



PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON NEUROBLASTOMA
PROGNOSIS AND SURVIVAL IN PATIENTS WITH NEUROBLASTOMA

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5116613>

AUTORES: Karla Ariana Granda Velasco¹
Alina Alicia Solis Monserrate²
Kimberly Marlit Torres Paredes³
Mery Mishel Duarte Padilla⁴
José Ignacio Guzmán González⁵

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: karlagrandavelasco@hotmail.com

Fecha de recepción: 01 de marzo del 2021

Fecha de aceptación: 05 de abril del 2021

RESUMEN:

Los tumores malignos en edad pediátrica continúan siendo un problema de salud en la población infantil a nivel mundial. El neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más frecuente en el primer año de vida. Representa el 8% de los tumores sólidos de la infancia. Este tipo de tumor se diagnostica en el lactante como hallazgo incidental, en estos casos con una supervivencia de más del 90%, o debuta con metástasis, en estadios avanzados de la enfermedad, con muy poca supervivencia. El neuroblastoma, al igual que el resto de los tumores abdominales en la infancia, frecuentemente pasa desapercibido y el diagnóstico, así como el tratamiento, es tardío, con un pronóstico desfavorable para la mayoría de los pacientes. Se considera una verdadera urgencia relativa por el rápido crecimiento de este tumor y la producción de metástasis. A pesar del tratamiento multidisciplinario entre oncólogos, cirujanos, pediatras y radioterapeutas, así como de la aplicación de las modalidades de

¹Médica. Centro de salud Nuevo San Juan, <https://orcid.org/0000-0003-0371-6867> Email: karlagrandavelasco@hotmail.com

²Médica. Centro de salud Pueblo Nuevo, <https://orcid.org/0000-0002-1584-3049> Email: alinasolism@outlook.com

³Médica. Centro de salud Pueblo Viejo, <https://orcid.org/0000-0003-3940-2835> Email: kimberly-9-20@hotmail.com

⁴Médica. Centro de salud Nuevo San Juan, <https://orcid.org/0000-0001-5781-9293> Email: mishel_186@hotmail.es

⁵Médico. Hospital Básico El corazón, <https://orcid.org/0000-0002-4504-001X> Email: ignacioguzmang94@gmail.com

tratamientos actuales, la supervivencia es variable. Se trazó como objetivo caracterizar el Neuroblastoma según las tendencias médicas actuales, la supervivencia y pronóstico de esta enfermedad. Se realizó búsqueda y revisión bibliográfica en Scopus a través de Hinari y, adicionalmente, en Medline/Medline Plus a través de PubMed, con los descriptores Neuroblastoma, tumor abdominal, cirugía y oncología. Como resultado de la bibliografía consultada, se constató que un aspecto fundamental para obtener un pronóstico y sobrevida favorables en estos pacientes es el diagnóstico y tratamiento oportuno.

PALABRAS CLAVE: Neuroblastoma, lactante, tumor abdominal

ABSTRACT

Malignant tumors in pediatric age continue to be a health problem in children worldwide. Neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in the first year of life. It represents 8% of solid childhood tumors. This type of tumor is diagnosed in the infant as an incidental finding, in these cases with a survival of more than 90%, or it begins with metastasis, in advanced stages of the disease, with very little survival. Neuroblastoma, like the rest of the abdominal tumors in childhood, frequently goes unnoticed and the diagnosis, as well as the treatment, is delayed, with an unfavorable prognosis for the majority of patients. It is considered a true relative urgency due to the rapid growth of this tumor and the production of metastases. Despite multidisciplinary treatment among oncologists, surgeons, pediatricians, and radiation therapists, as well as the application of current treatment modalities, survival is variable. The objective of this work was to characterize Neuroblastoma according to current medical trends, survival and prognosis of this disease. A bibliographic search and review was carried out in Scopus through Hinari and, additionally, in Medline / Medline Plus through PubMed, with the descriptors Neuroblastoma, abdominal tumor, surgery and oncology. As a result of the bibliography consulted, it was found that a fundamental aspect to obtain a favorable prognosis and survival in these patients is timely diagnosis and treatment.

KEYWORDS: Neuroblastoma, infant, abdominal tumor

INTRODUCCIÓN

Las afecciones oncológicas en pediatría en los últimos años han ido en ascenso. En general, es difícil hacer el diagnóstico de los tumores en etapa temprana. Ello está determinado por síntomas y signos no específicos que dificultan, en la mayoría de los casos, pensar en esta posibilidad, pues solo conociendo su existencia se

puede sospechar y diagnosticar. Aproximadamente el 50% de todos los tumores de la infancia corresponde a tumores sólidos. El 20% se localiza en el abdomen. Los síntomas asociados al tumor varían en cada paciente en dependencia de la edad, el origen del tumor y la presencia de metástasis (Gloria, 2018, p.123).

