

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

144

2 ej



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
ISSSTE
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

AVANCES EN EL DIAGNOSTICO Y
TRATAMIENTO DE NEUROBLASTOMA
14 AÑOS DE EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE
ONCOPEDIATRIA.

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
MEDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :

DR. FERNANDO EUTIMIO SIERRA PEREZ

ASESOR DE TESIS:

DRA. GUADALUPE FRIAS VAZQUEZ



ISSSTE

México, D.F. FALLA DE ORIGEN 1995

5



Universidad Nacional
Autónoma de México

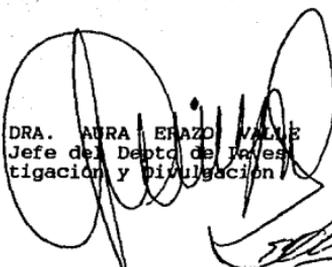


UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

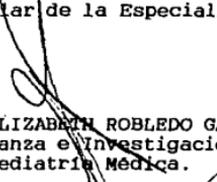
Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

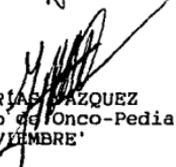
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DRA. AURA ERAZO VALVERDE
Jefe del Depto de Investigación y Divulgación


DR. EDUARDO LLAMAS GUTIÉRREZ
Jefe de Enseñanza e Investigación
C.M.N. '20 DE NOVIEMBRE'


DR. MIGUEL ÁNGEL PEZZOTTI Y RENTERÍA
Coordinador de Pediatría Médica
Profesor Titular de la Especialidad.


DRA. ALICIA ELIZABETH ROBLEDO GALVAN
Jefe de Enseñanza e Investigación
Servicio de Pediatría Médica.


DRA. GUADALUPE FRIJAS PAZQUEZ
Jefe del Servicio de Onco-Pediatría
C.M.N. '20 DE NOVIEMBRE'
Asesor de Tesis





FALLA DE ORIGEN

A TODOS LOS NIÑOS
QUIENES A TRAVÉS DE SU DOLOR
ME PERMITIERON CONOCER LA
P E D I A T R Í A.

I N D I C E .

I N T R O D U C C I Ó N 01

C A P I T U L O I

| | |
|-------------------------------------------------|----|
| 1.1. Embriología del Sistema Nervioso Simpático | 04 |
| 1.2. Epidemiología | 06 |
| 1.3. Biología | 07 |
| 1.4. Inmunología | 08 |
| 1.5. Genética y Biología Molecular | 10 |
| 1.6. Patogenia | 13 |
| 1.7. Marcadores biológicos | 16 |
| 1.8. Anatomía Patológica | 19 |

C A P I T U L O I I

| | |
|-------------------------------|----|
| 2.1. Manifestaciones Clínicas | 22 |
| 2.2. Diagnóstico | 26 |
| 2.3. Tratamiento | 28 |

C A P I T U L O I I I

| | |
|-------------------------|----|
| 3.1. Objetivos | 30 |
| 3.2. Material y Métodos | 30 |
| 3.3. Análisis | 32 |
| 3.4. Conclusiones | 62 |

B I B L I O G R A F Í A 65

I N T R O D U C C I Ó N .

Siendo el paciente pediátrico un individuo con amplio potencial de desarrollo en su vida futura, decidí valorar retrospectivamente lo que se ha estado realizando con respecto al Neuroblastoma en nuestro hospital y compararlo con la experiencia de aquellos que refieren grandes series de pacientes en sus trabajos publicados.

El Neuroblastoma es un tumor relativamente frecuente en edad pediátrica, con una tasa de 500 nuevos casos por año en E.U.A., y 8% de los tumores en la infancia

Se deriva de las células progenitoras de la cresta neural que normalmente da origen al Sistema Nervioso Simpático y la Médula Adrenal.

La edad promedio al momento del diagnóstico es de dos años.

La importancia de la presente revisión es la de evaluar los avances logrados hasta ahora, en cuanto a rutas diagnósticas y terapéuticas del Neuroblastoma, además de considerar una llamada a la atención de todos aquellos

que de una manera u otra, estamos en contacto con pacientes pediátricos, para considerar dentro de nuestros diagnósticos diferenciales los procesos tumorales, los cuales han tomado relevancia en nuestra epidemiología actual.

Se pretende hacer notar la importancia del diagnóstico temprano, en la repercusión directamente proporcional al pronóstico, evolución y tratamiento de esta patología, repercutiendo en la calidad de sobrevivida y curación que pueda ser ofrecida a nuestros pacientes.

En el Servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional '20 DE NOVIEMBRE' del I.S.S.S.T.E., la incidencia de este tumor, en función a otros hospitales a nivel mundial, y el tipo de presentación tan variada también se ha mantenido en los pacientes diagnosticados en este Centro Médico, de ahí el interés de revisar la experiencia mundial en cuanto a prontitud del diagnóstico y manejo oportuno, para tomar de ellos, lo aplicable a nuestra población derecho-habiente.

DR. FERNANDO E. SIERRA PÉREZ.

C A P Í T U L O I

I . 1 . EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO.

En la quinta semana de desarrollo las células de la cresta neural de la región torácica emigran a cada lado de la médula espinal hacia la región situada inmediatamente por detrás de la aorta dorsal. En este sitio forman una cadena bilateral de ganglios simpáticos de disposición segmentaria, conectados entre sí por fibras nerviosas longitudinales. En conjunto forman la cadena simpática situada a cada lado de la columna vertebral. Desde su posición en el tórax, los neuroblastos emigran hacia las regiones cervical y lumbosacra, de tal modo se extienden las cadenas simpáticas en toda su longitud.

Algunos neuroblastos simpáticos emigran hacia el corazón, los pulmones y el aparato gastrointestinal donde dan origen a los plexos viscerales simpáticos.

GLÁNDULA SUPRARRENAL. La glándula suprarrenal se desarrolla a partir de tres componentes:

1. La porción mesodérmica que forma la corteza,
2. Una porción ectodérmica que origina la médula,
3. Porción de origen del estesis neuroblastoma

Durante la quinta semana del desarrollo, las células mesoteliales situadas entre la raíz del mesenterio

y la gonada en desarrollo, comienzan a proliferar y se introducen en el mesénquima subyacente. Ahí se diferencian en órganos acidófilos voluminosos que forman la corteza fetal o primitiva de la glándula suprarrenal. Poco después viene un segundo grupo de células que provienen del mesotelio penetran en el mesénquima y rodea a la masa celular acidófila original. Estas células más pequeñas que las del primer grupo, forman ulteriormente la corteza definitiva de la glándula.

Después del nacimiento la corteza fetal experimenta regresión rápida, excepto en su capa externa la cual se convierte por diferenciación en la zona reticular. La estructura característica adulta de la corteza sólo se alcanza al acercarse a la pubertad.

Mientras se está formando la corteza fetal, las células originadas del Sistema Simpático invaden su cara medial, donde se disponen en cordones y acúmulos. Estas células dan origen a la médula de la glándula suprarrenal (1).

I . 2 . E P I D E M I O L O G Í A .

El Neuroblastoma es el tumor sólido que ocupa el segundo lugar en la infancia. Representa más de un tercio de los tumores diagnosticados en el primer año de la vida. Del 21 al 35% de los neuroblastomas se diagnostican en la lactancia, (2,3).

En los E.U.A. se diagnostican cada año 7 a 9.6% entre niños menores de quince años (4). Es más frecuente en varones y en niños de raza negra, (2).

Existen algunos reportes refiriendo alguna predisposición genética a padecer un neuroblastoma. Se ha descrito la presencia de tumor en hermanos, así como en gemelos idénticos, (5,6,7).

Se ha descrito la asociación del neuroblastoma a otros procesos como la neurofibromatosis, Síndrome de Wiedeman-Becwith, nesidioblastosis y Síndrome Hidantoinico Fetal, sin embargo, no se han descrito anomalías congénitas específicas asociadas a este tumor (5,6).

I. 3. B I O L O G Í A.

El Neuroblastoma es uno de los tumores de comportamiento biológico más sorprendente. Así, por ejemplo, se han descrito casos de regresión espontánea y de maduración a ganglioneuroma, que es relativamente frecuente cuando es inducida por el tratamiento. Esta maduración se ha observado hasta en el 1% de los lactantes en los que quedaba tumor residual macroscópico tras una resección quirúrgica inicial.

Substancias como el 5-trifluoro-metil-2-desoxiuridina y la papaverina, que inducen la maduración 'in vitro' a través del AMP cíclico se han administrado a pacientes. Sin embargo, es difícil valorar la eficacia de estas sustancias porque en sus ensayos clínicos se empleaba también quimioterapia (5,8).

Se ha observado maduración a ganglioneuroma en las piezas quirúrgicas obtenidas de tumores previamente tratados con quimioterapia, incluso en casos de tumores diseminados, (9,10).

I . 4 . I N M U N O L O G Í A .

