: Producció de moltes còpies d'un mateix gen per replicació d'un fragment determinat de l'ADN.

Angiogènesi: Procés de formació de vasos sanguinis nous a partir de preexistents. Tot i ser un fenomen normal del creixement és fonamental en la transformació maligne del creixement d'un tumor.

Antigen: Molècula present a la membrana cel·lular que el sistema immunològic reconeix com a maligne i ataca.

Apoptosi: Mort cel·lular que afecta la correcta divisió de les cèl·lules, que activen el seu mecanisme d'alerta i aturen el cicle cel·lular.

Atàxia cerebel·losa: Ocasionada per síndromes paraneoplàstiques, és un moviment sobtat muscular descoordinat per una lesió al cervell.

Autofàgia: És el procés pel qual (mitjançant la formació de vesícules de doble membrana que capturen material citoplasmàtic, que és degradat per enzims hidrolítics) una cèl·lula "es menja a ella mateixa" davant de factors que l'impedeixen desenvolupar-se o dur a terme les seves funcions.

Axó: Prolongació citoplasmàtica de la neurona, generalment única, de longitud variable i que condueix l'impuls nerviós.

Barrera hematoencefàlica: Sistema cel·lular especialitzat present al cervell que en separa els fluids i manté les condicions del mateix.

Biòpsia: Procediment de diagnòstic pel qual s'obté una mostra de teixit per examinar-la al microscopi.

Cambres: Habitacions especials totalment asèptiques on es realitzen els trasplantaments del moll de l'os i on qualsevol altra persona ha de vestir roba protectora.

Càncer: Conjunt de malalties en què algunes cèl·lules del cos comencen a dividir-se sense control i es disseminen per tots els teixits del voltant. El càncer pediàtric segueix essent la causa principal de mort infantil.

Càncer benigne: Tumor format per cèl·lules que es multipliquen de forma descontrolada, però que només creix a una part del cos. No pot envair altres parts del cos i no és considerat pròpiament càncer.

Càncer maligne: Tumor format per cèl·lules que es multipliquen de forma descontrolada amb la capacitat d'estendre's a altres àrees de l'organisme formant metàstasis.

Catecolamines: Grup de substàncies (adrenalina, noradrenalina i dopamina) sintetitzades per les glàndules suprarenals del teixit nerviós que surten del cos a través de l'orina. Són neurotransmissors i exerceixen una funció hormonal en les terminacions nervioses. Se'n pot mesurar el nivell a partir d'un examen d'orina o de sang.

Cèl·lula hematopoètica: Cèl·lula mare amb capacitat de generar qualsevol cèl·lula sanguínia.

Cèl·lules germinals: Cèl·lules precursores dels gàmetes (òvuls i espermatozoides) per meiosi.

Cèl·lules somàtiques: Cèl·lules que conformen el creixement dels teixits i òrgans dels organismes vius pluricel·lulars. Totes les cèl·lules del cos accepta les germinals*.

Citotòxic: Qualitat de ser tòxic davant les cèl·lules, de poder-les matar.

Cromatina: Material genètic d'una cèl·lula eucariota (que no és un bacteri) en forma d'ADN que es troba dins del nucli.

Descobriment precoç: Diagnosi d'una malaltia abans que estigui en fase avançada. Comporta un millor pronòstic.

Diagnosticar: Conjunt de mètodes basats en els signes i símptomes del pacient i en exàmens clínics que permeten determinar una malaltia.

Elements interns: Factors que afecten l'ADN que provenen del propi cos.

Epiteli intestinal: Cobertura de l'intestí

Epiteli o teixit epitelial: Teixit cel·lular que recobreix la superfície de cavitats i òrgans del cos (epitelis de revestiment), forma part de les glàndules i constitueix la pell.

Eritròcits: Glòbuls vermells, transporten l'oxigen a la sang

Especificitat: Tractament efectiu només contra aquelles cèl·lules diana amb característiques molt concretes. Porten menys efectes secundaris.

Fol·licles capil·lars: Conjunt d'estructures amb capacitat de produir un pèl.

Ganglis limfàtics: Conjunt de cèl·lules del sistema limfàtic, amb relació a l'immunitari, on s'escampa primer el càncer

Gen: Seqüència de nucleòtids (unitats estructurals bàsiques de la informació genètica) d'ADN o ARN essencial per a una funció específica. Considerat com a la unitat d'emmagatzematge d'informació i d'herència que es transmetrà a la descendència.

Gen MYCN: Gen important pel creixement de les cèl·lules i que l'amplificació del qual pot portar a tumorigènesi. Fa més probable que un tumor es dissemini pel cos formant metàstasis i que no respongui al tractament.