El Neuroblastoma es el tumor sólido extracraneal más común en niños, tiene su origen en la cresta neural y puede surgir a nivel de las cadenas simpáticas o de la glándula adrenal. El 70 % ocurre en el abdomen, es uno de los tumores más frecuentes. Se diagnostica usualmente en menores de un año. Existen reportes de diagnósticos en el neonato y en pacientes antes de los 4 años de edad, con una edad media de 2 años.

El 65% se origina en la glándula suprarrenal. El segundo lugar de aparición en frecuencia es el órgano de Zuckerkandl en la pelvis, cerca de la bifurcación aórtica. Con respecto a las localizaciones extra-abdominales, la torácica y la cervical, son las más frecuentes después de la abdominal (Barrena, Rubio, et al, 2018, p.59).

Los síntomas van a depender de la localización y el tamaño tumoral. La presentación más típica es la de masa asintomática, aunque también puede asociarse a dolor o distensión abdominal. En los estadios 4S puede llegar a provocar distress respiratorio importante debido a las metástasis hepáticas, lo cual puede obligar a usar medidas de descompresión abdominal. También, estos casos particulares pueden debutar con nódulos subcutáneos de coloración azulada (Fernández, García, et al, 2016, p.124).

El 80% de los niños mayores y el 40% de los lactantes se diagnostican cuando el tumor está diseminado. El diagnóstico temprano puede estar relacionado con mejores pronósticos, terapias menos intensas, menos complicaciones de la enfermedad y tratamiento, así como mejor supervivencia (Verdecia y Santos, 2015, p.54).

DISEÑO METODOLÓGICO

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos diez años en Scopus a través de Hinari y, adicionalmente, en Medline/Medline Plus a través de PubMed, con los descriptores Neuroblastoma, lactante y tumor abdominal. Al triangular los resultados, se obtuvo un total de 67 referencias bibliográficas que incluían 9 revisiones sistemáticas, 3 ensayos clínicos controlados, 5 estudios experimentales y el resto eran estudios observacionales y presentaciones de casos clínicos. Se creó una base de datos que permitió el acceso y la acotación de las referencias actuales.

DESARROLLO

El neuroblastoma es un tumor de crecimiento muy rápido, se disemina por vía hematogena y linfática. Aproximadamente el 70% de los

pacientes con neuroblastoma presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico. Al sospechar Neuroblastoma, es fundamental un adecuado examen físico general del paciente y examen neurológico por el riesgo de debutar con una franca compresión medular. En el examen físico de estos niños se evidencia pacientes irritables, muchas veces con clínica de enfermedad metastásica como son las equimosis periorbitarias (ojos de Oso Panda) y proptosis por infiltración de hueso orbitario (Tsubota, Kadomatsu, 2018, p.212).

Otras veces están ausentes los signos antes descritos y se trata de un paciente pequeño con estado general conservado y, como únicos signos presentes, distensión abdominal y masa abdominal palpable de gran volumen. Ocasionalmente, el paciente puede presentar taquicardia, hipertensión arterial y diarreas, debido a que este tumor es secretor de catecolaminas. Además, pueden aparecer síndromes paraneoplásicos como es el opsoclono mioclonos, que ocurre en 2-3% de los pacientes con neuroblastoma (Mehdiabadi, Arab, et al, 2013, p. 2540).

Entre los principales exámenes útiles para el diagnóstico de neuroblastoma se debe realizar:

- Biometría Hemática: Puede mostrar anemia.
- Eritrosedimentación: Acelerada, generalmente en 3 cifras.
- Coagulograma completo: Permite detectar alteraciones relacionadas con afectación hepática por metástasis. El tiempo de sangramiento y protrombina pueden salir alterados, por debajo de los parámetros establecidos.
- Pruebas de función hepática TGP Y TGO: Alteradas
- LDH: Elevada, por encima de 400 unidades, y sus isoenzimas alteradas.
- Proteínas totales: Bajas, hipoalbuminemia según el grado de desnutrición con que llegue el niño. GGT: Puede estar aumentada.
- Bilirrubina: Directa, indirecta y total pueden estar alteradas por colestasis intrahepática debido a metástasis y/o afectación de los conductos biliares.
- Fosfatasa alcalina: Elevada, en los casos con daño hepático.
- Pruebas de función renal: Urea, creatinina, ácido úrico pueden estar elevados.
- Medulograma, lámina periférica y biopsia de médula ósea: Pueden demostrar diversas alteraciones de los tres sistemas medulares e incluso células ajenas al parénquima en caso de metástasis.
- Biopsias diagnósticas: Desde la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF), biopsia por Tru cut, biopsia vía laparoscópica, biopsia abierta excrética en caso que lo requiera, hasta la biopsia ganglionar o de algún nódulo subcutáneo en el caso de que existieran. La biopsia de médula ósea está indicada en aquellos casos de pacientes en los que existe sospecha de