Si bien los linfocitos T humanos son eficaces para destruir una amplia gama de blancos tumorales, no pueden lisar células de neuroblastoma: la ausencia de antígenos de superficie críticos puede explicar esta resistencia. Los neuroblastomas tienen expresión baja a nula de antígenos codificados por el complejo de Histocompatibilidad de clase I se refiere a los codificados por los loci HLA-A, HLA-B y HLA-C, en tanto que antígenos de clase II se refiere a los codificados por HLA-D. Dado que la citotoxicidad requiere interacción de antígeno de histocompatibilidad de clase I (sobre las neoplasias) y CD-8 (reconocido por el anticuerpo OKT-8 sobre células T asesinas), la expresión inadecuada (o regulación descendente) de esos antígenos puede ser un mecanismo de escape de la neoplasia respecto de la vigilancia del huésped. Con todo cuando la expresión de antígeno de histocompatibilidad clase I se aumenta con interferón gamma, las células de neuroblastoma permanecen insensibles a linfocitos T citotóxicos. Esta incapacidad de reacción puede depender del fracaso de los linfocitos T para formar conjugados eficaces con blancos de neuroblastoma. En una respuesta inmunitaria normal, en tanto el receptor para antígenos de células T determina la especificidad de la interacción, otras

moléculas de linfocitos forman enlaces críticos con las células tumorales para la trasducción de la señal y la lisis programadas (11,12,13). Incluye moléculas de adhesión con el antígeno relacionado con la función de linfocitos (LFA-1) y el receptor de rosetas de eritrocitos CD-2. Estos funcionan como receptores para ligandos específicos. Un ligando LFA es la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1); un ligando para CD-2 es LFA-3, proteína omnipresente en las células sanguíneas, las células endoteliales y los blancos tumorales. La pérdida de ICAM-1 y LFA-3 a partir de células tumorales puede anular por completo la citólisis mediada por células T (12). Muchas líneas celulares de neuroblastoma tienen expresión inadecuada de ICAM Y LFA-3, así pueden no formar interacciones estables entre linfocitos y neoplasia o no activar linfocitos T. En consecuencia, resisten la destrucción, incluso en presencia de expresión de MHC (antígeno de compatibilidad), inducida (8,13).

I . 5 . GENÉTICA Y BIOLOGIA MOLECULAR.

En el 80% de los neuroblastomas estudiados existen anomalías citogénicas. Se han descrito tres tipos de alteraciones cromosómicas:

1. Deleción del brazo corto del cromosoma 1 y 2
2. dms (double minute chromosomes) y
3. HSRs (homogeneously staining regios).

1. El cromosoma 1 es el más afectado tanto desde el punto de vista numérico como desde el estructural. En él se detectan deleciones o reordenaciones que resultan en la pérdida de secuencias de DNA contenidas a partir de la banda p32. También se han encontrado cromosomas adicionales enteros y segmentos del brazo largo (1q). Este último se encuentra en muchos tumores, además del neuroblastoma.

La naturaleza del material genético que desaparece en la deleción del cromosoma 1 y su relación con el desarrollo de un neuroblastoma es objeto de especulación. Pudiera ser que la deleción afectara información genética esencial para la diferenciación normal de ciertas células. La pérdida de material genético consistiría en una diferenciación celular anormal. Además, se cree que existe in

formación genética en regiones específicas de determinados cromosomas (genes supresores) que suprimirían la capacidad de transformación tumoral. Su pérdida haría posible el desarrollo de un tumor (14,15,16).

2. El HSRs es un segmento de cromosomas más largo que cualquier banda de un cariotipo. Se tinte con una intensidad intermedia, pero homogénea a todo lo largo de su trayecto, a diferencia del patrón en bandas del cromosoma normal. Los dms comparten esta característica. Son cuerpos cromatínicos apareados y sin centrómero. Su tamaño y número pueden ser diferentes en distintos tumores y líneas celulares el neuroblastoma. Los dms se producen al romperse los HSRs. Los dos son manifestaciones de un mismo fenómeno biológico, en ellos asienta la amplificación del oncogén N-myc (16).

Los HSRs representan genes celulares amplificados. Los oncogenes N-myc y N-ras están amplificados en el neuroblastoma. El proto-oncogén N-myc es uno de los proto-oncogenes que controlan el crecimiento celular (oncogenes celulares). Es necesario que se produzca una traslocación para que su amplificación sea visible (14,16).

Aproximadamente en el 50% de los neuroblastomas

diseminados el oncogén N-myc está amplificado, y se pueden detectar múltiples copias. Este hallazgo es infrecuente en tumores localizados. Este oncogén también se encuentra amplificado en el retinoblastoma y en el schwannoma maligno (14,15).

La amplificación del N-myc y la expresión del RNA son una constante biológica en el tumor, que se mantiene desde el diagnóstico y durante la progresión del tumor. La relación entre la amplificación del N-myc y el pronóstico del tumor aún no han sido del todo establecida. En general, la amplificación del N-myc se asocia con las formas más avanzadas del tumor, lo que parece indicar que la amplificación de este oncogén confiere propiedades de crecimiento celular a las células del huésped (17). Estudios recientes parecen indicar que el índice de DNA tienen valor pronóstico en el neuroblastoma. Se trata de la relación entre el contenido de DNA de las células tumorales respecto a las normales. Así, el índice de DNA de un tumor localizado en un lactante no suele ser mayor que 1. Un índice de DNA=1 en un tumor diseminado se asocia a una peor respuesta ante la quimioterapia (15).

I . 6 . P A T O G E N I A .

Existe una serie de genes que pueden ser responsables del desarrollo de un tumor como el neuroblastoma (15).

La diferenciación neuronal se produce tras el paso de las células derivadas de la cresta neural por una serie de fases aún poco conocidas y que terminan en la maduración de la neurona tanto en el Sistema Nervioso Central como en el periférico. Este cambio, a través de las distintas fases madurativas, parece estar controlado por genes únicos. La pérdida de éstos por mutaciones, deleciones, etc bloquearía el paso de la célula hacia las etapas madurativas posteriores. La célula así bloqueada continuaría su división hasta producir un foco de neuroblastos inmaduros: neuroblastos 'in situ' o neuroblastoma estadio IV-S (9).

El neuroblastoma 'in situ' se da en un porcentaje que oscila entre el 3 y 25% de los recién nacidos que mueren por otras causas (9,14). Su frecuencia es mucho más alta que la de neuroblastoma, por lo que es de suponer que la mayor parte de estos focos de neuroblastoma 'in situ' desaparecen o maduran a ganglioneuroma.

La muerte celular podría explicar la regresión de un tumor en estadio IV-S. El cese de la división celular podría explicar la maduración que se observa en el ganglioneuroma. Un proceso de división celular más lento podría explicar el resultado definitivo de un tumor localizado en estadio I - II.

Se producen nuevos cambios genéticos en células diploides o caso diploides, se aumenta su potencial de crecimiento, resultando en tumor en estadio III. La diseminación metastásica del estadio IV requeriría más cambios genéticos del tipo cromosoma 1 extra, o el desarrollo de HSRs y dms.

Algunos autores explican la teoría de los 'two hits', que es una transformación tumoral, se convierte en una teoría de dos etapas: se requieren de dos etapas genéticas bien diferenciadas para que se desarrolle un tumor, que afecte a los dos loci.

Una de las dos etapas referidas afectan probablemente a un gen del 1p distal. La localización de otros cambios genéticos es aún desconocida. La afectación homocigótica del otro alelo es probablemente responsable de la segunda etapa ya que se encuentra con más frecuencia en los

estadios III y IV, su hallazgo en estadios I y II probablemente refleje aquellos casos que evolucionan a estadios más avanzados.

Si esta teoría es correcta, la completa identificación de los genes afectados en el neuroblastoma será un dato importante a la hora de definir el pronóstico de cada caso y su tratamiento. Así mismo, podría ser útil para identificar, en familias afectadas, a los miembros con alto riesgo de padecer un neuroblastoma, (2,17,18).

I . 7 . MARCADORES BIOLÓGICOS.

En el 85 a 90% de los enfermos de neuroblastoma se detecta un aumento de la secreción de catecolaminas. En una pequeña proporción de enfermos con 'tumores no secretores' puede ser necesaria la determinación de catabolitos de las catecolaminas distintos del Ácido Vanililmandélico (VMA) y el Ácido Homovanílico (HVA), que son los más frecuentemente hallados (4,19).

La relación HMA:VMA tiene valor pronóstico en los enfermos, no se encontró una significación pronóstica ni de los valores absolutos de dichos metabolitos ni de su cociente. Aunque otros autores refieren que cuando el cociente es mayor que 1, el pronóstico es peor. De igual modo, los valores altos de HVA/VMA+VLA en orina de 24 hs se asocian con un peor pronóstico (20).

En Japón, la detección de catecolaminas en la orina de los lactantes de hasta 6 meses de edad, se hace de manera rutinaria. Esta detección selectiva del neuroblastoma se justifica por los mejores resultados terapéuticos obtenidos cuando el tumor se diagnostica en el lactante más pequeños.

Recientemente se ha puesto en marcha también en Japón, un método de detección selectiva (screening) del neuroblastoma consistente en la detección del VMA y HVA por inmunoensayo enzimático, utilizando dos anticuerpos monoclonales diferentes, uno frente al VLA y otro frente al HVA. Este método parece ser tan fiable como la cromatografía líquida de alta resolución, con la ventaja de realizar 400 muestras en 5 horas y en más bajo costo.

