

CONFERENCIA PERSPECTIVAS ACTUALES DE LOS TUMORES PEDIÁTRICOS.

Los tumores propiamente pediátricos, o embrionarios, llamados Tumores de Células Redondas Azules y Pequeñas (TCRP), forman un grupo de tumores, que en algún momento de su desarrollo, muestran una proliferación celular de morfología uniforme, con diferenciación escasa y/o nula, y de localización variable. La casuística de los últimos 20 años del Hospital Niño Jesús, es de 126 Neuroblastomas; 75 T. de la familia Ewing; 59 Nefroblastomas; 48 Rabdomiosarcomas y 13 Hepatoblastomas. Esta frecuencia coincide con las distintas referencias en la literatura. Es importante en éstos tumores, tener en cuenta una serie de "marcadores tumorales" diagnósticos y/o pronósticos, como la edad, localización, productos biológicos, estadio, histología, expresión inmunohistoquímica, citogenética y biología molecular. Nuestro objetivo, es analizar cada uno de ellos, refiriéndonos al manejo diario, y valorando los marcadores con significado valor diagnóstico y/o pronóstico a tener en cuenta, para su evolución y tratamiento, hoy en día, y que han sido tomados en cuenta, con gran ayuda, en nuestros casos.(1,2)

El NEUROBLASTOMA(NB), es el tumor sólido más frecuente en niños, después de los T. del Sistema Nervioso Central y de los Linfomas. Es de origen neuroectodérmico derivado de la cresta neural, multicéntrico, posee potencial madurativo, y puede manifestarse como tumor primario o metastático en el momento del diagnóstico. La **edad** en 30 de nuestros casos (25%), está por debajo del año, signo de buen pronóstico, que coincidirán con otros datos que lo apoyan, en 76 casos(60%) por encima del año hasta los 5, y los otros 20 (15%) se distribuyen hasta los 13 años. Esta curva de edad se invierte en los tumores de la familia Ewing. La **localización** es a lo largo de la cadena del s. nervioso simpático y adrenal, con preferencia suprarrenal el 50%, seguida por los abdominales, mediastínicos, lumbosacros y cervicales. En estos t. pediátricos, debemos tener como uso frecuente el protocolo oncológico vigente en cada uno de ellos, para el **estadiaje**, ya que el Estadio IV en un niño mayor de un año toma parte en la definición de NB de alto riesgo(3). En el **estudio macroscópico** es importante examinar, y fotografiar la superficie y el corte, fijándonos en la cápsula, áreas de necrosis, de calcificaciones y tumorales más preservadas, por que en ellas deberemos tomar muestras para la realización del estudio genético-molecular. Hay que tener presente, que a veces la muestra es un cilindro óseo con una macroscopía de lesión lítica ósea, como en uno de los casos que presentamos, cuyo diagnóstico clínico era de S. de Ewing. La **Clasificación Histológica** que se utiliza del NB, es la de Shimada y Jhosi (1992 y 1999), donde además de la valoración de la

escasez o pobreza del estroma, se tiene en cuenta la citodiferenciación, con 0 diferenciación en los NB Indiferenciados, con menos de 5% en los Pobrementemente Diferenciados y con más de 5% de diferenciación en los Diferenciados, y los ricos en estroma con 50% de neuroblastos que sería el GNB.(4,5). Presentamos distintas imágenes histológicas de los diferentes tipos, así como **lainmunohistoquímica** que es casi siempre innecesaria, si no es, en los casos muy indiferenciados y en el diagnóstico diferencial con los T. de la familia Ewing, en los que utilizaremos el CD99(O13) producto de la proteína de superficie p30/32, siempre negativo en el NB, así como otros marcadores neurales como la SNF, NF, CD57 etc. El Factor de Proliferación Tumoral Ki67, sí, es importante como expresión en el NB. Valoraremos como NB de Alto Riesgo, la edad mayor de 1 año, el Tipo Histológico pobre en estroma, ó rico nodular, el Grado histológico 3 (mas de 10 mitosis/CGA y ausencia de calcificaciones), un Estadio clínico 4 y una **Citogenética** con ploidía, ampliación del gen N-myc por encima de 10 copias y delección del cromosoma 1p(6).