Genoma diploide: Material genètic que conté dues còpies del mateix cromosoma, anomenats cromosomes homòlegs, un dels quals és provinent del pare i l'altre de la mare.

Glàndula tiroide: Glàndula endocrina que controla la rapidesa amb què es crema l'energia.

Glàndula endocrina: Glàndula que sintetitza i allibera hormones, que van al medi intern i arriben als òrgans.

Glàndules suprarenals: Glàndules endocrines situades als ronyons que regulen les respostes a l'estrès.

Gònada: Òrgan reproductors dels animals que produeixen gàmetes (cèl·lules sexuals que també tenen funcions hormonals).

Hematoma: Morat o blau. És format per l'acumulació de sang després d'un trencament de vasos sanguinis.

Hemorràgia: Vessament de sang pel trencament de vasos sanguinis per una malaltia o per un traumatisme (cop).

Heterocigositat: Presència de dues còpies d'un mateix gen localitzada en cromosomes homòlegs, cadascuna provinent d'un progenitor. És corrent la seva pèrdua en càncers, sobretot si el gen que ha tingut una deleció és supressor de tumors, que redueix el risc de tenir cèl·lules cancerígenes.

Hiperploidia: Cèl·lula amb més cromosomes que els propis d'una espècie.

Hipòfisi: També anomenada glàndula pituïtària. Situada a la base del cervell, segrega la major part d'hormones del cos d'acord amb les necessitats de cada moment.

Histones: Grups d'una o vuit proteïnes alternativament, en les quals s'enrotlla l'ADN quan es compacta per formar cromosomes. Ordenen el material genètic i regulen l'expressió dels gens.

Incidència: Mesura del nombre de casos nous d'una malaltia en un moment determinat. Especialment útil per una malaltia de curta durada.

Inestabilitat genòmica: Variacions que modifiquen a l'atzar el nombre de cromosomes o produeixen alteracions estructurals que porten a situacions d'aneuploïdia (cèl·lula amb menys cromosomes que els propis d'una espècie).

Isòtop: Element químic del mateix àtom amb diferent nombre de neutrons al nucli.

Leucèmia: Càncer de la sang amb una proliferació anòmala de cèl·lules sanguínies, sobretot glòbuls blancs.

Leucòcits: Glòbuls blancs, que formen part del sistema immunitari i defensen l'organisme.

Lligand: Ió o molècula que s'uneix a un àtom de metall central per formar un complex de coordinació.

Manifestacions neurològiques paraneoplàstiques o síndromes paraneoplàstiques: grup de trastorns neurològics que s'originen en pacients amb un tumor ocult i que poden ocasionar atàxies cerebel·loses o tumors amb opsoclonus-mioclonus.

MDR o fenotip de resistència múltiple a drogues: Resistència adquirida a la teràpia. És un mecanisme important en el fracàs dels tractaments en neoplàsies humanes. Està compost de diversos factors cel·lulars i vies de transducció de senyals (processos en què una cèl·lula converteix un tipus de senyal o estímul biològic en un altre).

Mediastí: Compartiment situat al tòrax.

Medul·la òssia: Anomenat col·loquialment moll de l'os. Teixit esponjós que es troba als ossos grans, a les costelles, a l'estèrnum i a altres ossos. És on es produeixen les cèl·lules sanguínies gràcies a les cèl·lules hematopoètiques (definició en el glossari).

Medul·la suprarenal: Formen part de les glàndules suprarenals i segreguen hormones, catecolamines, quan s'activa el sistema nerviós simpàtic.

Metàstasi: Les cèl·lules cancerígenes de neuroblastoma i d'altres tumors, tenen la capacitat de desprendre's del tumors primari i circular pels vasos sanguinis o limfàtics. Quan troben un teixit sa d'un òrgan no adjacent amb les condicions aptes per poder-hi prosperar, hi creixen. Llavors, les cèl·lules del tumor primari que s'han disseminat formen una metàstasi.

mIBG: Substància química de la qual estan formades les cèl·lules del sistema nerviós simpàtic. El seu isòtop radioactiu és absorbit per les cèl·lules tumorals de neuroblastoma i s'utilitza per diagnosticar i tractar aquest tumor.

Mieloablativa: Teràpia que mata totes les cèl·lules mare del cos pels agents químics *busulfan* i *melfalan*.

Mutació genètica: Canvis permanents a l'ADN produïts per errors en la replicació i reparació del material genètic.

Neoplàsia: Tumor*.