La presencia de Cistationina en la orina se asocia con un peor pronóstico (20,21). La enolasa neural específica (NSE) está aumentada en el suero del 95% de los niños con neuroblastoma diseminado, mientras que es raro este hallazgo en los que no tienen metástasis. La NSE es una enzima del Sistema Gliolítico que canaliza el paso de 2 fosfoglicerato o fosfoenolpiruvato, y que en su forma alfa se encuentra en las neuronas.

En los estadios más avanzados del tumor (estadios III y IV), la NSE se detecta en valores muy superiores a los que se observan en tumores más localizados, probablemente en relación con la masa del tumor. Así, valores superiores a 100ng/ml se asocian con un peor pronóstico, sobretodo en niños menores de un año (21,22). El NSE tiene valor de marcador tumoral en tanto que un nivel alto se

normaliza cuando el tumor está en remisión completa y se eleva de nuevo en caso de recidiva, incluso antes de que la masa tumoral sea clínicamente o radiológicamente detectable.

Esta enzima se ha detectado no sólo en el neuroblastoma sino en otros tumores de origen neuroectodérmicos y en el cáncer de pulmón de células pequeñas, así como en otros tumores pediátricos en los que se ha investigado. Aunque en otros tumores sus niveles no llegan a ser tan altos como en el neuroblastoma (16,22).

I. B. ANATOMÍA PATOLÓGICA.

Desde el punto de vista anatomopatológico, la imagen del Neuroblastoma oscila entre la de un tumor muy indiferenciado, rápidamente infiltrante, difícil de diferenciar en ocasiones de otros tumores de células redondas y pequeñas de la infancia, y la de un tumor compuesto por células ganglionares maduras (ganglioneuroma). En su forma más primitiva el tumor consiste en densos nidos celulares separados por haces fibrilares. En su interior es frecuente encontrar necrosis, hemorragia y calcificaciones. El primer signo de organización dentro del tumor lo constituye la aparición de grupos de células tumorales en forma de pseudorosetas, en torno a una red fina fibrilar que se origina de estas células algo más diferenciadas (2,13).

Los neuroblastomas o simpaticogonias pueden diferenciarse y formar rosetas o pueden permanecer como células cromafines inmaduras. El neuroblastoma, por su propio origen, es susceptible de diferenciarse hacia ganglioneuroma o feocromocitoma. La aparición de vesiculación en el núcleo, citoplasma y procesos citoplasmáticos, la presencia de células ganglionares inmaduras y material fibrilar cada vez más abundante, así como la formación de rosetas con signos de maduración tumoral junto a áreas de tumor muy di

ferenciado (ganglioneuroblastoma). Al otro lado del espectro se encuentra el ganglioneuroma, representante benigno del neuroblastoma, compuesto por células ganglionares bien diferenciadas, células de Schwann y haces nerviosos. Es necesario el estudio de varios cortes del tumor antes de hacer el diagnóstico de ganglioneuroma ya que en un neuroblastoma pueden entremezclarse áreas de tumor benigno (13)

La microscopia electrónica evidencia gránulos secretorios en el citoplasma de los neuroblastos, así como terminaciones neurales que contienen microtúbulos. Las células cromafinas se tiñen de oscuro como sales dicromadas por un mecanismo de oxidación (7).

C A P I T U L O I I

I I . 1 . MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El neuroblastoma puede originarse en cualquier localización del Sistema Nervioso Simpático. La localización primaria más frecuente es el abdomen, ya sea en la glándula suprarrenal (40%) o en un ganglio paravertebral (25%). Otras localizaciones son la cadena paraesternal torácica (15%), el cuello (5%) y la pélvis (5%) (4,13,20).

Aproximadamente el 50% de los lactantes y el 75% de los niños mayores se presentan con un tumor diseminado. La localización de las metástasis es, por orden de frecuencia: ganglios linfáticos locales y regionales, médula ósea, hueso, hígado y tejido subcutáneo (4).

Los signos y síntomas clínicos de presentación dependen de la localización del tumor primario y de las metástasis. El hallazgo de una masa abdominal dura y de bordes regulares es con frecuencia el primer signo de un tumor abdominal. Los tumores de localización torácica suelen ser un hallazgo fortuito tras la obtención de una radiografía de tórax por otros motivos. En otras ocasiones sin embargo, pueden dar lugar a síntomas de insuficiencia respiratoria o compresión de estructuras adyacentes. Las masas cervicales se confunden con frecuencia con un cuadro

infeccioso. El hallazgo de un Síndrome de Horner (miosis, ptosis y enoftalmos) o de heterocromia del iris debe descartar un neuroblastoma cervicotorácico (2,3).

Las masas pélvicas que se originan en el órgano de Zuckerkandl pueden manifestarse como una masa palpable o con síndrome de compresión urinaria o intestinal. Cuando el tumor afecta al hígado, éste puede ser de un tamaño enorme y comprometer la respiración del niño.

Las masas retroperitoneales y pélvicas grandes pueden producir compresiones vasculares y edema de las extremidades (síndrome de vena cava). En tumores abdominales la vasculatura renal puede verse afectada dando lugar a hipertensión. Ésta, cuando se produce no es secundaria a elevación de catecolaminas (8,11,17).

Los tumores paraespinales, sobre todo los que se asientan en el tórax y el cuello, pueden extenderse a través del foramen espinal y producir una compresión de la médula (6).

El hallazgo de nódulos cutáneos y subcutáneos es prácticamente exclusivo de los lactantes. Son nódulos indolores, azulados, móviles. Pueden hallarse en número grande

o pequeño.

La afectación de la médula ósea y del hueso se manifiesta por dolor óseo y, en el niño más pequeño, porque se niega a caminar.

La afectación del esfenooides y del tejido retroocular es frecuente y se manifiesta por equimosis orbitaria con edema periorbitario y proptosis. La afectación vertebral puede dar lugar a fracturas por compresión y manifestarse por intensas lumbalgias o dorsalgias. En el niño mayor, con neuroblastoma diseminado, los síntomas de presentación pueden ser inespecíficos, como fiebre, malestar general, pérdida de peso, dolores generalizados, diarrea y síndromes paraneoplásicos (2).

Una presentación poco frecuente de este tumor es la del Síndrome de Opsoclonus mioclonus. Estos enfermos presentan una ataxia cerebelosa y troncal y movimientos oculares rápidos. La fisiopatología de este síndrome y su asociación con el neuroblastoma es desconocida. Al parecer se trata de una enfermedad autoinmune.

En pacientes con ganglioneuroblastoma abdominal se ha descrito un Síndrome de Diarrea Crónica refractaria

al tratamiento convencional. Los tumores y el plasma de estos pacientes contienen un péptido vasoactivo intestinal (VIP) que aumenta la motilidad y secreción intestinales. El cuadro diarreico desaparece al extirparse el tumor (2, 6).

II.2. DIAGNÓSTICO.

La historia clínica y la exploración física inicial suelen orientar hacia el diagnóstico de neuroblastoma. La exploración física inicial deberá incluir una exploración neurológica detallada para determinar la presencia o no de compresión medular en los tumores de origen paravertebral (2,10).

Deberá obtenerse una serie de datos analíticos que incluyen hemograma, función renal y hepática, coagulación y catecolaminas en orina (VMA, HVA, enolasa, norepinefrina, ferritina), (20).

En el momento del diagnóstico el hemograma puede ser normal o mostrar una anemia hipocrómica microcítica, secundaria a una hemorragia intratumoral en los tumores grandes, o una anemia normocítica normocrómica por invasión tumoral de la médula ósea. Las plaquetas pueden estar aumentadas con una VSG elevada. Los estudios de coagulación pueden mostrar Coagulación Intravascular Diseminada (C.I.D.) presente ya en el momento del diagnóstico o que se desarrolla a los pocos días de iniciar un tratamiento de quimioterapia. La enzima DHL puede encontrarse aumentada de una forma inespecífica, particularmente en los tumores

grandes. En general, las funciones hepáticas y renales son normales incluso en los casos de enfermedad metastásica en hígado (6,14).

Los hallazgos radiológicos dependen de la localización del tumor primario y de las metástasis. Una TAC del tumor primario, serie ósea, y gammagrafía ósea con Tc99, son apoyo de gabinete que deberán realizarse. Según la localización del tumor primario y de la metástasis o de ambos, pueden ser necesarios estudios de TAC más específicos. La resonancia magnética (RMN) debe ser utilizada en tumores con extensión paraespinal y pueden sustituir a la TAC por su mejor definición anatómica (4).

La ultrasonografía abdominal es una técnica diagnóstica de rutina en los tumores abdominales de la infancia. Por su simplicidad y disponibilidad es la técnica de elección en el diagnóstico inicial de un niño con una tumoración abdominal (4,14).

La determinación de catecolaminas en la orina, principalmente VMA y HVA, es fundamental en el estudio de pacientes con posible diagnóstico de neuroblastoma. Otros marcadores tumorales como la ferritina y la enolasa neuronal específica, que son de utilidad para valorar pronósti-

co. El diagnóstico definitivo es histopatológico.