metástasis y esta permite el estadiamiento de la enfermedad. El diagnóstico histológico se basa en los hallazgos histopatológicos que muestra el análisis del tejido tumoral obtenido, en ocasiones es necesario realizar exámenes de inmunohistoquímica (Pastor, Mousa, 2019, p.40).

Es característico del Neuroblastoma, la presencia de células redondas azules, constituido por neuroblastos, usualmente con zonas de hemorragia, necrosis y calcificación. Este es el patrón característico de las formas poco diferenciadas de este tipo de tumor, pero en realidad hay un rango amplio de variación entre dichas formas y las variedades completamente maduras que llamamos ganglioneuromas. En este caso, se trata de masas blanquecinogrisáceas, formadas por cuerpos neuronales maduros incluidos en un estroma neurofibrilar y conectivo denso. La mezcla de componentes de ambos extremos del espectro constituye la variedad que llamamos ganglioneuroblastoma, en la que se pone de manifiesto la capacidad de diferenciación desde la forma inmadura hasta la madura, cada una de las formas histológicas del tumor con su pronóstico (Bansal, Totadri, et al, 2017, p. 448).

Cao, Jin y colaboradores (2017), en su estudio, hacen referencia a que “Existen genes implicados en el desarrollo del neuroblastoma, tales como, la pérdida de la heterozigocidad del 11q, y afectación del brazo largo del cromosoma 17(17q), expresión CD 44” (p.18445).

Según Desandes, Faure y colaboradores para definir el pronóstico de neuroblastoma, hay que tener en cuenta los siguientes factores:

- Histología desfavorable: Los tumores con estroma pobre y células muy indiferenciadas tienen peor pronóstico que los ricos en estroma y con células ya diferenciadas.
- Amplificación del N-myc. La presencia de más de una copia del oncogén N-myc localizado en el brazo largo del cromosoma 2 determina el comportamiento agresivo del tumor y se asocia significativamente con mal pronóstico.
- Ploidía: Mejor pronóstico cuando es hiperdiploide y peor cuando es euploide.
- Otras alteraciones citogenéticas. Existen numerosas alteraciones en el número de cromosomas. La delección del cromosoma 1p se observa en un 30-50% de los neuroblastomas y es constante en aquellos que tienen amplificación del N-myc y en los tumores diploides. La ganancia del cromosoma 17q es la más frecuente en el neuroblastoma, se trata de un gen inhibidor de la apoptosis celular, y su expresión se correlaciona de forma negativa con el pronóstico de la enfermedad, así como con tumores N-myc positivo y delecciones del 1p; por tanto, se suele relacionar con peor pronóstico.

- Ferritina y láctico-deshidrogenasa (LDH). Aunque no son específicos, estos marcadores del neuroblastoma están aumentados en el suero en la enfermedad avanzada y se han correlacionado habitualmente con peor pronóstico, aunque se descarta en principio su valor aislado.
- Enolasa neuroespecífica está aumentada en los tumores extensos, aunque es inespecífica.
- Factores ligados a receptores de tirosín-kinasa (Trk-A, Trk-B y Trk-C). El aumento de Trk-A ha sido asociado con neuroblastoma de buen pronóstico, mientras que la expresión de Trk-B con un mal pronóstico (p.101697).

En estudios realizados por Meena y Gupta (2019), se describe la importancia de los estudios de imágenes para el diagnóstico de neuroblastoma, entre ellos, relacionamos los más importantes:

-Radiografía de tórax AP y L: Para buscar metástasis en pleura o pulmón o ambas, toma de ganglios mediastinales, lesiones óseas (osteolisis) en huesos del tórax, derrame pleural o pericárdico.

-Radiografía simple de abdomen AP y L: puede verse la radiopacidad: calcificaciones, rechazo de asa intestinales hacia el lado contrario.