Neurotrofina: Família de proteïnes de factors de creixement que afavoreixen la supervivència de les neurones. Per fer-ho s'uneixen a determinades cèl·lules per estimular-ne la supervivència, el creixement o la diferenciació (els tumors diferenciats tenen millor supervivència).

Oncogèn: Gen que, mutat o expressat en nivells alts, ajuda a convertir cèl·lules sanes en tumorals.

Pacient refractari: Pacient que després del tractament estàndard ha recaigut.

Paraspinal: Zona adjacent a la columna vertebral

Patologia: Identificació de malalties per l'estudi de les cèl·lules amb un microscopi òptic.

Petèquies: Petits punts de sang que apareixen a la pell.

Plaquetes: Cèl·lules sanguínies que, en cas d'hemorràgia, coagulen la sang per tancar ferides, que altrament continuarien sagnant.

Ploidia: Nombre de cromosomes homòlegs (contenen la informació pels mateixos gens, un provinent del pare i l'altre de la mare) que té una espècie. Els humans en tenim parelles, som diploides.

Prevalença: Proporció d'individu d'un grup que presenten una malaltia en un moment determinat. Es refereix a tots els individus afectats independentment del moment de diagnòstic. Especialment útil per una malaltia de llarga durada.

Prognosi: Predicció de com progressarà un pacient i si té possibilitats de recuperar-se basant-se en la interpretació de dades del moment actual.

Pronòstic: Judici que fa el metge sobre l'estat i el desenvolupament d'una malaltia basant-se en els símptomes i indicis.

Quimiosensible: Sensible a la quimioteràpia.

Recidiva: Càncer que ha tornat després d'un període durant el qual no ha pogut ser detectat.

Ressecar: Tumor que s'extreu mitjançant cirurgia.

Retinoide: Compost químic que regula la proliferació i diferenciació cel·lular, la funció del sistema immunitari i l'activació de gens supressors de tumors.

Revertir: Tumor que les seves cèl·lules tornen al seu estat original, a ser sanes.

Síndrome opsoclonus-mioclonus: Síndrome produïda per síndromes paraneoplàstiques que causa neoplàsies amb molta infiltració de glòbuls blancs i millors mecanismes immunològics.

Sistema nerviós simpàtic: Branca del sistema nerviós autònom que sempre està actiu però que se'n torna més durant els moments d'estrès. Per tant, les hormones secretades per les glàndules suprarenals tenen relació amb aquesta reacció fisiològica.

Substància radioactiva: Substància amb nucli atòmic inestable que perd energia en desintegrar-se.

Tumor: Augment anormal de la mida d'un teixit causat pel creixement del nombre de cèl·lules, que en els tumors malignes són cancerígenes.

Tumor infiltrant: Tumor que envaeix òrgans o vasos sanguinis adjacents.

Tumor neuroendocrí: Tumor que es forma a les cèl·lules que alliberen hormones a la sang com a resposta a un senyal del sistema nerviós.

Tumor sòlid: Massa anormal de teixit que forma un tumor i que no conté parts líquides ni membranes plenes d'aire.

BIBLIOGRAFIA

IMATGES

Imatge portada:

Facilitada pel laboratori de neuroblastoma de la Vall d'Hebron

Imatge 1:

https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=2672043_nihms-102647-f0001.jpg

Imatge 2:

https://www.google.es/search?q=células+azules,+redondas+y+pequeñas&client=tablet-android-samsung&tbm=isch&tbo=u&source=univ&fir=Yd5DSFurF6FvnM%253A%252C6PcYSGMlktAASM%252C_%253B7HjnpJlzEKmDBM%253A%252CRCHISzFWczTPCM%252C_%253BUcz5zR-PehbMmM%253A%252CG_PCcXj1qIsI_M%252C_%253BeBlWCr67_7BuGM%253A%252CIQ8FZWxy3T-UJM%252C_%253BaRcaHaU8E5rErM%253A%252CpavGC7-dKY70sM%252C_%253BkvK1l3_QlFPN5M%253A%252CaM3d-O0IRdcc6M%252C_%253BMzHAu77FMtZ-mM%253A%252CUnqioPLUTs1NwM%252C_%253B4Mw_O5-s8fCwqM%253A%252C_9FKdzL7gJcGyM%252C_%253B9qI9B0KL5uhuxM%253A%252CQA6Czot0ZeEtVM%252C_%253BeLSJDILW0cijpM%253A%252CE2UqeHXZg8fOAM%252C_&usg=__ALQ8aRUM1CrrWS9liN1QA7aLI-c%3D&sa=X&ved=0ahUKEwic4ZXc4uTPAhVErxoKHfECDecQsAQIOQ&biw=600&bih=960#imgrc=7HjnpJlzEKmDBM%3A