II.3. TRATAMIENTO.

La quimioterapia se considera actualmente como el tratamiento de elección para la mayoría de los pacientes debido a que la mayor parte de los neuroblastomas se diagnostican en fases avanzadas de la enfermedad, en las que la cirugía no es curativa.

Entre la gran variedad de drogas utilizadas en los últimos veinte años, seis se han perfilado como las más efectivas, con los siguientes resultados de remisiones parciales y completas: ciclofosfamida, 59%; Adriamicina, 41%; Cisplatino, 46%; Etipodofilina, (VM-26, VP-16), 30%; Vincristina, 24%; DTIC, 24%; y Peptiquimio, 67% (23).

La inmunoterapia ha aportado nuevas técnicas al tratamiento del neuroblastoma. La administración de interleucina 2 (IL-2) con células linfocitarias asesinas activadas (LAK) o sin ellas en el neuroblastoma diseminado está aún en fase de investigación, (10,23).

C A P Í T U L O I I I

III. 1. OBJETIVOS.

De manera general se buscaron los métodos de diagnóstico con alta especificidad para la elaboración del diagnóstico de neuroblastoma, así como se valoró la eficacia de los esquemas antineoplásicos actuales de acuerdo al grado de remisión de esta patología.

Específicamente se pretendió determinar cuáles de los estudios de laboratorio son de utilidad para el diagnóstico oportuno de neuroblastoma en nuestra población derecho-habiente, así como reportar cuáles de las drogas antineoplásicas son de mayor utilidad para el tratamiento de este tumor.

III. 2. MATERIAL Y MÉTODOS.

Se realizó un estudio retrospectivo, revisando los expedientes internos del servicio de oncología pediátrica del C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" del I.S.S.S.T.E., seleccionando todos aquellos que contuvieran datos de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, excluyendo los de otras patologías oncológicas, y pacientes sin expedientes.

Así mismo, se revisó la literatura médica inter-

nacional acerca de neuroblastoma de hasta cinco años previos al presente estudio.

Se realizó una investigación bibliográfica amplia, recalcando los avances más importantes logrados hasta el momento, a fin de analizar el desarrollo obtenido en nuestro servicio con respecto a otros centros hospitalarios con muestras de pacientes estadísticamente significativas.

En el presente estudio, se incluyeron 14 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma, del Servicio de Onco Pediatría del C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" del I.S.S.S.T.E. Cada paciente cuenta con dos expedientes: el del Archivo General del Hospital y el del Archivo Interno del Servicio. Debido a que durante el tiempo en que se llevó a cabo esta retrospectiva, el C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" se encontraba en remodelación, sólo fué posible basarnos en los expedientes del archivo interno del servicio.

Estos expedientes abarcan pacientes valorados desde 1979, dejando abierta la fecha a 1993 para pacientes de nuevo ingreso, año en que se captó un solo paciente con diagnóstico de neuroblastoma, por lo que el estudio comprende el período de 1979 a 1993.

III.3. ANÁLISIS.

El servicio de Onco-Pediatría del C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" del I.S.S.S.T.E., es un servicio de concentración a nivel nacional, por lo cual contamos con pacientes de toda la República Mexicana.

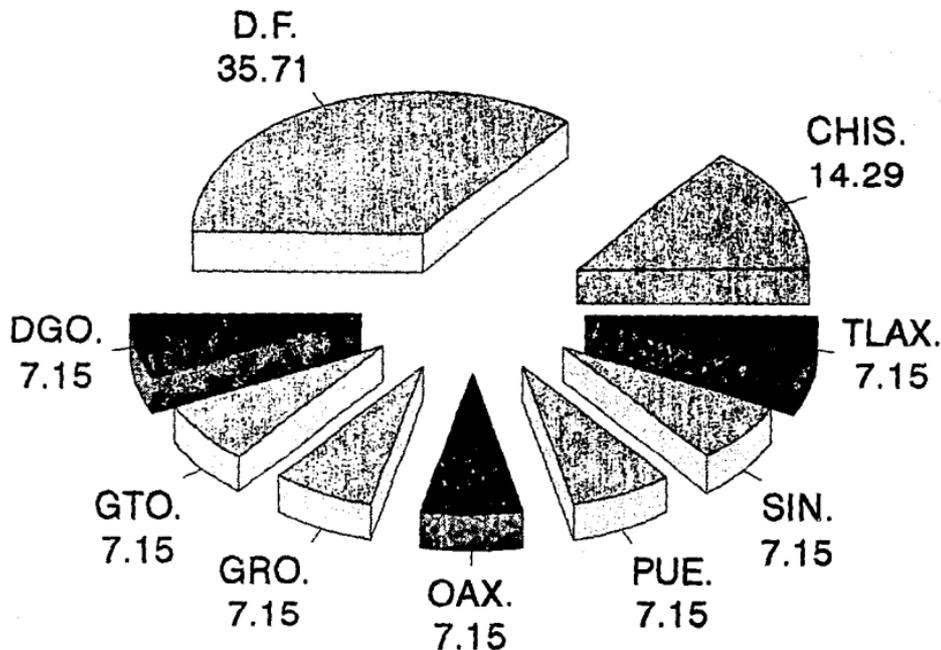
En relación a los pacientes de neuroblastoma (n=14), el 35.71% correspondió al Distrito Federal, el 14.29% al estado de Chiapas y 7.15% para otros siete estados (cuadro I, Fig.1), en el caso del Distrito Federal, se puede explicar por el alto índice poblacional de esta ciudad, lo que no se observa en los otros lugares donde la concentración de habitantes es baja, y el matro ambiente no se encuentra sometido al estrés.

De acuerdo con los reportes publicados se boser-
va mayor incidencia de neuroblastoma en niños pre-escola-
res de 3 años de edad y en el sexo masculino, lo cual no
es aplicable a nuestros resultados, ya que observamos como
periodo de edad de diagnóstico en un 50% (n=7) a lactantes
y en relación al sexo en nuestra serie el 57.15% de nues-
tro Universo correspondió al sexo femenino (n=8), difirien-
do también este hecho a lo reportado en la litera médica.

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERV. DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| ESTADO DE PROCEDENCIA | NÚMERO DE CASOS | PORCENTAJE |
|-----------------------|-----------------|------------|
| CHIAPAS | 2 | 14.29 |
| DISTRITO FEDERAL | 5 | 35.71 |
| DURANGO | 1 | 7.15 |
| GUANAJUATO | 1 | 7.15 |
| GUERRERO | 1 | 7.15 |
| OAXACA | 1 | 7.15 |
| PUEBLA | 1 | 7.15 |
| SINALOA | 1 | 7.15 |
| TLAXCALA | 1 | 7.15 |
| TOTAL | 14 | 100.00 |

CUADRO 1. PACIENTES RECIBIDOS EN EL SERVICIO DE
ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE
CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DE 1979-1993



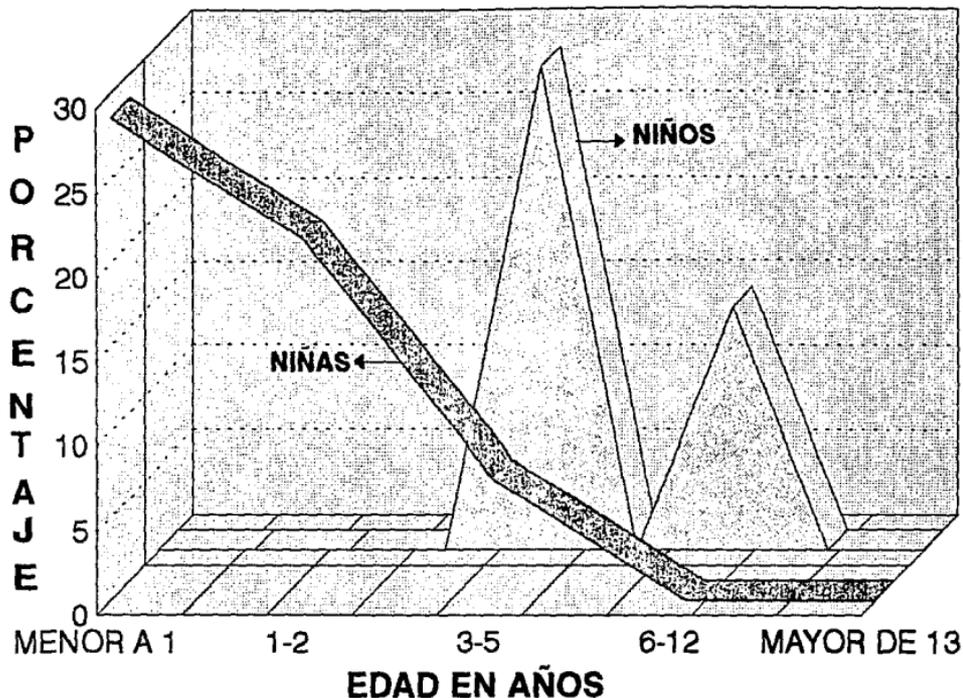
% PORCENTAJES

ESTADOS DE PROCEDENCIA DE LOS PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERV DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.