- Ecografía de abdomen: Este estudio permite ver su origen, sus diámetros, su relación con otros órganos, presencia de infiltración o compresión de grandes vasos, ganglios intraabdominales aumentados de tamaño, presencia de ascitis o metástasis intraabdominales. Además de esto, permite realizar la biopsia por aspiración con aguja fina (BAAF) y obtener la muestra de la lesión.

-Survey óseo: En este estudio se descarta la presencia de Lesiones óseas metastásicas.

-Tomografía Axial Computarizada (TAC): Este estudio de imágenes permite evaluar pre operatoriamente el tamaño y extensión del tumor, su relación con los grandes vasos, la existencia de trombos intratumorales en la vena cava, presencia de metástasis no diagnosticadas con los medios antes mencionados. Además, ofrece una visión más precisa para planificar la cirugía.

-Resonancia Magnética Nuclear (RMN): Es de vital importancia en aquellos casos específicos, ante la sospecha de lesiones intramedulares o del raquis causada por el tumor.

-Gammagrafía ósea: Es un estudio opcional que se realiza en determinados pacientes, según criterio médico.

-Metáodo Benzil Guanidina: Se emplea en casos específicos ya que es diagnóstico y terapéutico en el tratamiento de las metástasis distantes causadas por el neuroblastoma (p.404).

En cuanto al estadiamiento del neuroblastoma existen criterios descritos en la literatura consultada que los divide en:

Estadio I: masas localizadas a un lado de la línea media

Estadio II: extensión regional a un solo lado de la línea media

Estadio III: tumor bilateral o extensión más allá de la línea media

Estadio IV: enfermedad metastásica. De este último grupo se separó el estadio IVs

Existe otro sistema de estadiaje internacional de neuroblastoma (INSS) que tiene en cuenta la resecabilidad del tumor el cual lo dividen en:

Estadio I: Cuando la enfermedad es localizada y completamente resecable.

Estadio II: Tumores extendidos localmente, pero resecables (con dos formas, a y b, según el grado de afectación linfática).

Estadio III: Tumores bilaterales o que se encuentran en la línea media e irresecables.

Estadio IV sería un tumor metastático diferente del estadio IVs (Twist, Naranjo, et al, 2019, p.117).

Uno de los más recientes sistemas de estadiaje de neuroblastoma en grupos de riesgo (INRGSS o International Neuroblastoma Risk Group Staging System) analiza los factores pronósticos, siendo los más importantes a tener en cuenta el estadiaje INSS, la edad, la histología y diferenciación del tumor, la amplificación del N-myc, el cromosoma 11q y la ploidía.

La ventaja de este sistema de estadiaje está en que el paciente se incluye en un determinado grupo de riesgo. Esta clasificación de los pacientes con neuroblastoma ha demostrado tener gran utilidad ya que permite planificar el mejor tratamiento y evita terapias innecesarias para el niño. Además, se puede realizar una división en función de los resultados de supervivencia libre de enfermedad en pacientes de riesgo muy bajo, mayor a 85% a 5 años, bajo riesgo entre el 75-85% de supervivencia libre de enfermedad en 5 años y riesgo intermedio entre el 50-75% de supervivencia libre de enfermedad (Buechner y Einvik, 2012, p.1246).

El tratamiento de neuroblastoma se realiza por parte de equipos multidisciplinarios, entre oncólogos, cirujanos, pediatras y radioterapeutas, para evaluar a cada paciente integralmente y personalizar el tratamiento. Cuenta con tres armas terapéuticas básicas: la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia que se emplean según el estadio de la enfermedad, así como con un arsenal de nuevas terapéuticas que ya aportan resultados alentadores en el tratamiento actual de neuroblastoma.

Específicamente el ganglioneuroma se cura con la extirpación quirúrgica y el neuroblastoma localizado puede curar también sin quimioterapia, los tumores irresecables inicialmente, tanto si son localizados como si tienen enfermedad metastásica, requieren quimioterapia energética y a veces radioterapia y trasplante de médula ósea, seguido de cirugía (George, Parmar, et al, 2020, p. 78).

Existen otras terapéuticas que han demostrado ser eficaces en el tratamiento actual de neuroblastoma. La radioterapia dirigida con ¹³¹I-MIBG es una opción eficaz sobre la que hay resultados; también las moléculas pequeñas inhibitoras para las terapias dirigidas y otro pilar fundamental es la inmunoterapia, tanto los anticuerpos monoclonales, como las terapias con linfocitos NK dirigidos (MacFarland, Bagatell, 2019, p.16).