Como participantes del Grupo para el Estudio del NB y S. de Ewing, de la SIOP y SEOP, estamos conectados con el Dr. Samuel Navarro del grupo del Prof. Llombart (U. de Medicina de Valencia) y con Oncolab, (Drs.A. Pestaña y J. Alonso), para la realización de los respectivos estudios citogenéticos. Previamente sabemos por medio de un oncólogo la fecha de la cirugía, para programar el contenedor con nieve carbónica, el mensajero y el informe del protocolo. Debemos tratar el material limpiamente, congelando por un lado muestra a -80°, otra la incluimos en Edta, y lo enviamos junto con el aspirado de M. Ósea y sangre periférica, éstas a temperatura ambiente al lugar correspondiente. De ésta manera el patólogo coordina el estudio completo de éstos Tumores, consiguiendo los datos genéticos pronósticos para el NB y diagnósticos t(11-22) (q24,q12) en el 90% de los T. Ewing, que implica fusión génica EWS/FLI1, informes que recibimos posteriormente.

El NEFROBLASTOMA O T. de WILMS (NFB), es un tumor disontogénico, que deriva de restos nefrogénicos del blastema metanéfrico, relacionado con un desorden teratógeno y con un gen supresor localizado en el brazo corto del cr.7. El pico de **edad** se halla entre los 2 y 3 años, y es inexistente en neonatos. Se conoce asociado a diferentes Síndromes, y tiene historia familiar en el 1'5%(1,7). En éste tumor es imprescindible valorar el **Estadialaje** que lo realizaremos atendiendo al estudio macroscópico y microscópico, y que habitualmente será un grado por encima del que nos refiera el cirujano (8). Para ello procederemos a la llegada de la pieza, a valorar la superficie externa capsular renal, el hilio (vasos renales y ureter), peso, fotografía, y teñido con tinta china antes de su apertura. Una vez realizada ésta, mediremos el tumor, y tendremos

en cuenta el sinus, la o las capsulas tumorales y la interfase tumor/riñón, y tenerlo presente en el tallado. De las áreas tumorales más preservadas tomaremos muestras para congelar a -80°.

La **Clasificación histológica** (SIOP 2001), tiene presente tres grupos de riesgo, atendiendo a los diferentes componentes titulares, su maduración y distinta arquitectura, definiendo así el NFB trifásico mixto, de predominio epitelial y/o estromal, y contemplando la presencia ó no de anaplasia focal o difusa, además de tener presente el pretratamiento oncológico por el que se añade, el tipo necrótico y el blastematoso (8). A tener en cuenta es, que para la denominación de cada tipo es necesario contener 2/3 del tejido predominante, y nunca más de 10% de blastema. El tipo blastematoso tendrá igualmente 2/3 del mismo. El subtipo rabiomatoso estromal no muestra diferentes criterios, al igual que el NFB extrarrenal. Es importante por otro lado, definir la **anaplasia difusa**, con presencia de mitosis multipolares, núcleos x3, y con hiper cromasia. Añadiremos como signos relevantes a tener en cuenta, que, es el único tumor renal que es bilateral o multifocal, que tiene restos nefrogénicos entre el 25 y 40%, que contiene t. adiposo y muscular estriado, así como túbulos neoplásicos. Entonces nos podemos preguntar ¿si es un tumor diagnosticado por su localización, ausencia de metabolitos secretores y tratado antes de su extirpación?, **¿cuáles son las funciones del patólogo en éste tumor?:** Confirmar el diagnóstico de NFB. Evaluar el Estadio loco regional. Definir el Tipo/Grado histológico. Valorar la Anaplasia, y los signos de buen pronóstico, que son la necrosis en el 90%, bajo número de mitosis y la diferenciación citológica. La **citogenética** como es sabido está asociada con el gen supresor WT1, cr.11,p13, en el desarrollo del T. de WILMS así como del gonadal ; también se han descrito otros muchos hallazgos, con implicación pronóstica, como pérdidas alélicas 16q,1p,22q; sobreexpresión de la P53 ó actividad de la telomerasa; sin embargo en éste momento no muestran implicación en el tratamiento.