| EDAD | NIÑOS | % | NIÑAS | % |
|------------------|-------|-------|-------|-------|
| MENOR A 1 AÑO | 0 | 0 | 4 | 28.57 |
| 1-2 AÑOS | 0 | 0 | 3 | 21.43 |
| 3-5 AÑOS | 4 | 28.57 | 1 | 7.15 |
| 6-12 AÑOS | 2 | 14.28 | 0 | 0 |
| MAYOR DE 13 AÑOS | 0 | 0 | 0 | 0 |
| TOTAL | 6 | 42.85 | 8 | 57.15 |

CUADRO 2. INCIDENCIA POR EDAD Y SEXO DE NEUROBLASTOMA
EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993



INCIDENCIA POR EDAD Y SEXO DE NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE EN EL PERIODO DE 1979-1993

La edad mínima observada en los pacientes al momento del diagnóstico, fue de 2 meses y la máxima de 10 años; con una edad promedio de 3 años 6 meses. En relación a la edad mínima y máxima de acuerdo a sexo, para los varones la primera fue de 3 años 9 meses y la segunda de 10 años, con una media de 6 años 6 meses; y para las niñas la edad mínima estuvo en 2 meses y la máxima de 3 años 6 meses, resultando una media de 1 año 4 meses. Tomando en cuenta que el 50% (n=7) de nuestros pacientes con neuroblastoma fueron lactantes, no existe paralelismo con resultados publicados con otros centros hospitalarios a nivel mundial, como se mencionó arriba, diferencia que se mantuvo igualmente en lo relacionado al sexo (cuadro III).

El reto más difícil a vencer por parte del clínico, es conjugar los datos clínicos manifestados por los pacientes y hacer la correlación clínica de los mismos para integrar un diagnóstico oportuno. El neuroblastoma tiene una gran diversidad de signos y síntomas, ya que estos dependen del sitio de presentación y el estadio clínico en que se encuentre el tumor.

La sintomatología dolorosa es la más inespecífica que cualquier paciente puede referir como base para un diagnóstico, quizá por ello, se inician esquemas de manejo

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| | UNIVERSO (n=14) | NIÑOS (n=6) | NIÑAS (n=8) |
|---------------|--------------------|----------------|----------------|
| EDAD MINIMA | 2 MESES | 3 AÑOS 9 MESES | 2 MESES |
| EDAD MAXIMA | 10 AÑOS | 10 AÑOS | 3 AÑOS 6 MESES |
| EDAD PROMEDIO | 3 AÑOS 6 MESES | 6 AÑOS 6 MESES | 1 AÑO 4 MESES |

CUADRO 3. RANGO DE EDAD Y EDAD PROMEDIO DE PACIENTES
CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCOPEDIATRIA
DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

tendientes a disminuir o desaparecer el dolor y es hasta la aparición de nuevos síntomas agregados, cuando se inicia un protocolo de investigación acerca de posibles etiologías. De acuerdo con nuestros resultados, el dolor estuvo presente en 4 pacientes (28.57%), seguido por anorexia con 3 pacientes (21.42%), artralgias y adinamia, 2 casos (14.28%), mismo número de pacientes para la distensión abdominal. Todos estos síntomas estuvieron presentes uno u otro, o combinaciones de los mismos. Es de consideración el hecho que los pacientes no presentaron datos de alteración simpática, entre las cuales esperaríamos encontrar: rubicundez, sudoración o diarrea, por mencionar algunos, y que se han observado en series de pacientes de otros estudios.

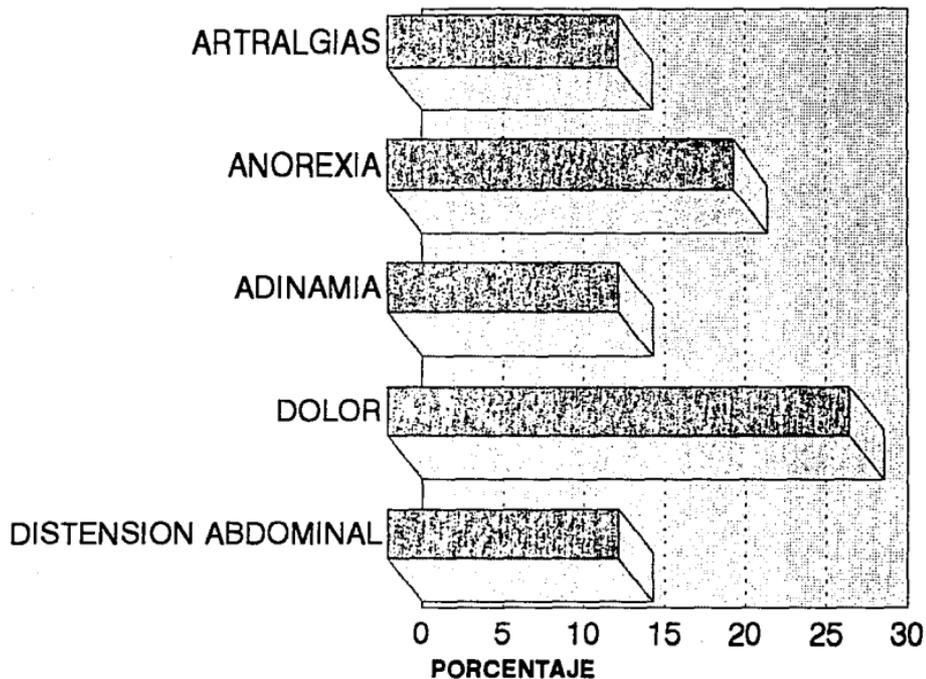
Consideramos que la inespecificidad de los mismos es el principal factor que retrasa el diagnóstico de neuroblastoma, (cuadro IV, Fig. 3).

Con respecto a la signología presentada por los pacientes, encontramos sobresalientemente: hepatomegalia en 6 casos (42.85%), seguido por esplenomegalia, 5 casos (35.71%); adenomegalia 4 casos (28.57%); hipertensión arterial 3 casos (21.42%), esta estuvo dado en un paciente por elevación de catecolamina y en otros dos por alteraciones

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| SINTOMATOLOGIA | NUMERO DE PACIENTES | % |
|----------------------|------------------------|-------|
| ARTRALGIAS | 2 | 14.28 |
| ANOREXIA | 3 | 21.42 |
| ADINAMIA | 2 | 14.28 |
| DOLOR | 4 | 28.57 |
| DISTENSION ABDOMINAL | 2 | 14.28 |

CUADRO 4. SINTOMATOLOGIA MAS FRECUENTE EN PACIENTES CON
DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993



SINTOMATOLOGIA MAS FRECUENTE EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

renales, ya que el control de catecolaminas urinarias fueron normales para estos últimos. La ictericia y la pérdida de peso se observó únicamente en un paciente (7.15%) (cuadro V, Fig. 4).

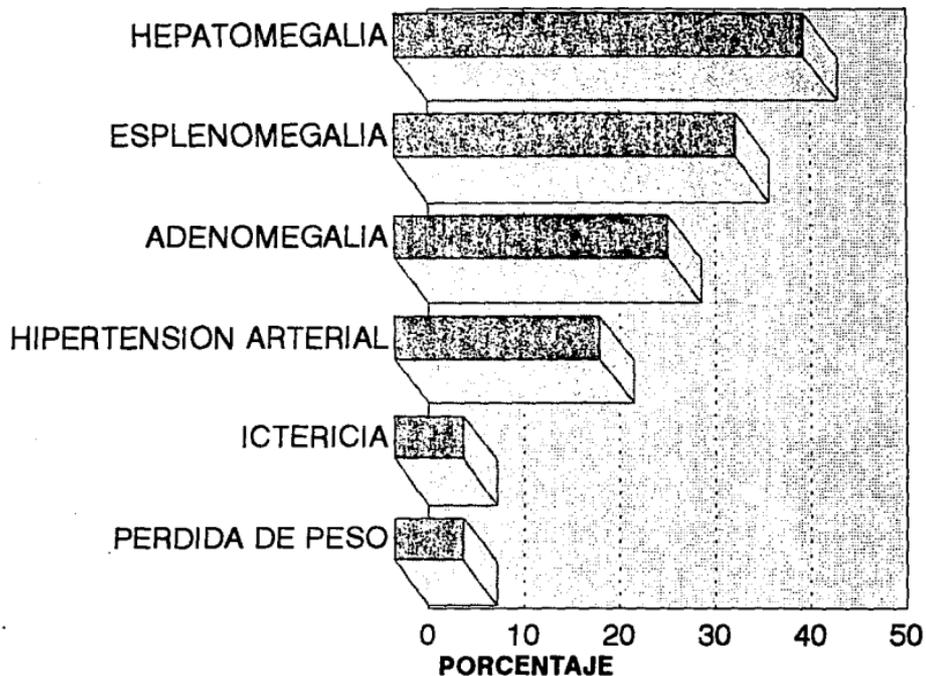
De los datos sintomáticos y signológicos presentados por nuestro Universo, hay concordancia con otros estudios en donde se ha observado como principal dato el dolor, anorexia, adinamia y ataque al estado general. Respecto a los signos observados en nuestros pacientes, llama nuestra atención la hepatomegalia, ya que hay que recordar que es un sitio frecuente de asentamiento de metástasis, pero no de tumor primario, por lo que debido al estadio clínico del paciente, la hepatomegalia se presentó como complicación por efecto de compresión por la masa tumoral y no como signo primario de neuroblastoma. Esto explica la discordancia de este dato, en relación a lo publicado de la experiencia de otros autores.

