

Tumores sólidos congénitos. Revisión de 13 años*

A. Albert, O. Cruz¹, A. Montaner, A. Vela², J. Badosa³, M. Castañón, L. Morales

Servicio de Cirugía Pediátrica. ¹Unidad de Oncología. ²Ecografía Prenatal. ³Servicio de Radiodiagnóstico. Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Déu-H. Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona.

RESUMEN: Sólo el 0,5% al 2% de los tumores en edad pediátrica son diagnosticados durante el primer mes de vida. Tienen el interés de diferir en incidencia relativa, historia natural y respuesta al tratamiento respecto a sus homólogos en niños mayores.

Objetivo. Revisar la experiencia de nuestro centro en tumores congénitos en los últimos 13 años.

Pacientes y métodos. Se han revisado las historias de todos los neonatos diagnosticados de tumor sólido antes de los 31 días de edad, recogiendo: edad al diagnóstico, tipo de tumor, clínica, localización, histología, metástasis, tipo de tratamientos, estado actual y secuelas.

Resultados. Se han recogido 27 neonatos con tumores sólidos. En 13 (48%) se hizo el diagnóstico prenatal de masa. Otros 9 se diagnosticaron en la exploración neonatal. El diagnóstico más frecuente fue neuroblastoma (9 casos, 33%), de los que 3 eran estadio I, 4 eran estadio IV-S y 2 estadio III. Hubo 8 teratomas (3 sacrocoxígeos, 1 retroperitoneal, 1 en SNC, 1 orbitario y 2 oronasales), 2 tumores hepáticos, 2 tumores del SNC, 2 nevus gigantes complicados, 1 tumor de Wilms, 1 fibrosarcoma infantil, 1 tumor miofibroblástico y 1 hemangioma suprarrenal. El tratamiento fue sólo quirúrgico en 17 casos (68%) y cirugía + quimioterapia en 8 (32%). En dos pacientes se practicó embolización previa a la cirugía. Han fallecido 3 pacientes (11%): uno de los tumores hepáticos en la intervención, un teratoma de la boca por asfixia al nacer, y un craneofaringioma. De los 14 tumores inicialmente no malignos, 2 son localmente agresivos, otro era un teratoma inmaduro, un nevus gigante con hamartoma tuvo melanoma in situ, otro nevus gigante con hidrocefalia tiene melanosis meníngea, y un teratoma presacro presentó un tumor del seno endodérmico.

Conclusiones. El diagnóstico de tumor congénito se realiza más precozmente gracias al screening ecográfico prenatal. La historia natural de los tumores congénitos es más benigna que a otras edades, excepto en los tumores del SNC y las masas muy grandes u obstructivas. El patrón histológico no es determinante del pronóstico. El tratamiento de elección es la resección quirúrgica compleja, ya que la mayoría de los pacientes no necesitarán quimioterapia.

PALABRAS CLAVE: Tumores neonatales; Recién nacido; Feto.

Correspondencia: Asteria Albert, Servicio de Cirugía, Hospital Sant Joan de Déu, Pº Sant Joan de Déu, 2. 08950 Esplugues de Llobregat Barcelona.

*Trabajo presentado en el XLII Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica. Valencia, 28 al 31 de mayo de 2003.

Recibido: Mayo 2003

Aceptado: Julio 2003

CONGENITAL SOLID TUMORS. A THIRTEEN-YEAR REVIEW

ABSTRACT: Tumors diagnosed during the first month of life are infrequent: 0.5 to 2% of all childhood neoplasms. This is an interesting group of tumors because their type, relative incidence, natural history and response to treatment differ from those seen in older children.

Aim. To contribute the experience of our institution in congenital tumors the last 13 years.

Material and methods. The records of all neonates (< 31 days old) diagnosed with solid tumors since January 1990 to December 2002 have been retrospectively reviewed.