Imatge 3:

https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45997

Imatge 4:

https://www.google.es/url?sa=i&rct=j&q=&

Imatge 5:

https://www.google.es/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiy6ajizdrQAhUJXhoKHVGEAfQQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fwww.prostatecancercentre.ca%2Fnewly-diagnosed%2F&bvm=bv.140496471,d.d2s&psig=AFQjCNFpcRUm7BFgBo9BUvmn_p1LpiSrxA&ust=1480943203350089

Imatge 6:

https://www.google.es/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiI7tHP09rQAhXEthoKHTRuAicQjRwIBw&url=https%3A%2F%2Fpheovsfabulous.wordpress.com%2Fremedy-for-the-rare-mibg%2Fmibg-radioactive-therapy-the-next-step%2F&bvm=bv.140496471,d.d2s&psig=AFQjCNHlc7HT_ZAZ_G3lvfNr4xJE8r3l6w&ust=1480943592025676

Imatge 7:

Imatge pròpia

Imatge 8:

http://www.uv.es/rnti/pdfs/INFORME%201980-2014.pdf

Imatge 9:

Imatge pròpia

Imatge 10:

Imatge pròpia

Imatge 11:

https://www.google.es/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwipu-3ujNvQAhWoIpoKHXL4AHkQjRwIBw&url=http%3A%2F%2Fdciencia.es%2Fadn-genes-cromosomas%2F&psig=AFQjCNGrL-teehXIs2frYYrwMdh1a7NNwA&ust=1480960213641417

Imatge 12:

https://ca.wikipedia.org/wiki/Fitxer:Epigenetic_mechanisms.jpg

Imatge 13:

Imatge pròpia

Imatge 14:

Imatge pròpia

Imatge 15:

http://www.afanoc.org/

Imatge 16:

http://www.fundacionronald.org/

Imatge 17:

http://www.fevillavecchia.es/ca

LLIBRES

- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNER (AECC).
  YÉLAMOS, Carmen; FERNÁNDEX, Belén; PASCUAL, Carolina.
  Guía de apoyo para padres.
  Madrid, AECC.

- CUELLO, Josep; DOMÍNGUEZ, Antoni; PONS, Jordi.
  Biologia. 1r Batxillerat.
  Barcelona, Barcanova, 2008

- FUNDACIÓ ENRIQUETA VILLAVECCHIA
  MAELLA, Aurelia; PARDO, Nuria; DANIEL, Montserrat.
  No estás sol@. Testimonios y consejos para adolescentes con cáncer.
  Barcelona, Ediciones Mayo, 2008.

- STEDMAN, Thomas.
  Stedman's medical dictionary.
  Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, p. Neoplasm.

PUBLICACIONS PERIÒDIQUES

- CORBELLA, Josep.
  "La immunoteràpia avança contra el càncer. Una investigació liderada per Antoni Ribas descobreix per què alguns tumors es tornen resistents al tractament",
  dins *La Vanguardia*, 25/07/2016, p. 24-25

- CORBELLA, Josep.
  "Premio a la ciencia del cáncer. Baselga, Esteller y Massagué, galardonados por sus investigaciones",
  dins *La Vanguardia*, 26/10/2016, p. 26-27

- CENTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES ONCOLÓGICAS, MADRID. Programa de Oncología Molecular.
  PEINADO, Héctor.
  "Detener la metástasis. El conocimiento de los mecanismos de propagación de un tumor, entre ellos la segregación de unes vesículas denominadas exosomas, ayudaría a desarrollar tratamientos más específicos contra la enfermedad",
  dins *Investigación y ciencia*, núm. 477, Juny 2016, p. 15-16

- VAQUERO, Manuel.
  "Criterios pronósticos y análisis anatomopatológico de los tumores neuroblásticos",
  dins *Revista Española de patologia*, núm. 41, anys 2008, p. 4

- WEINTRAUB, Karen.
  "Las defensas contra el cáncer. La estimulación del sistema inmunitario está dando resultados prometedores en la lucha contra el cáncer",
  dins *Investigación y ciencia*, núm. 477, Juny 2016, p.19-27

PÀGINES WEB

(Pàgines web ordenades cronològicament.)

- AMERICAN CANCER SOCIETY.
  Cancer in Children. Cancers that develop in children [en línia].
  http://www.cancer.org/cancer/cancerinchildren/detailedguide/cancer-in-children-types-of-childhood-cancers [consulta: 06/2016].

- NATIONAL CANCER INSTITUTE.
  Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para pacientes. Información general sobre el neuroblastoma [en línia].
  http://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/paciente/tratamiento-neuroblastoma-pdq [consulta: 06/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Catecolamines [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Catecolamina [consulta: 06/2016].