Otro dato importante encontrado en nuestros pacientes, fué la presencia de masa palpable, misma que se manifestó en 11 de los casos (78.57%), ya que solamente en 3 casos (21.43%) no se encontró masa palpable, (cuadro VI, Fig. 5). Nuestros porcentajes muestran similitud a lo referido en otros estudios.

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| SIGNO | NUMERO DE PACIENTES | % |
|-----------------------|---------------------|-------|
| HEPATOMEGALIA | 6 | 42.85 |
| ESPENOMEGALIA | 5 | 35.71 |
| ADENOMEGALIA | 4 | 28.57 |
| HIPERTENSION ARTERIAL | 3 | 21.42 |
| ICTERICIA | 1 | 7.15 |
| PERDIDA DE PESO | 1 | 7.15 |

CUADRO 5. SIGNOLOGIA PRESENTADA POR PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

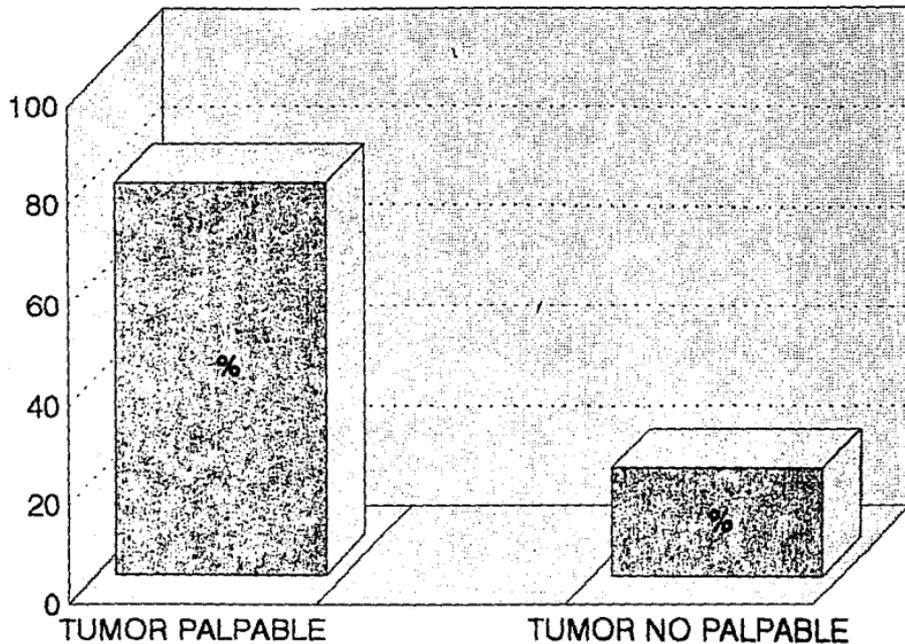


SIGNOLOGIA PRESENTADA POR PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE
NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| MASA TUMORAL | NUMERO DE PACIENTES | % |
|--------------|------------------------|--------|
| PALPABLE | 11 | 78.57 |
| NO PALPABLE | 3 | 21.43 |
| TOTAL | 14 | 100.00 |

CUADRO 6. PACIENTES QUE PRESENTABAN MASA TUMORAL PALPABLE
A SU INGRESO AL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"
ISSSTE, EN EL PERIODO DE 1979-1993, CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA



PACIENTES QUE PRESENTABAN MASA TUMORAL PALPABLE
A SU INGRESO AL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

La localización del sitio primario del neuroblastoma, de acuerdo a nuestros resultados, el mayor porcentaje correspondió a ganglios linfáticos paravertebrales (cervical) y glándula suprarrenal izquierda con un 21.42%; ganglios linfáticos abdominal y glándula suprarrenal derecha, con 14.28%; y para el sitio primario de presentación: mediastinal, pélvico, nasofaríngeo y toraco-abdominal 7.15% (cuadro VII, Fig. 6).

En nuestra serie de pacientes, el 50% correspondió a presentación abdominal, lo cual difirió de lo publicado hasta el momento para localización del sitio primario de neuroblastoma abdominal, que es del 30% de acuerdo a otros trabajos, y de este porcentaje el 28.7% corresponde a glándula suprarrenal, en contraste con nuestra observación en que el 71.42% de nuestros pacientes con sitio tumoral primario abdominal, correspondió a glándula suprarrenal. Es necesario contar con un número de pacientes mayor, para que tenga valor estadístico significativo; aunque es un señalamiento que habrá de considerarse a futuro.

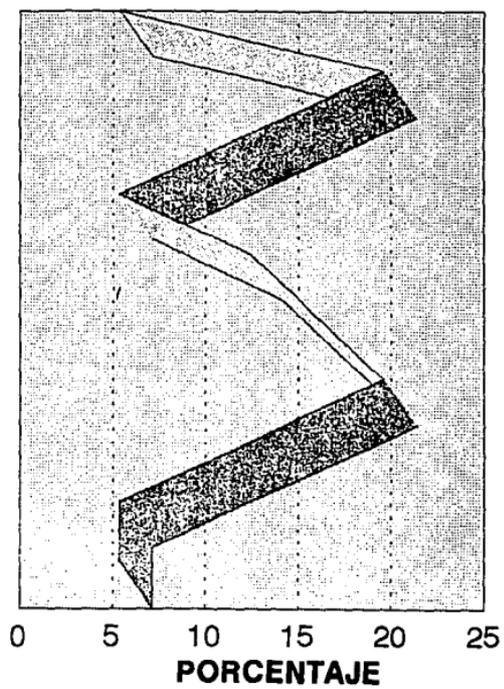
De acuerdo con el reportaje histopatológico de diferenciación celular del neuroblastoma y en base a la clasificación de Evans (24), que es de aplicación internacional y permanece vigente, nuestros resultados quedaron

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| SITIO PRIMARIO DEL TUMOR | NUMERO DE PACIENTES | % |
|--------------------------|---------------------|--------|
| MEDIASTINAL | 1 | 7.15 |
| LINFATICO PARAVERTEBRAL | | |
| CERVICAL | 3 | 21.42 |
| PELVICO | 1 | 7.15 |
| LINFATICO PARA VERTEBRAL | | |
| ABDOMINAL | 2 | 14.28 |
| SUPRARRENAL IZQUIERDA | 3 | 21.42 |
| SUPRARRENAL DERECHA | 2 | 14.28 |
| NASOFARINGE | 1 | 7.15 |
| TORACO-ABDOMINAL | 1 | 7.15 |
| TOTAL | 14 | 100.00 |

CUADRO 7. LOCALIZACION DEL SITIO PRIMARIO DE NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

MEDIASTINAL
 LINFATICO PARAVERTEBRAL CERVICAL
 PELVICO
 LINFATICO PARAVERTEBRAL ABDOMINAL
 SUPRARRENAL IZQUIERDA
 SUPRARRENAL DERECHA
 NASOFARINGE
 TORACO-ABDOMINAL



**LOCALIZACION DEL SITIO PRIMARIO DE NEUROBLASTOMA
 EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
 DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993**

conformados del modo siguiente: 50%, estadio IV; 46.55%, estadio I; 7.15%, estadios II y III; no encontramos en nuestra serie pacientes con estadio IV-S. (cuadro VIII, Fig. 7). Consideramos que la predominancia del estadio IV se debió a que nuestros pacientes son referidos de otras unidades médicas, e inicialmente recibieron manejo para otras entidades patológicas no relacionadas a procesos tumorales y por consiguiente a neuroblastoma; exceptuando un caso que inicialmente fué atendido en un hospital de 3er. nivel, no perteneciente al I.S.S.S.T.E., y que el diagnóstico establecido en ese momento era de Linfoma No Hodgkin.

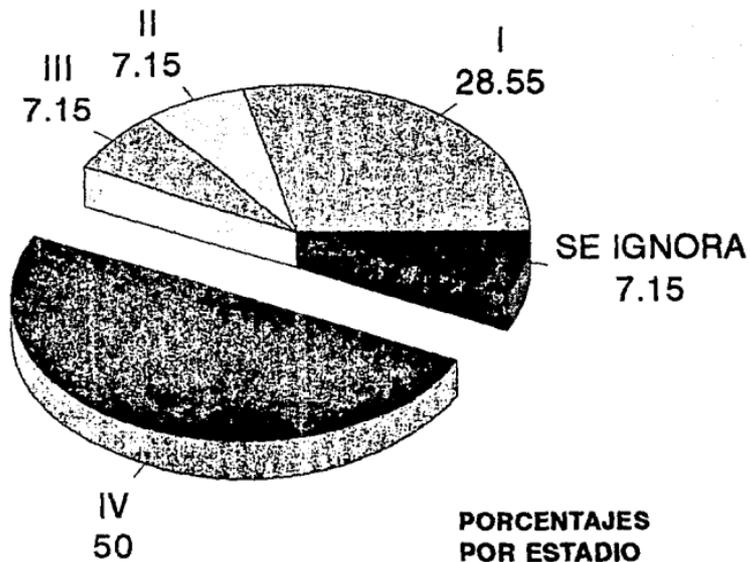
En todos los casos del estadio IV, el factor tiempo fue una condicionante para la evolución a este estadio. Aunque hay que recordar que el neuroblastoma es una neoplasia de comportamiento biológico impredecible.