Results. Twenty-seven neonates have been diagnosed with tumors in the last 13 years. Thirteen patients (48%) were prenatally diagnosed. Nine babies were diagnosed at the initial neonatal exam (40% of those diagnosed after birth). Neuroblastoma was the commonest tumor (10 cases, 37%), of which 4 were stage I, 4 stage IV-S and 2 stage III. There were 8 teratomas (3 sacrocoxigeal, 1 retroperitoneal, 1 in the CNS, 1 orbitary and two oronasal), two hepatic tumors (1 hepatoblastoma, 1 hemangioendothelioma, two CNS tumors, two giant nevus (one on a hamartoma), and one each Wilms tumor, infantile fibrosarcoma and myofibroblastic tumor. Treatment was surgical resection alone in 17 cases (68%) and surgery + chemotherapy in 8 (32%) (5 neuroblastomas, one CNS tumor, one Wilms tumor and one presacral teratoma who developed a yolk sac tumor); 3 patients died (11%): one at surgery, one of tumoural airway obstruction at birth and one with craniopharyngioma. Among the 14 tumors that were initially not malignant, two can be locally aggressive, one was an immature teratoma, the giant nevus with hamartoma developed in situ melanoma, the other nevus had meningeal melanosis with hydrocephalus, and one mature presacral teratoma developed a yolk sac tumor.

Conclusions. Diagnosis of congenital tumors is performed earlier in recent years due to the wide use of prenatal ultrasound. Their natural history is more benign than in other age groups, except for CNS tumors and very large or obstructing tumors. The histological pattern is not determinant of the outcome. Complete surgical excision is the treatment of choice, most cases not need adjuvant chemotherapy. We ought to pass this message on to our colleagues in prenatal diagnosis, so parents get reliable information.

KEY WORDS: Neonatal tumors; Newborn; Fetus.

INTRODUCCIÓN

Los tumores pediátricos se diferencian de los de los adultos en el tipo histológico y en su incidencia relativa. En el niño predominan los sarcomas, los tumores embrionarios y los blastomas. La etiopatogenia de estos tumores debe ser forzosamente diferente de la que se encuentra en edades posteriores, ya que el factor ambiental ha tenido poco tiempo de actuar y, por tanto, el factor genético es más relevante. Los tumores congénitos también se diferencian en tipo, incidencia y evolución, de los tumores del mismo nombre en niños mayores: en general son menos agresivos (ej.: neuroblastoma, tumores renales, fibrosarcoma infantil, etc.). Este comportamiento especial se puede relacionar con los hallazgos genéticos y de biología molecular y con los limitados factores ambientales maternos y paternos, más fáciles de controlar que en edades posteriores⁽¹⁾. Son modelos ideales para el estudio de la tumorigénesis y de las relaciones entre malformación y tumor. Todo ello añade interés a la revisión de los tumores congénitos, que es el motivo del presente estudio. Cuanto mejor sea su caracterización clínica, mejor podremos relacionar su curso con las aportaciones de los estudios genéticos y de biología del tumor y adecuar los tratamientos, como sucede ya con el neuroblastoma.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisamos las historias de los pacientes que presentaron tumores sólidos durante el período fetal y neonatal (antes de los 30 días de vida). El estudio comprende todos los casos diagnosticados entre enero de 1990 y diciembre de 2002 atendidos en nuestro centro. Se han recogido los siguientes datos: momento del diagnóstico (prenatal o neonatal, edad al diagnóstico), tipo de tumor (clínica, histología, localización, metástasis), tipo de tratamiento administrado (cirugía y resección total, parcial o sólo biopsia, quimioterapia, otros tratamientos; complicaciones del tratamiento), evolución (respuesta al tratamiento, recaídas, exitus) y secuelas.

RESULTADOS

En los últimos 13 años se han diagnosticado 27 tumores en menores de 1 mes (Tabla I). El diagnóstico fue prenatal en 13 (48%), ya por la identificación del tipo de tumor (teratoma sacroxigeo) o por la sospecha al hallar una masa sólida o quística (nódulos hepáticos, masa suprarrenal, tumoración intracraneal, masa de partes blandas, tumoración orofaríngea). En 9 neonatos (33%) el diagnóstico se hizo en la exploración neonatal y en 5 posteriormente (19%). La presentación clínica más frecuente en los niños sin diagnóstico prenatal fue la presencia de una masa abdominal, cervical, craneofa-

