Neuroblastoma en la infancia

Drs. H. del Pozo*, C. Saieh*, V. Beresi*,
J. J. Latorre** y J. Rajevic***

El neuroblastoma es un tumor embrionario derivado de la cresta neural, que aparece en más de la mitad de los casos en las cápsulas suprarrenales o en los ganglios simpáticos de la parte alta abdominal. Los restantes tienen origen en cualquier parte de la cadena simpática. Las metástasis se hacen por vía linfática y sanguínea; los ganglios linfáticos, el sistema esquelético y el hígado son los más frecuentemente afectados y sólo en un 10% se hallan en los pulmones.

Histológicamente se caracteriza por células de 10 a 15 micrones de diámetro, compuestas casi enteramente por núcleos hipercromáticos, citoplasma escaso, de variadas formas, adoptando algunas veces el aspecto de neurofibrillas, pero que se diferencian por no teñirse con métodos argénticos. Se observa la formación de rosetas sólo en un 20% de los casos. Existen variaciones celulares en los diferentes tumores, adoptando algunos, caracteres más inmaduros que otros, pero sin embargo la evolución y el pronóstico son exactamente los mismos (22-23). Es importante señalar que el diagnóstico histológico debe ser complementado con histoquímica y si es posible con cultivo tumoral. La tendencia actual es no hacer diferenciaciones entre los grados histológicos del neuroblastoma (25).

A pesar que es uno de los tumores de ma-

yor malignidad en la infancia su pronóstico es impredecible y es conocida su regresión espontánea en ausencia de terapia (16).

En nuestro país el neuroblastoma es un tumor relativamente poco frecuente. En la estadística del Centro de Tumores del Hospital Luis Calvo Mackenna, ocupa el tercer lugar entre los tumores sólidos malignos, a continuación de los linfomas y nefroblastomas. En Estados Unidos de N. A., los tumores malignos junto con la leucemia, ocupan el segundo lugar dentro de las causas de muerte, luego de los accidentes; y en algunos países es el tumor sólido maligno más frecuente en la infancia (1-2-3).

El objetivo de ésta presentación es mostrar la experiencia sobre 12 casos reunidos en un período de 6 años.

MATERIAL Y METODOS

Se analizan 12 niños con el diagnóstico de neuroblastoma, atendidos en el Centro de Oncología, entre enero 1968 y diciembre 1973.

En el momento del ingreso del enfermo se realiza una historia y examen físico completo y se solicitan los siguientes exámenes de laboratorio: Hemograma, Mielograma, Orina, V.H.S. P.P.D. 2U, Haptoglobinas, Gátaecolaminas y estudio radiológico que comprende tórax, abdomen, esqueleto y pielografía. Con estos elementos se sospecha el diagnóstico; si el tumor se considera extirpable se procede a la resección completa, si es muy grande se

*Centro de Tumores. Hospital Calvo Mackenna.

**Departamento de Anatomía Patológica. Hospital Calvo Mackenna.

***Radioterapia. Fundación A. López Pérez.

hace quimioterapia previa con el objeto de reducir su tamaño para extirparlo posteriormente en forma completa. En caso de no encontrarse el tumor primitivo se procede a efectuar biopsia de las metástasis.

Se confirma el diagnóstico con el estudio histopatológico del tumor y se realiza la clasificación clínica (Tabla Nº 1) cuyo objetivo es decidir el tipo de tratamiento y formular un pronóstico (7). Existen varias clasificaciones que presentan variantes más o menos importantes, pero en esta casuística se usa la presentada por Pinckel (14).

Tabla 1

CLASIFICACION DE LOS NEUROBLASTOMAS
(Pinckel)

I. Local completamente resecable

II. Regional

- a) resecable parcialmente
- b) no resecable.

III. Sistémico

- a) sin compromiso medular
- b) con invasión medular

El tratamiento de estos enfermos se hace con radioterapia y quimioterapia. Es muy importante para el adecuado tratamiento radiante, como en todo tumor infantil o de adulto, una cuidadosa planificación que incluya toda el área afectada, no sobrepasándola innecesariamente.

En la presente serie se utilizó la Cobaltoterapia sobre la zona de ubicación de la lesión original o de las metástasis comprobadas histopatológicamente. Las dosis suministradas fueron de 3.150 a 4.500 rads., dadas en un lapso de 4 a 5 semanas, excepto en un caso en que el tratamiento se prolongó por 81 días debido a marcada leucopenia. En uno de los pacientes en que se comprobó la presencia de infiltración hepática se irradió la zona operatoria y el hígado con una dosis de 3.150 rads. En otro se hizo irradiación intensiva, paliativa en días con 2.000 rads., por las pésimas condiciones generales.

La quimioterapia se ha efectuado en base a dos esquemas diferentes: secuencial, usado hasta 1970 y posteriormente, simultáneo, que se usa hasta la fecha.

Quimioterapia secuencial. Se usó radioterapia primero, luego ciclofosfamida I.V. durante 5 días en dosis de 10 mg/Kg/día continuando en forma oral durante 30 días (5 mg/Kg/día). Después vincristina, con una dosis semanal hasta completar 4 dosis comenzando con 0,050 mg/Kg, aumentando en 0,025 mg/Kg dosis hasta llegar a 0,125 mg/Kg.