- NATIONAL CANCER INSTITUTE.
  Diccionario de cancer. Cáncer recidivante [en línia].
  http://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45862 [consulta: 06/2016].

- NATIONAL CANCER INSTITUTE.
  Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Información general sobre el neuroblastoma [en línia].
  http://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq [consulta: 06/2016].

- VIQUIPÈDIA.

Prevalença [en línia].
https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Prevalença [consulta: 07/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Neutrofina [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Neurotrofina [consulta:07/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Tirosina-cinasa [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Tirosina-cinasa [consulta: 07/2016].

- WIKIPEDIA.
  Ligando [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Ligando [consulta: 07/2016].

- MEDICINENET.
  Definition of Isochromosome 17q [en línia].
  http://www.medicinenet.com/script/main/art.asp?articlekey=25861
  [consulta: 07/2017].

- WIKIPEDIA.
  Pérdida de heterocigosidad [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Pérdida_de_heterocigosidad [consulta: 07/2016].

- VIQUIPÈDIA
  Prognosi [en línia]..
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Prognosi [consulta: 07/2016].

- WIKIPEDIA.
  Double minute [en línia].
  https://en.m.wikipedia.org/wiki/Double_minute [consulta 07/2016].

- WIKIPEDIA.
  Homogeneously staining region [en línia].
  https://en.m.wikipedia.org/wiki/Homogeneously_staining_region [consulta 07/2016].

- WIKIPEDIA.
  Anaplastic lymphoma kinase [en línia].
  https://en.m.wikipedia.org/wiki/Anaplastic_lymphoma_kinase [consulta 07/2016].

- INSTITUTES OF HEALTH.

Trans-population analysis of genetic mechanisms of ethnic disparities in neuroblastoma survival [en línia].
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23243203?dopt=Abstract [consulta 07/2016].

- WIKIPEDIA.
  Inestabilidad genómica [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Inestabilidad_genómica [consulta: 08/2016].

- WIKIPEDIA.
  N-Myc [en línia].
  https://en.m.wikipedia.org/wiki/N-Myc [consulta: 08/2016].

- US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.
  MYCN Gene Amplification.Identification of Cell Populations Containing Double Minutes and Homogeneously Staining Regions in Neuroblastoma Tumors [en línia].
  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1866968/ [consulta: 08/2016].

- NATIONAL CANCER INSITUTE.
  NCI Dictionary of Cancer Terms. Solid tumor [en línia].
  http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms?cdrid=45301 [consulta: 08/2016].

- WIKIPEDIA.
  Transducción de señal [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Transducción_de_señal [consulta 08/2016].

- INVESTIGACIÓN Y CIENCIA.
  Señalización celular.Sistema interno de comunicación [en línia].
  http://www.investigacionyciencia.es/revistas/investigacion-y-ciencia/numero/463/sealizacin-celular-13035 [consulta 08/2016].

- US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH.
  Identification of ALK as the Major Familial Neuroblastoma Predisposition Gene [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672043/ [consulta 08/2016].

- PUBMED.
  Table 1. ALK mutations in neuroblastoma [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672043/table/T1/?report=objectonly [consulta 08/2016].

- PUBMED.
  Figure 2. Germline and somatic ALK mutations [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672043/figure/F2/?report=objectonly [consulta 08/2016].

- PUBMED.
  Figure 3. Representative ALK copy number alterations in three neuroblastoma primary tumors [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672043/figure/F3/?report=objectonly [consulta 08/2016].

- PUBMED.
  Figure 4. ALK is highly expressed and the kinase is phosphorylated in neuroblastoma cell lines harboring activating mutations [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672043/figure/F4/?report=objectonly [consulta 08/2016].

- PUBMED.
  Figure 5. Inhibition of growth in ALK mutated or amplified neuroblastoma cell lines [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2672043/figure/F5/?report=objectonly [consulta 08/2016].

- PUBMED. US NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE. NATIONAL
- PUBMED. NCBI.
  Figure 1. Principal components and event-free survival analyses [en línia].
  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691940/figure/F1/ [consulta 08/2016].

- PUBMED. NCBI
  Figure 2. Comparison of the allele frequencies for a novel single nucleotide polymorphism (SNP) [en línia].
  http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691940/figure/F2/ [consulta 08/2016].

- PUBMED. NCBI.
  Figure 3. Log-rank comparison of event-free survival by SPAG16 [en línia].

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3691940/figure/F3/ [consulta 08/2016].