Tabla I Diagnóstico histológico

| | | |
|--------------------------------------|---|---|
| Neuroblastomas | | 9 |
| Estadio I | 3 | |
| Estadio III | 2 | |
| Estadio IV-S | 4 | |
| Teratomas | | 8 |
| Sacroxigeos | 3 | |
| Oronasales | 2 | |
| Retroperitoneal | 1 | |
| Intracraneal | 1 | |
| Orbitario | 1 | |
| Tumores de partes blandas | | 3 |
| Fibrosarcoma infantil laterocervical | 1 | |
| Tumor miofibroblástico | 1 | |
| Hemangioma suprarrenal | 1 | |
| Hepáticos | | 2 |
| Hepatoblastoma | 1 | |
| Hemangioendotelioma | 1 | |
| SND | | 2 |
| Craneofaringioma | 1 | |
| Meningioma | 1 | |
| Cutáneos | | 2 |
| Nevus gigante sobre un hamartoma | 1 | |
| Nevus, melanosis e hidrocefalia | 1 | |
| T. Wilms | | 1 |

cial o megacefalia. Dos pacientes (neuroblastoma y T. Wilms) se estudiaron por vómitos. Un neuroblastoma se descubrió en el estudio de una parálisis flácida congénita de miembros inferiores. Los diagnósticos histológicos de los 27 pacientes se detallan en la tabla I. Sólo los cuatro casos de neuroblastoma estadio IV-S presentaban metástasis.

El tratamiento fue la exéresis quirúrgica en todos los casos, a excepción de un paciente que falleció al nacer. En dos casos se hizo una biopsia antes del abordaje quirúrgico (teratoma intracraneal y tumor miofibroblástico). En dos casos se practicó embolización previa a la cirugía para disminuir el sangrado (hemangioendotelioma hepático y tumor miofibroblástico). Ocho pacientes recibieron quimioterapia después de la cirugía: 2 neuroblastomas estadio III, 3 neuroblastomas estadio IV-S, un T. Wilms, un craneofaringioma y un teratoma sacroxigeo por desarrollar un tumor del seno endodérmico a los 18 meses.

Por sus características histológicas, 13 de los tumores eran malignos en el momento del diagnóstico (48%). De los 14 restantes, 7 han precisado de seguimiento atento por la posibilidad de recidiva local o malignización (Tabla II). Han fallecido tres pacientes: un teratoma orofaríngeo por asfixia neonatal, un hepatoblastoma en la intervención quirúrgica y un craneofaringioma por evolución de su enfermedad. En 8 de los 24 supervivientes persiste algún tipo de secuela (Tabla III).

Tabla II Comportamiento incierto de algunos tumores histológicamente benignos

| <i>Tumor</i> | <i>Comportamiento</i> |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------|
| Tumor miofibroblástico | Recidiva local, reintervención |
| Fibrosarcoma infantil | Seguimiento, libre de recidiva |
| Teratoma inmaduro | Seguimiento, libre de recidiva |
| Nevus gigantes complejos | Áreas de melanoma <i>in situ</i> , melanosis meníngea |
| Teratoma suprarrenal y hemangiomas cutánea | Descartar hemangiomas SNC |

DISCUSIÓN

Los tumores congénitos son poco frecuentes. Es difícil definir su incidencia exacta porque las diferentes series siguen criterios distintos: algunas se basan en los datos de los patólogos, otras consideran congénitos los tumores diagnosticados antes de los 6 meses. Se calcula que de 0,5% a 2% de los tumores pediátricos son congénitos⁽²⁻⁵⁾. En nuestro caso, en el mismo período de tiempo del estudio se han tratado en total 460 tumores sólidos pediátricos, es decir, el 5,8% se han presentado antes del primer mes de vida. La generalización de la ecografía prenatal está adelantando el diagnóstico, como sucede en esta serie, con casi la mitad de diagnósticos prenatales. Es posible que la ecografía prenatal haya detectado precozmente tumores cuyo diagnóstico se hubiese hecho después del período neonatal. También existe la posibilidad de que estemos diagnosticando prenatalmente y tratando tumores que, dejados a su evolución, nunca dieran clínica o regresasen espontáneamente, como es el caso del neuroblastoma⁽⁶⁾. Otra explicación de esta tasa tan elevada es que en nuestros casos están incluidos los tumores benignos o de bajo grado. Nos ha parecido interesante incluir todos los tipos de tumores sólidos, ya que el problema diagnóstico inicial es común, y el dilema terapéutico difiere respecto a otras edades, a similar grado de malignidad⁽⁷⁾. Se considera que la mitad de los tumores congénitos tienen criterios de malignidad^(2, 4-5).

Muchos tumores benignos son hamartomas, pero a menudo patólogos y cirujanos los incluimos junto con los malignos en las revisiones porque sospechamos las complejas relaciones entre teratogénesis y oncogénesis; desvelarlas aportará información extraordinaria sobre la génesis del cáncer.