Estas curas se alternaron con períodos de descanso de 3 meses. La duración total de la quimioterapia fue de 2 años.

Quimioterapia simultánea, o actual. Se hace radioterapia concomitantemente con quimioterapia. Ciclofosfamida 200 mg. por m² de superficie corporal y vincristina 1,4 mg por m² de superficie corporal por dosis.

En el estado I se indica vincristina y ciclofosfamida semanal durante 6 meses. En los restantes estados se usan ambas drogas en forma semanal durante 6 meses y luego cada 14 días hasta completar 2 años.

RESULTADOS

La distribución por edad y sexo se muestra en la figura 1. El período prediagnóstico, vale decir, el tiempo transcurrido entre la iniciación de los síntomas y el diagnóstico, varió entre 9 días y 1 año 8 meses.

La ubicación del tumor correspondió en 5 casos a la región abdominal: 3 se situaron en

FIG. Nº1

las cápsulas suprarrenales y 2 en ganglios simpáticos retroperitoneales.

En 3 niños la presentación fue torácica, en 1 fue cervical y en 3 no se encontró el tumor original (Tabla 2).

Tabla Nº 2

**SOBREVIDA Y LOCALIZACION INICIAL
DE 12 CASOS DE NEUROBLASTOMA**

(Centro de Oncología, Hospital L. Calvo Mackenna)
(1968-1973)

Localización	Nº casos	Fallecidos	Vivos
Abdominal	5	1	4
Torácico	3	1	2
Cervical	1	—	1
Desconocida	3	2	1

En la Tabla 3 se analizan los signos y síntomas iniciales más frecuentes.

Los P.P.D. fueron positivos en 2 de los pacientes, La V.H.S. y los valores de haptoglobina fueron variables en cada uno de los niños.

Tabla Nº 3

**SINTOMAS Y SIGNOS INICIALES
DE 12 CASOS DE NEUROBLASTOMA**

(Centro de Oncología, Hosp. L. Calvo Mackenna)
(1968-1973)

Tumor	8
Disminución de peso	8
Metástasis óseas	5
Fiebre	3
Vómitos	2
Dolor abdominal	2
Paraplejia	2
Diarrea	1
Artralgias	1
Palidez	1
Adenopatías	1
Rectorragia	1

El micelograma efectuado en 10 de los 12 niños reveló invasión medular en 4 y en los restantes se mantuvo reiteradamente normal.

La radiografía de Tórax no mostró com-

promiso mediastínico, excepto en los 3 casos que se iniciaron como tales.

En 4 pacientes la pielografía señaló alteraciones compatibles con el diagnóstico.

La radiografía de esqueleto mostró alteraciones en 5 niños, 3 de estos en cráneo, en uno simultáneamente en cráneo, tibia y costillas y otro en húmero y femur.

En algunos casos se realizó determinación de catecolaminas, prueba que se realizó en distintos laboratorios y con técnicas diferentes lo que no permitió sacar conclusiones y sólo nos limitamos a mencionar este hecho.

La relación entre frecuencia y estado se puede observar en la Tabla 4. En la misma se puede ver que hay 8 pacientes vivos y 4 fallecidos. La sobrevida en los primeros fluctúa entre 2 y 55 meses (mediana 13,5 meses) y en los fallecidos es entre 5 y 9 meses (mediana 5 meses).

Tabla Nº 4

**RELACION ENTRE ESTADO, EDAD, SOBREVIDA
Y TRATAMIENTO EN 12 CASOS DE
NEUROBLASTOMA**

(Centro de Oncología, Hosp. L. Calvo Mackenna)
(1968-1973)

Estado	Edad	Sobrevida	Tratamiento
I	1 a 4 m ♀	11 m*	A
	2 a 2 m ♀	1 a 4 m*	A
IIa	—	—	—
IIb	3 a 10 m ♂	2 m	A
IIIa	3 m ♀	4 a 3 m*	S
	1 a 9 m ♀	6 m	A
	5 a 2 m ♂	4 a 7 m*	S
	8 a ♀	9 m**	S
IIIb	9 a 5 m ♂	1 a 5 m*	A
	2 a 4 m ♂	5 m**	A
	2 a 5 m ♀	4 m	A
	3 a ♀	5 m**	S
	3 a 10 m ♂	5 m**	S

*Sin evidencia de enfermedad.

**Fallecidos.

S Tratamiento secuencial.

A Tratamiento actual o simultáneo.

Sexo: En la serie estudiada, el 58% de los pacientes fueron mujeres y el 41,6% hombres y no hubo diferencias estadísticamente significativa en cuanto a mortalidad, lo que concuerda con otras publicaciones (8-9).

Edad: El rango, de edad varió entre los 3 meses y los 9 años 5 meses. La mayoría fueron menores de 4 años (figura N° 1) un 50% de los casos, se ubicó entre los 2 y 3 años de edad, cifras señaladas por algunos autores (8-10). Evalds sostiene que el 82% de los niños menores de 1 año sobreviven mientras que lo hace sólo el 10% de los niños con 2 años o más. En nuestra casuística los 6 menores de 2 años están vivos, en cambio pasados los 2 años sobreviven 2 niños de 6.