- AECC (ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA EL CÁNCER). *¿Qué es una recidiva? La recidiva es la reaparición del tumor maligno tras un periodo más o menos largo de ausencia de enfermedad* [en línia]. https://www.aecc.es/SobreElCancer/elcancer/Paginas/Queesunarecidiva.aspx [consulta 08/2016].

- MERCK MANUAL. *Proptosis. (Exophthalmos)* [en línia]. http://www.merckmanuals.com/professional/eye-disorders/symptoms-of-ophthalmologic-disorders/proptosis [consulta 08/2016].

- DEFINICIÓN.DE. *Definición de protrusión* [en línia]. http://definicion.de/protrusion/ [consulta 08/2016].

- WIKIPEDIA. *Retrobulbar block* [en línia]. https://en.m.wikipedia.org/wiki/Retrobulbar_block [consulta 08/2016].

- LUX CIENTÍFICO. *Equimosis Periorbitaria (Ojo Negro)* [en línia]. http://www.luxcientifico.mx/blog/item/345-equimosis-periorbitaria-ojo-negro.html [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSITUTE OF HEALTH. *Abdomen hinchado* [en línia]. https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003122.htm [consulta 09/2016].

- WIKIPEDIA. *Pancitopenia* [en línia]. https://es.m.wikipedia.org/wiki/Pancitopenia [consulta 09/2016].

- WIKIPEDIA. *Péptido vasoactivo intestinal* [en línia]. https://es.m.wikipedia.org/wiki/Péptido_vasoactivo_intestinal [consulta 09/2016].

- ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA.

Enteropatía pierde-proteínas [en línia]. http://www.analesdepediatria.org/es/enteropatia-pierde-proteinas/articulo/13012928/ [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *Enteropatía pierdeproteínas* [en línia]. https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007338.htm [consulta 09/2016].

- MANUAL MERCK. *Linfangiectasia intestinal (Hipoproteinemia idiopática)* [en línia]. http://www.merckmanuals.com/es-pr/hogar/trastornos-gastrointestinales/malabsorción/linfangiectasia-intestinal [consulta 09/2016].

- MANUAL MERCK. *Signos y síntomas. Diagnóstico* [en línia]. https://www.merckmanuals.com/es-pr/professional/trastornos-gastrointestinales/síndromes-de-malabsorción/linfangiectasia-intestinal#v894087_es [consulta 09/2016].

- INSTITUT DE MICROCIRURGIA OCULAR. *Resecció Tumoral* [en línia]. https://www.imo.es/ca/tractament/reseccio-tumoral/ [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *Síndrome de Horner* [en línia]. https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000708.htm [consulta 09/2016].

- ELSEVIER. *Síndromes paraneoplásicos neurológicos. Paraneoplasic neurologic syndromes* [en línia]. http://m.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-sindromes-paraneoplasicos-neurologicos-13080457 [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH. *Diccionario de cáncer. Proceso neoplásico* [en línia]. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45801 [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.

Ataxia cerebelosa aguda [en línia].
https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/001397.htm [consulta 09/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Deliri [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Deliri [consulta 09/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Atac epilèptic [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Atac_epilèptic [consulta 09/2016].

- ENCEFALOPATIA.NET.
  Lesión cerebral anóxica [en línia].
  http://www.encefalopatia.net/lesion-cerebral-anoxica/ [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Hemorragia subaracnoidea [en línia].
  https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/000701.htm [consulta 09/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Accident vascular cerebral [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Accident_vascular_cerebral [consulta 09/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Aspiració (medicina) [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Aspiració_(medicina) [consulta 09/2016].

- PUBMED.
  Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: histopathologic features-a report from the Children's Cancer Group. [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11344493?dopt=Abstract [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  MIBG scintiscan [en línia].
  https://medlineplus.gov/ency/article/003830.htm [consulta 09/2016].

- PUBMED.

(123)I-mIBG scintigraphy in patients with known or suspected neuroblastoma: Results from a prospective multicenter trial [en línia]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185008?dopt=Abstract [consulta 09/2016].

- PUBMED.
  I-131 MIBG post-therapy scan is more sensitive than I-123 MIBG pretherapy scan in the evaluation of metastatic neuroblastoma [en línia]. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22825037?dopt=Abstract [consulta 09/2016].

- RADIOLOGYINFO.
  TAC – Abdomen y pelvis [en línia]. http://www.radiologyinfo.org/sp/info.cfm?pg=abdominct [consulta 09/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Imágenes por resonancia magnética [en línia]. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45997 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Metabolito [en línia]. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=462687 [consulta 10/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Creatinina [en línia]. https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Creatinina [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Información general sobre el neuroblastoma [en línia]. https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#link/_827 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Célula de Schwann [en línia]. https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?CdrID=269452 [consulta 10/2016].