Los sitios de metástasis más frecuente encontrados en nuestra serie fue: hígado, huesos del cráneo, médula ósea, ganglios linfáticos y cerebral, cada uno de ellos presentado por cada paciente, y todos correspondieron al estadio IV. En seis de los casos no se observaron metástasis y se ignora la presencia de las mismas en tres pacientes, ya que uno falleció días después de iniciada la quimioterapia, por hemorragia cerebral, otro paciente abando-

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| ESTADIO | NUMERO DE PACIENTE | % |
|-----------|-----------------------|--------|
| GRADO I | 4 | 28.55 |
| GRADO II | 1 | 7.15 |
| GRADO III | 1 | 7.15 |
| GRADO IV | 7 | 50.00 |
| SE IGNORA | 1 | 7.15 |
| TOTAL | 14 | 100.00 |

CUADRO 8. GRADO DE DIFERENCIACION CELULAR DEL
NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993



GRADO DE DIFERENCIACION CELULAR DE NEUROBLASTOMA
EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

nó el manejo al IV ciclo de quimioterapia y no regresó más al servicio, desconocemos su evolución; y el tercero y último no tenía el dato en el expediente interno del servicio y no fue posible localizar el expediente del Archivo General del Hospital (cuadro IX, Fig. 8).

La presencia de metástasis en los sitios mencionados, se correlaciona con los principales órganos afectados por metástasis de neuroblastoma, referido en la literatura médica internacional.

Para el inicio de manejo quimioterapéutico nos basamos principalmente en el reporte histopatológico, desde el momento de ingreso al servicio a la obtención del resultado histopatológico transcurre aproximadamente siete días hábiles.

Una vez que se cuenta con el reporte histopatológico, se da inicio a la quimioterapia, cumplimentando todos los estudios de laboratorio y gabinete, que nos permitan valorar el estado funcional hepático y renal así como valorar la respuesta al tratamiento y la toxicidad de éste en el paciente.

En base a lo anterior en dos pacientes se inició

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| SITIO DE METASTASIS | NUMERO DE PACIENTES | % |
|---------------------|---------------------|--------|
| HUESOS DEL CRANEO | 1 | 7.15 |
| CEREBRAL | 1 | 7.15 |
| HIGADO | 1 | 7.15 |
| MEDULA OSEA | 1 | 7.15 |
| GANGLIOS LINFATICOS | 1 | 7.15 |
| SIN METASTASIS | 6 | 42.83 |
| SE IGNORA | 3 | 21.42 |
| TOTAL | 14 | 100.00 |

CUADRO 9. SITIO DE METASTASIS DE NEUROBLASTOMA EN PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE EN EL PERIODO DE 1979-1993

HUESOS DEL CRANEO

CEREBRAL

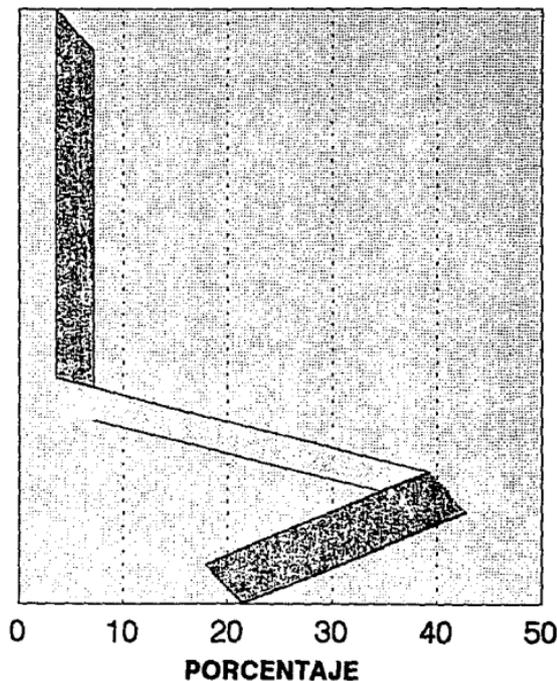
HIGADO

MEDULA OSEA

GANGLIO LINFATICO

SIN METASTASIS

SE IGNORA



SITIO DE METASTASIS DE NEUROBLASTOMA EN
PACIENTES DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

tratamiento médico quimioterapéutico el mismo día en que se obtuvieron los reportes histopatológicos, en cuatro pacientes a los siete días y en dos a los doce días. En tres pacientes osciló entre treinta y doscientos cinco días, esto se debió a que decidieron regresar a sus lugares de origen previo al inicio del tratamiento por no estar convenidos los padres del diagnóstico ni del manejo a seguir. Solamente en dos pacientes no se tuvo la fecha exacta del reporte, porque sólo contaban con mes y año pero no del día, por lo que se excluyó. Otro paciente también fue excluido porque se inició el tratamiento en base a resultados de laboratorio y otros estudios de gabinete que apoyaban el cuadro clínico de neuroblastoma (cuadro X).

Los esquemas de manejo dependieron de cada caso a tratar en base al estadio del neuroblastoma y de la adecuada función hepática y renal del paciente. De las drogas antineoplásicas que se utilizaron se encuentran esquemas a base de ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, que en series mundiales de pacientes se reporta con buenos resultados en el manejo de neuroblastoma, y que en nuestro estudio también han demostrado su eficacia (cuadro XII).

Desde el momento en que se realizó el diagnósti-

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| PACIENTES | TIEMPO TRANSCURRIDO EN DIAS |
|-----------|--------------------------------|
| 2 | 0 |
| 4 | 7 |
| 2 | 12 |
| 1 | 30 |
| 1 | 67 |
| 1 | 205 |

CUADRO 10. TIEMPO TRANSCURRIDO ENTRE EL RESULTADO HISTOPATOLOGICO
DE NEUROBLASTOMA Y EL INICIO DE QUIMIOTERAPIA, EN PACIENTES
DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

co y se instaló el tratamiento, tenemos cuatro pacientes con más de seis años de sobrevida, correspondiendo al 28.57%, cuatro con sobrevida de dos a tres años, con mismo porcentaje, dos con sobrevida de cuatro a cinco años (14.28%); un paciente con un año de sobrevida (7.15%). Dos pacientes fallecieron, ya se comentó anteriormente la causa de defunción de uno de los pacientes (hemorragia cerebral) y del otro correspondió a datos de C.I.D. En un solo caso ignoramos la sobrevida del paciente ya que abandonó el manejo. (cuadro XII, Fig. 9).

Debido a que actualmente se conocen marcadores tumorales para neuroblastoma, solamente algunos de nuestros pacientes contaban en sus expedientes determinaciones de algunos de estos marcadores tumorales. Encontramos cinco pacientes con DHL elevada, tres con aumento de la fosfa tasa alcalina. De las pruebas específicas un paciente con ferritina normal y cinco con determinación de catecolaminas en rangos normales. Es posible en base a nuevas aportaciones en cuanto a la utilización de marcadores tumorales para neuroblastoma, ofrecer un nuevo panorama a los pacientes, como se efectúa actualmente en otros países en lactantes de hasta 6 meses de edad a quienes rutinariamente realizan determinación de catecolaminas en orina, lo que les permite diagnosticar tempranamente esta patología y llevar

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| ESQUEMA DE QUIMIOTERAPIA | PRIMERA SEMANA | SEGUNDA SEMANA | TERCERA SEMANA | CUARTA SEMANA |
|--------------------------|----------------|----------------|----------------|---------------|
| CFS | | | | |
| VCR | 4 | 1 | 1 | 1 |
| ADR | | | | |
| VCR | | | | |
| CFA | 1 | 0 | 0 | 0 |
| EPIRRUBICINA | | | | |
| VCR | | | | |
| CFS | 1 | 0 | 0 | 0 |
| ACT-D | | | | |
| VCR | | | | |
| CFS | 6 | 4 | 1 | 1 |
| VCR | | | | |
| ADR | 0 | 0 | 1 | 0 |
| CDDP | | | | |
| ADR | 1 | 0 | 0 | 0 |
| VCR | 1 | 4 | 6 | 7 |
| ACT-D | 0 | 1 | 1 | 1 |