La incidencia relativa de los diferentes tipos de tumores y el patrón de localización anatómica en el neonato difiere de la observada a otras edades, incluso en niños^(2, 7-8). En nuestra serie los diagnósticos más frecuentes han sido el neuroblastoma y el teratoma, tal como se señala en la literatura, donde predominan, por este orden teratomas, neuroblastomas y sarcomas, seguidos por los tumores cerebrales⁽⁷⁻⁸⁾. Esta diferente epidemiología sugiere también un mecanismo distinto en su patogénesis. La etiología del cáncer es aún desconocida, pero de forma simplificada sabemos que es una enfermedad del genoma en la que se lesionan o eliminan los genes implicados en los procesos celulares básicos (división celular, diferenciación, traducción de señales). Esta lesión se produce por una interrelación entre agentes ambientales y constitucionales. En los niños existen menos evidencias sobre el factor ambiental (salvo las radiaciones ionizantes y posiblemente los virus), y por otra parte los estudios genéticos han sido mucho más clarificadores. Esto ha dirigido las investigaciones en la etiología del cáncer pediátrico a los eventos que ocurren durante el embarazo, o incluso antes de la concepción. A favor de los aspectos genéticos está el hecho de que el pico de incidencia de los tumores embrionarios típicos infantiles (T. de Wilms, rhabdomyosarcoma, neuroblastoma) se da en las edades más precoces. El paradigma de cáncer infantil atribuido a mutación germinal es el retinoblastoma. Se conoce que la presencia de la mutación germinal en el gen Rb crea un desequilibrio genómico que precipita el desarrollo de la segunda mutación en el alelo restante y, por tanto, la aparición del retinoblastoma. También los síndromes como la neurofibromatosis, y su predisposición al desarrollo de tumores neurogénicos ilustran la potencia de los elementos genéticos en el cáncer infantil^(1, 9). Además, con el desarrollo de la biología molecular se están desvelando los mecanismos embrionarios normales de migración, diferenciación y apoptosis, y por tanto, los conocimientos nos acer-

Tabla III Secuelas permanentes

| <i>Diagnóstico</i> | <i>Secuelas</i> |
|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Fibrosarcoma infantil cervical | Sd. Homer. Hipotrofia muscular |
| Tumor miofibroblástico inflamatorio | Afectación funcional riñón izq. postembolización tumor |
| Meningioma occipital | Pseudomeningocele |
| Teratoma intracraneal | Retraso grave post-ventriculitis. Portador de derivación |
| Neuroblastoma estadio III intrarraquídeo | Paraplejía. Luxación cadera |
| Teratoma órbita | Enucleación |
| Nevus gigante + hamartoma | Cicatrices de las plastias |
| Nevus gigante + melanosis meníngea | Derivación ventrículo-peritoneal. Sd. cerebeloso. Cicatrices |

can a los eventos que resultan en la aparición de los tumores congénitos y de las neoplasias en general. Aún con estas consideraciones, es curioso que el cáncer en el neonato sea relativamente más raro que en otras edades, teniendo en cuenta la rápida división celular.

El pronóstico de los tumores congénitos es distinto que el de los mismos tumores a otras edades: en general, los tumores de patrón histológico maligno tienen un comportamiento biológico menos agresivo que sus congéneres histológicos en el niño más mayor o adolescentes^(2, 6, 9). El neuroblastoma es el ejemplo más llamativo, pero otros, como los sarcomas de partes blandas, parecen seguir esta pauta^(10, 11). Conocer este comportamiento natural permite reducir la agresividad de los tratamientos en el neonato. La quimioterapia coadyuvante no es necesaria más que en casos seleccionados -fueron 8 en nuestra serie, pero probablemente con los criterios actuales hubiesen sido menos-⁽¹⁰⁾. El papel de la cirugía es entonces fundamental, porque la gran mayoría de los pacientes de esta edad no necesitarán más tratamiento que la exéresis completa de su tumor para ser curados. Es indudable que el diagnóstico y tratamiento de las neoplasias en el lactante y recién nacido supone un tremendo reto. Por una parte, es una edad sumamente vulnerable a las complicaciones agudas derivadas de cualquier tipo de tratamiento, y también a las complicaciones a largo plazo. Esto hace más importante aún seleccionar el tratamiento adecuado, sin comprometer la supervivencia⁽⁸⁾.