El *período prediagnóstico* no tiene relación con la extensión del proceso ni con el pronóstico y creemos que el diagnóstico precoz no es real, ya que pueden existir períodos asintomáticos prolongados por ser tumores profundos que pasan desapercibidos, lo que se confirma en 3 de nuestros casos en los que el diagnóstico se hizo sólo por la aparición de las metástasis. Según Evalds (15) la mortalidad es mayor en estos casos y así lo confirmamos en nuestra serie, ya que de los 4 pacientes fallecidos, en 2 no se encontró el tumor original (Tabla 2).

Como factor pronóstico se da además la *ubicación* del tumor. La presentación cervical o torácica tendría mayor sobrevida (15), pero en los casos nuestros en 3 de 4 niños que fallecieron, hubo compromisos torácico.

De acuerdo con V.G. Stella (24) el compromiso esquelético está en íntima relación con el pronóstico y es así como en todos los casos fallecidos de la serie hubo metástasis óseas. En cambio las metástasis hepáticas son de mejor pronóstico.

Por las radiografías de tórax se descartó en todos los casos metástasis pulmonares, lo que está de acuerdo con los estudios clásicos.

Con la picrografía se demostró en 5 casos rechazo renal, semejando el movimiento de abertura de un abanico (26); no se encontró calcificaciones así como tampoco distorsión de

los calices como se observa en los nefroblastomas y que permite hacer diagnóstico diferencial (2-11).

De los 4 casos con invasión medular, es decir estado mb, 3 fallecieron y el actualmente sobreviviente tiene 2 meses de evolución con tratamiento, pero es portador de metástasis óseas, es mayor de 2 años y la respuesta clínica no es buena, de lo que resulta un mal pronóstico.

En relación a V.H.S. y Haptoglobinas, hay estrecha correlación entre ambos valores, en la medida que uno descende lo hace el otro. En todo caso una determinación aislada de haptoglobinas no nos sirve como índice pronóstico ya que para ello necesitamos una curva, y si sus valores son mantenidamente altos, nos habla de mal pronóstico.

Koop y col (16) refieren la regresión espontánea en individuos portadores de neuroblastoma lo que se ha comprobado en ninguno de los 12 casos estudiados. Así también Beckith y Mortin (17) dicen que el grado de diferenciación del tumor influye en el pronóstico, pero en los casos de la serie la histopatología no ha mostrado grados marcados de diferenciación. Tampoco se ha observado una relación clínica histológica tan estrecha como la vista en el retinoblastoma donde la existencia de Rosetas se asocia con un mejor pronóstico evolutivo.

Según D. Pinckel y col (14) la combinación de vincristina y ciclofosfamida prolonga la sobrevida en comparación con los pacientes que recibieron en forma exclusiva agentes alquilantes. Nosotros no podemos sacar conclusiones respecto a los tratamientos efectuados ya que el número de casos es pequeño y el período de observación es muy corto.

En base a estas consideraciones cabe pensar que aún no se puede hablar de índices pronósticos absolutos hasta no conocer perfectamente la histopatología de esta neoplasia y su constitución bioquímica, siendo esta última la más importante, puesto que controla el comportamiento de la célula neoplásica. Tumores que parecen iguales histopatológicamente no lo son en sus características químicas lo que

hace que tengan patología variable y respuesta imprevisible al tratamiento (8).

RESUMEN

Se revisan doce niños con diagnóstico de Neuroblastoma, estudiados en el Centro de Oncología del Hospital "Luis Calvo Mackenna" entre los años 1968 y 1973. Se usaron dos esquemas de tratamiento diferentes que incluían quimioterapia y radioterapia.

Se hizo cirugía en todos los casos, si el tumor era muy grande se realizó quimioterapia previa para reducir su tamaño, y de los casos en que no se encontró tumor se hizo biopsia de las metástasis. No hubo diferencia en cuanto a sexo, y en cuanto a edad la mayoría de los casos se ubican entre los dos y cuatro años. En 5 casos la localización fue abdominal, en tres torácica, en un niño la ubicación fue cervical y en tres no se encontró tumor primitivo.

De los 12 pacientes fallecen 4, todos mayores de 2 años y hay 2 con sobrevida superior a cuatro años y sin evidencias de enfermedades.

SUMMARY

Twelve children with Neuroblastoma treated at the Oncology Department at the Calvo Mackenna Children's Hospital during 1968-1973 are reported.

Mixed treatment was used according to two difference schemes including chemotherapy and X. Ray.

All of them underwent surgery and with previous chemotherapy in order to reduce the tumor size in those patients with very large tumors.

In these cases where no tumor was found, metastasis biopsy was performed.

There was no difference between sex and the majority were 2 to 4 years old.

Abdominal location of the primitive tumor was found in 5 cases, thoracic in 3, cervical in 1 of them and uncertain in 3 patient.

The ever-all mortality was 33% (4/12) all of them above 2 years old, 2 patient have a survival more than 4 years and without evidence of disease at present.