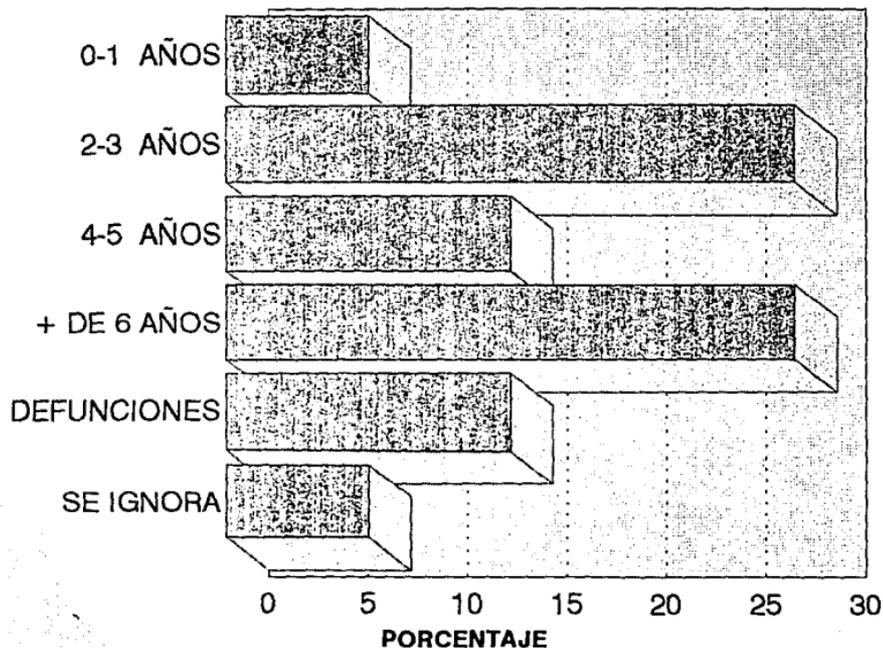
CUADRO 11. ESQUEMA DE MANEJO PARA EL PRIMER MES CON INTERVALOS DE 7 DIAS, DE ACUERDO A RESPUESTA DE TRATAMIENTO INICIAL PARA PACIENTES CON NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCOPEDIATRIA DEL C.M.N. 20 DE NOVIEMBRE ISSSTE, DE 1979-1993

ESTA TESTIS NO DEBE SALIR DE LA PARALITICA

FUENTE: ARCHIVO INTERNO DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE

| AÑOS DE SOBREVIDA | NUMERO DE PACIENTES | % |
|-------------------|---------------------|---------------|
| 0 - 1 AÑO | 1 | 7.15 |
| 2 - 3 AÑOS | 4 | 28.67 |
| 4 - 5 AÑOS | 2 | 14.28 |
| MAS DE 6 AÑOS | 4 | 28.57 |
| DEFUNCIONES | 2 | 14.28 |
| SE IGNORA | 1 | 7.15 |
| TOTAL | 14 | 100.00 |

CUADRO 12. TIEMPO DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993.



TIEMPO DE SOBREVIDA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO
DE NEUROBLASTOMA DEL SERVICIO DE ONCO-PEDIATRIA
DEL C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE DE 1979-1993

un seguimiento más estrecho de su evolución y respuesta al manejo.

De los once pacientes que aún se encuentran en control en nuestro servicio, ninguno presenta datos de actividad tumoral, y tienen una satisfactoria calidad de vida que les permite integrarse a su entorno familiar y social así como a sus actividades académicas con aprovechamiento que se encuentra en los estándares normales para su edad y grado de escolaridad.

III . 4 . CONCLUSIONES.

El neuroblastoma es un tumor biológicamente impredecible en cuanto a comportamiento, por lo tanto esto conlleva dificultad para su tratamiento.

De ahí la importancia del diagnóstico oportuno y a temprana edad, ya que se encuentra un mejor pronóstico cuando se detecta en el primer año de la vida.

La mayor aportación para disminuir la mortalidad a causa de este tumor, ha sido la aplicación en Japón de determinación de catecolaminas en orina en lactantes hasta de 6 meses de edad, lo cual puede ser aplicable a nuestra

población de pacientes del C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE" del I.S.S.S.T.E., si valoramos costo-beneficio, ya que los ciclos de tratamiento quimioterapéutico es más caro y máxime cuando es para estadios más avanzados en los que se requiere procedimientos quirúrgicos y radioterapia.

En cuanto a las rutas diagnósticas protocolizadas en el servicio, éstas se han ido actualizando conforme los avances logrados por investigadores a nivel mundial. Quizá habría de protocolizar como estudio de rutina en estos pacientes determinaciones de ferritina y enolasa como seguimiento para valoraciones de factor pronóstico en estos pacientes.

Las drogas antineoplásicas utilizadas en el tratamiento quimioterapéutico del neuroblastoma, se encuentran con una adecuada respuesta tumoral, y están al paralelo de los esquemas utilizados a nivel internacional.

Considerando que el neuroblastoma es una neoplasia estudiada ampliamente desde el punto de vista inmunológico, habrá de esperarse a que las investigaciones sobre inmunoterapia terminen de desarrollarse para su aplicación en nuestros pacientes, como es el caso de la administración de interlucina 2 con linfocitos asesinos activos.

La sobrevida observada, así como la calidad de vida de nuestros pacientes, rebasó en un alto porcentaje lo observado en otros estudios. Por lo que el presente queda abierto para su continuación, hasta conformar una serie de pacientes con valor estadísticamente significativa, además de evaluar nuevas propuestas en cuanto a diagnóstico oportuno y tratamiento.

B I B L I O G R A F Í A .

1. LANGMAN J. Embriología médica. Sistema Nervioso Central. Cap. 20 Ed. Panamericana México, 4ta. edición 1981:316-318.
2. BRODEUR G.M., Seeger R.C. y col. International Criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1992; 6 1874-1881.
3. HALE G., Gula M.J. Impact of gender on the natural history of neuroblastoma. *Pediatr Hematol Oncol*, Jan-Feb 1992; 11(1):91-97.
4. SIMON N.H., Kenneth R.M. Neuroblastoma: a 32-year population based study-implications for screening. *Med Pediatr Oncol*, 1993; 21:96-102.
5. CHU H.M., Tan Y. Activating transcription factor-3 stimulates 3'5'-cyclic adenosine monophosphate dependent gene expression. *Mol Endocrinol*, 1993; Jan 8(1):59-68.
6. ISSING W.S., Wustrow T.P. Oncogenes related to head and neck cancer. *Cancer* Nov-Dec, 1993; 13(6B):541-51
7. TAYLOR C.P., McGucking A.C. Rapid detection of prognostic genetic factor in neuroblastoma using fluorescence in situ hybridisation on tumor imprints and bone marrow smears, UK Children's study group. *Br J Cancer*, March 1992; 69(3):445-457.
8. BERTANI-DZIEZIC L.M., Gitlow S.E. Catecholamine metabolism in neuroblastoma: "Tumor biology and therapy" *Ann Clin Biochem* 1992; 25:620-626.
9. GREEN A.A., Hayes F.A. Neuroblastoma presenting in the first year of life: surgical staging and therapy. *Med Pediatr Oncol*, 1991; 19:253-257.
10. PAOLUCCI G., Vecchi V. Pediatric oncology: results and future therapeutic perspectives. *Ann Clin Biochem*, Sept 1993; 34(18):325-339.
11. HACHITANDA T., Tsunoyoshi M. Neuroblastoma with a distinct organoid pattern: a clinopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Hum Pathol*, Jan 1993; 25(1):67-72.

12. LEKKY T.J., Cowan E.P. Induction of HLA class I and II expression in human T-Lymphotropic virus type I-infected neuroblastoma cells. *J Virol*, March 1993;68(3):1854-1863.
13. STRACCAPANSA V., Dickman P.S. Extracellular matrix of small round cell tumors of childhood: an immunohistochemical study of 67 cases. *Pediatr Pathol*, Jan-Feb 1994; 14(1):111-125.
14. JENNINGS R.W., LaQuaglia M.P. Fetal neuroblastoma: prenatal diagnosis and natural history. *J Pediatr Surg*, Sept 1993; 28(9):1168-1174.
15. SHIKATA A., Sugimoto T. Increased expression of TRK proto-oncogene by gamma-interferon in human neuroblastoma cell lines. *Pediatr Hematol Oncol*, March-Apr 1993; 14(2):143-148.
16. SMYTH C.M., Helmer M.A. Fluor cytometric DNA analyses of frozen samples from children's solid tumors. *Pathology*, Oct 1993; 25(4):388-393.
17. PRITCHARD J., Barnes T. Stage and urinary catecholamines metabolite excretion in neuroblastoma. *Lancet* 1990; 8:514-515.
18. CRAFT A.W., Dale G. Screening for neuroblastoma. *Lancet* 1990; 11:108-109.
19. KANEKO Y., Kanda N. Current urinary mass screening for catecholamine metabolite at 6 months of age may be detecting on a small portion of high risk neuroblastoma. A chromosome and N-myc amplification study. *J Clin Oncol*, 1990; 8:2005-2013.
20. FRITZGIBBON M.C., Torney W.P. Paediatric reference ranges for urinary catecholamines/metabolites and their relevance in neuroblastoma diagnosis. *Ann Clin Biochem*, Jan 1993; 31(pt1):1-11.
21. SLOWIEJKO D.M., Levey A.I. Sequestration of muscarinic cholinergic receptors in permeabilized neuroblastoma cells *J Neuro-Chem*, May 1993;62(5):1795-1803.
22. TUCHMAN M.L., Lemieux B. Screening for neuroblastoma in infants: investigate or implement? *Pediatrics* 1990; 86: 791-793.
23. SIMONE J.V. The treatment of neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1990; 2:717-718.
24. EVANS A.E., D'Angio G.J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971; 27:374-378.