- WIKIPEDIA.
  Small-blue-round-cell tumor [en línia].

https://en.m.wikipedia.org/wiki/Small-blue-round-cell_tumor [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Inmunohistoquímica [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=653117 [consulta 10/2016].

- WILEY ONLINE LIBRERY.
  Small round blue cell tumours: diagnostic and prognostic usefulness of the expression of B7-H3 surface molecule [en línia].
  http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2559.2008.03070.x/abstract;jsessionid=57D196DF583C94FE0D6A243846927ECD.f02t01 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Citogenética [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=270737 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Patólogo [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=46244 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Sincicio [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44625 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Tasa de supervivencia general [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44070 [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  Fetal and neonatal neuroblastoma: retrospective review of 271 cases [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18075832?dopt=Abstract [consulta 10/2016].

- FETAL AND PEDIATRIC PATHOLOGY.
  Congenital Neuroblastoma: An Autopsy Report [en línia].

http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/15513815.2012.659395?src=recsys [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. LDH [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=354465 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Ferritina [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=687214 [consulta 10/2016].

- AUTOR DESCONEGUT.
  Nomenclatura y clasificación. Parénquima y estroma [en línia].
  http://www10.uniovi.es/anatopatodon/modulo10/tema01_Concepto_Carac_generales/04Parenquima.htm [consulta 10/2016].

- WIKIPEDIA.
  Estroma (histologia) [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Estroma_(histologia) [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047282?dopt=Abstract [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Resecable [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44568 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Telomerasa [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=643089 [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16732582?dopt=Abstract [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  Association of high-level MRP1 expression with poor clinical outcome in a large prospective study of primary neuroblastoma [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16575006?dopt=Abstract [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  GABAergic system gene expression predicts clinical outcome in patients with neuroblastoma [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15483022?dopt=Abstract [consulta 10/2016].

- WIKIPEDIA.
  CD44 [en línia].
  https://en.m.wikipedia.org/wiki/CD44 [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  NTRK1. Neurotrophic receptor tyrosine kinase 1 [Homo sapiens (human)] [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=4914 [consulta 10/2016].

- WIKIPEDIA.
  Fosfopiruvato hidratasa [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Fosfopiruvato_hidratasa [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Examen de ferritina en la sangre [en línia].
  https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/003490.htm [consulta 10/2016].

- PUBMED.
  Increased Ras expression and caspase-independent neuroblastoma cell death: possible mechanism of spontaneous neuroblastoma regression [en línia].
  https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11880474?dopt=Abstract [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Resecado [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=45868 [consulta 10/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud . Información sobre los estadios del neuroblastoma [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_14 [consulta 11/2016].

- CCM.
  Hueso cortical. Definición [en línia].
  http://salud.ccm.net/faq/20542-hueso-cortical-definicion [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. Ipsilateral [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?cdrid=44172 [consulta 11/2016].

- WIKIPEDIA.
  M*esenterio* [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Mesenterio [consulta 11/2016].

- WIKIPEDIA.
  Tronco celíaco [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Tronco_celíaco [consulta 11/2016].

- WIKIPEDIA.
  Plexo braquial [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Plexo_braquial [consulta 11/2016].

- FAMILY DOCTOR.
  Estenosis del canal espinal lumbar [en línia].
  http://es.familydoctor.org/familydoctor/es/diseases-conditions/lumbar-spinal-canal-stenosis.html [consulta 11/2016].

- WIKIPEDIA.
  Espacio subaracnoideo [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Espacio_subaracnoideo [consulta 11/2016].

- WIKIPEDIA.
  Aracnoides [en línia].
  https://es.m.wikipedia.org/wiki/Aracnoides [consulta 11/2016].

- WIKIPEDIA.

Piamadre [en línia].
https://es.m.wikipedia.org/wiki/Piamadre [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Clasificación celular de los tumores neuroblásticos [en línia].
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_12 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Agrupación de grupo de riesgo del neuroblastoma del Children's Oncology Group [en línia].
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#link/_17 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
Laminectomía [en línia].
https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/007389.htm [consulta 11/2016].