En nuestra serie fallecieron tres pacientes, uno de ellos con un tumor benigno orofaríngeo de gran volumen que deformaba la epiglotis hipoplásica; otro, un tumor hepático que hoy habríamos embolizado antes de la cirugía; sólo un paciente con un tumor maligno del SNC falleció por la evolución de su enfermedad, lo que corrobora la mortalidad llamativamente baja de los tumores congénitos^(1, 9). Sin embargo, la morbilidad no es despreciable y en nuestros casos ha sido mayores entre los tumores histológicamente benignos o de escasa agresividad, tal como muestran las tablas II y III. Por tanto, se puede afirmar que en los tumores congénitos el patrón histológico (maligno/benigno) no es determinante del pronóstico como lo es en edades posteriores.

Existen otros criterios que empeoran el pronóstico, como la localización en el SNC o el tamaño grande, inextirpable o que obstruye o compromete estructuras vitales. La discrepancia entre las características histológicas de malignidad y la evolución clínica es una particularidad de muchos tumores congénitos⁽¹⁰⁻¹²⁾. Algunos, como el neuroblastoma, pueden regresar espontáneamente. Otros claramente benignos pueden amenazar la vida por su tamaño y localización, como el hemangioendotelioma hepático, que es un hamartoma mesenquimal. Otros, inicialmente benignos, pueden sufrir una

transformación maligna, como el teratoma sacrocoxígeo. Hay también un grupo intermedio que tiene algunas características de tumor maligno -crecimiento infiltrante y agresividad local- pero no metastatiza; un ejemplo son los fibromas o las fibromatosis, que a menudo no se pueden distinguir de los fibrosarcomas⁽¹¹⁾.

En resumen, los tumores neonatales son poco frecuentes, pero su incidencia ha aumentado por el uso extensivo de la ecografía prenatal. La etiología, como sucede en otras neoplasias infantiles, no está aclarada, pero probablemente esté imbricada en el proceso de embriogénesis (por su asociación con otras malformaciones) y de alteraciones moleculares que interfieren con la normal diferenciación celular. Existe un reparto de incidencia diferente al niño mayor. El comportamiento biológico varía respecto a otras edades, en general con mejor pronóstico. Sin embargo, los benignos parecen dejar un alto índice de secuelas. Estos hechos deberemos tenerlos presentes cuando informemos a las familias, sobre todo en los cada vez más frecuentes casos de diagnóstico prenatal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pakakasama S, Tomlinson S. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. *Pediatr Clin Nor Am* 2002;**49**:1393-1413.
2. Xue H, Horwitz JR, Smith MB y cols. Malignant solid tumors in neonates: a 40 years review. *J Pediatr Surg* 1995;**30**:543-545.
3. Borch K, Jacobsen T, Olsen JH y cols. Neonatal cancer in Denmark. *Pediatr Hematal Oncol* 1992;**9**:209-216.
4. Campbell AN, Chan HS, O'Brien A y cols. Malignant tumors in the neonate. *Arch Dis Child* 1987;**62**:19-23.
5. Crom DB, Williams JA, Green AA y cols. Malignancy in the neonate. *Med Pediatr Oncol* 1989;**17**:101-104.
6. Tsuchida Y, Ikeda H, Iehara T, Toyoda Y, Kawa K, Fukuzawa M. Neonatal neuroblastoma: incidence and clinical outcome. *Med Pediatr Oncol* 2003;**40**:391-393.
7. Moore SW. Genetic and clinical associations of neonatal tumors. En: Prem Pur (ed). *Neonatal Tumors*. London: Springer, 1996; pp. 11-22.
8. Reaman GH, Bleyer A. Infants and adolescents with cancer: special considerations. En: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles of Pediatric Oncology*. 4ª ed. Philadelphia: Lippincott, 2002; pp. 409-427.
9. Parkes SE, Muir KR, Southern L y cols. Neonatal tumors. *Med Pediatr Oncol* 1994;**22**:309-317.
10. Brodeur GM. Neuroblastoma: Biological insights into: a clinical enigma. *Nature Reviews* 2003;**3**:203-215.
11. Frey P. Soft-tissue sarcoma. En: Prem Puri (ed). *Neonatal tumors*. London: Springer, 1996; pp. 67-75.
12. Ferris J, Ferrandiz F, Monteagudo E y cols. Tumores malignos en el período neonatal. *Rev Esp Pediatr* 1988;**44**:343-348.