CONCLUSIONES

El neuroblastoma, como la mayoría de los tumores abdominales, a pesar de las posibilidades diagnósticas y terapéuticas actuales, se diagnostica generalmente de forma tardía y ya diseminado. El reto actual está en reducir el tiempo de tratamiento e incrementar la supervivencia para así lograr un pronóstico favorable en estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Bansal, D., Totadri, S., Chinnaswamy, G., Agarwala, S., Vora, T., Arora, B., Prasad, M., Kapoor, G., Radhakrishnan, V., Laskar, S., Kaur, T., Rath, G. K., & Bakhshi, S. (2017). Management of Neuroblastoma: ICMR *Consensus Document*. *Indian journal of pediatrics*, 84(6), 446-455. <https://doi.org/10.1007/s12098-017-2298-0>
- Barrena Delfa, S., Rubio, Aparicio, P., Martínez, Martínez, L. (2018). Neuroblastoma. Hospital Universitario La Paz. Madrid. *Cir. Pediatr.* 31: 57-65.

- Buechner, J., & Einvik, C. (2012). N-myc and noncoding RNAs in neuroblastoma. *Molecular cancer research: MCR*, 10(10), 1243–1253. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-12-0244>
- Cao, Y., Jin, Y., Yu, J., Wang, J., Yan, J., & Zhao, Q. (2017). Research progress of neuroblastoma related gene variations. *Oncotarget*, 8(11), 18444–18455. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14408>
- Desandes, E., Faure, L., Guissou, S., Goujon, S., Berger, C., Minard-Colin, V., Petit, A., Schleiermacher, G., Poulalhon, C., Lacour, B., & Clavel, J. (2020). Infant cancers in France: Incidence and survival (2000–2014). *Cancer epidemiology*, 65, 101697. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2020.101697>
- Fernández, J., García, D. et al. (2016) Masas abdominales en la infancia. *Santander. VOL PEDIATR* (41), 122–130.
- George, S. L., Parmar, V., Lorenzi, F., Marshall, L. V., Jamin, Y., Poon, E., Angelini, P., & Chesler, L. (2020). Novel therapeutic strategies targeting telomere maintenance mechanisms in high-risk neuroblastoma. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 39(1), 78. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01582-2>
- Gloria. G. Tumores sólidos en niños. (2018) *REV. MED. CLIN. CONDES*. 21(1), 120 – 129
- MacFarland, S., & Bagatell, R. (2019). Advances in neuroblastoma therapy. *Current opinion in pediatrics*, 31(1), 14–20. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000711>
- Meena, J. P., & Gupta, A. K. (2019). Neuroblastoma in a Developing Country: Miles to Go. *Indian journal of pediatrics*, 86(5), 403–405. <https://doi.org/10.1007/s12098-019-02930-7>
- Mehdiabadi, G. B., Arab, E., Rafsanjani, K. A., Ansari, S., & Moinzadeh, A. M. (2013). Neuroblastoma in Iran: an experience of 32 years at a referral childrens hospital. *Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP*, 14(5), 2739–2742. <https://doi.org/10.7314/apjcp.2013.14.5.2739>
- Newman, E. A., Abdessalam, S., Aldrink, J. H., Austin, M., Heaton, T. E., Bruny, J., Ehrlich, P., Dasgupta, R., Baertschiger, R. M., Lautz, T. B., Rhee, D. S., Langham, M. R., Jr, Malek, M. M.,

- Meyers, R. L., Nathan, J. D., Weil, B. R., Polites, S., Madonna, M. B., & APSA Cancer committee (2019). Update on neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*, 54(3), 383-389. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.09.004>
- Pastor, E. R., & Mousa, S. A. (2019). Current management of neuroblastoma and future direction. *Critical reviews in oncology/hematology*, 138, 38-43. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2019.03.013>
- Twist, C. J., Naranjo, A., Schmidt, M. L., Tenney, S. C., Cohn, S. L., Meany, H. J., Mattei, P., Adkins, E. S., Shimada, H., London, W. B., Park, J. R., Matthay, K. K., & Maris, J. M. (2019). Defining Risk Factors for Chemotherapeutic Intervention in Infants with Stage 4S Neuroblastoma: A Report from Children's Oncology Group Study ANBL0531. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 37(2), 115-124. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00419>
- Verdecia, C., Santos, M.E. (2015). Principales tumores abdominales en el niño. *Consenso Nacional de Oncopediatría*. La Habana, Cuba. 2(1), 54.