- COLUMNA VERTEBRAL.
Cifoescoliosis [en línia].
http://columnavertebral.net/cifoescoliosis/ [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Tratamiento del neuroblastoma de riesgo bajo [en línia].
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_230 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Tratamiento del neuroblastoma de riesgo intermedio [en línia].
https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_203 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Tratamiento del neuroblastoma de riesgo alto [en línia].

https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_214 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Trasplante de células hematopoyéticas en la niñez (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Fundamento del trasplante de células hematopoyéticas [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/tch-infantil-pro-pdq#section/_1 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Trasplante de células hematopoyéticas en la niñez (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Trasplante de células hematopoyéticas autógeno [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/tch-infantil-pro-pdq#section/_142 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Trasplante de células hematopoyéticas en la niñez (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Trasplante de células hematopoyéticas alogénico [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/tipos/infantil/tch-infantil-pro-pdq#section/_7 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Tratamiento del neuroblastoma en estadio 4S [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_772 [consulta 11/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Neuroblastoma: Tratamiento (PDQ®)–Versión para profesionales de salud. Neuroblastoma recidivante [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/tipos/neuroblastoma/pro/tratamiento-neuroblastoma-pdq#section/_706 [consulta 12/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Cuidados paliativos durante el cáncer [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/cancer/cancer-avanzado/opciones-de-cuidado/hoja-informativa-cuidados-paliativos [consulta 12/2016].

- WIKIPEDIA.

Isotretinoína [en línia].
https://es.m.wikipedia.org/wiki/Isotretinoína [consulta 12/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Sistema nervioso central [en línia].
  https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002311.htm [consulta 12/2016].

- WIKIPEDIA.
  Edema [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Edema [consulta 12/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. CEM [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?CdrID=778736 [consulta 12/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Diccionario de cáncer. enfermedad de Addison [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario?CdrID=698789 [consulta 12/2016].

- WIKIPEDIA.
  Transducció de senyal [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Transducció_de_senyal [consulta 12/2016].

-CALLAO, Virginia
TESIS DOCTORALES EN RED .
Resistencia multiple a drogas. Estudio in vitro del efecto modulador de PSC 833 y tamoxifen en un modelo experimental [en línia].
http://www.tdx.cat/handle/10803/8272 [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Intercalació [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Intercalació [consulta 12/2016].

- AMERICAN CANCER SOCIETY.

  Treating neuroblastoma. Neuroblastoma surgery [en línia].
  http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-treating-surgery [consulta 12/2016].

- AMERICAN CANCER SOCIETY.
  Treating neuroblastoma. Chemotherapy for neuroblastoma [en línia].
  http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-treating-chemotherapy [consulta 12/2016].

- AMERICAN CANCER SOCIETY.
  Treating neuroblastoma. Radiation therapy for neuroblastoma [en línia].
  http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-treating-radiation-therapy [consulta 12/2016].

- AMERICAN CANCER SOCIETY.
  Treating neuroblastoma. High-dose chemotherapy/radiation therapy and stem cell transplant for neuroblastoma [en línia].
  http://www.cancer.org/cancer/neuroblastoma/detailedguide/neuroblastoma-treating-high-dose-chemo-radiation [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Retinoide [en línia].
  https://ca.m.wikipedia.org/wiki/Retinoide#/search [consulta 12/2016].

- MERRIAM-WEBSTER.
  Medical Definition of paraspinal [en línia].
  https://www.merriam-webster.com/medical/paraspinal [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Gònada [en línia].
  https://ca.wikipedia.org/wiki/G%C3%B2nada [consulta 12/2016].

- ENCICLOPÈDIA CATALANA.
  Gran enciclopèdia catalana. Amplificació gènica [en línia].
  http://www.enciclopedia.cat/EC-GEC-0218830.xml [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Barrera hematoencefàlica [en línia].
  https://ca.wikipedia.org/wiki/Barrera_hematoencef%C3%A0lica [consulta 12/2016].

- ENCICLOPÈDIA CATALANA.
  Gran enciclopèdia catalana. Axó [en línia].
  http://www.enciclopedia.cat/EC-GEC-0082437.xml [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.

Biòpsia [en línia].
https://ca.wikipedia.org/wiki/Bi%C3%B2psia [consulta 12/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  Tumores benignos [en línia].
  https://medlineplus.gov/spanish/benigntumors.html [consulta 12/2016].

- DMEDICINA.
  Cáncer y tumores [en línia].
  http://www.dmedicina.com/enfermedades/cancer/2009/03/30/cancer-tumores-2843.html [consulta 12/2016].

- NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH.
  ¿Qué es el cáncer? [en línia].
  https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Citotoxicitat [en línia].
  https://ca.wikipedia.org/wiki/Citotoxicitat [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Cromatina [en línia].
  https://ca.wikipedia.org/wiki/Cromatina [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA.
  Diagnosi [en línia].
  https://ca.wikipedia.org/wiki/Diagnosi [consulta 12/2016].

- VIQUIPÈDIA
  Angiogènesi [en línia].
  https://ca.wikipedia.org/wiki/Angiog%C3%A8nesi