El RABDOMIOSARCOMA (RMS), es un tumor embrionario de células redondas, derivado del mesénquima primitivo, con capacidad miogénica. La **edad** en nuestros 48 casos, coincide con la referida en la mayoría de los estudios, mostrando un predominio en los dos primeros años, con diversa incidencia hasta los 13 años.

La **localización** principal es en cabeza y cuello, región genitourinaria y tronco, seguida por la de extremidades y vías biliares, coincidente con la de la literatura. **Macroscópicamente** son tumoraciones densas que el corte muestra una superficie blanco-grisácea, brillante y homogénea, como enseñamos en ejemplos de tumores de la vaginal testicular, abdominal, de vías urinarias presacro, de cordón espermático ó retohepático. También la "macro" se puede manifestar como un racimo de uvas en vagina , el caso que mostramos en una niña de pocos meses, ó como una ocupación tumoral en extremidades. La **clasificación histológica** según la SIOP, divide a

éstos tumores en Embrionario propiamente dicho, con los subtipos Botroide y Fusocelular y el tipo Alveolar. El más frecuente es el t. embrionario propiamente dicho en un 49%, con pronóstico intermedio, en un 6% el t. botroide y en 4,4 % el t. fusocelular, ambos con buen pronóstico, así como los alveolares con un 31% de peor pronóstico, y con predilección por las extremidades y por edades a partir de los 10 años. La **citología** puede mostrar células redondas indiferenciadas, con cromatina grumosa, mixo-fusocelular o con diferenciación miotubular citoplásmica. En el estudio **histológico** observaremos, áreas densas de celularidad redonda monomorfa, áreas menos densas con células más irregulares y signos de más ó menos citodiferenciación. La arquitectura será difusa con menos ó más densidad en los embrionarios, con "capa de cambio" submucosa en los botroides, y densa y sólida y/o alveolar, en los alveolares. La **inmunohistoquímica**, expresa marcadores de desmina, actina HHf35, y sobre todo la MyoD1 proteína reguladora de la miogénesis, gen localizado en el brazo corto del cromosoma 11, con positividad en el 99% de los RMS. Sin embargo a veces, podemos encontrarnos con tumores polifenotípicos, que muestran positividad para marcadores neurales y CD99, alguna citoqueratina y EMA, con distintas localizaciones, y tenemos que recurrir al estudio ultraestructural (9,10). La **citogenética** es imprescindible para los t. sólidos ó alveolares, porque la t(2;13)(q35;q14) es diagnóstica y pronóstica en el 75% de los casos, así como la t(p36;q14) en el 10% de ellos. Además la fusión de los genes PAX3-FKHR que se encuentra en el 80-90% de los t. tipo alveolar implica peor pronóstico. Resumiendo diremos que signos de buen pronóstico son: niño pequeño, localización órbita y genitourinario, exceptuando la próstata, resección inicial completa del tumor, tamaño del tumor menor de 5 cms, tipo histológico botroide y fusocelular, y estadio I y II. Por el contrario signos de mal pronóstico son: niño mayor, localización cabeza y cuello, exceptuando la órbita, abdomen y extremidades, tamaño mayor de 5 cms, tipo histológico alveolar, y con fusión genética Pax7-FKHR(11,12).

El HEPATOBLASTOMA(HPB), es un tumor embrionario, que contiene parénquima epitelial hepático y/o mesenquimal, su frecuencia es del 27 % de los tumores hepáticos, el 90% se diagnostica por debajo de los 5 años, en nuestra casuística el 50% son antes del primer año; y se halla asociado a múltiples síndromes y malformaciones. Los datos de laboratorio revelan en el 50% de los casos trombocitosis, y en el 90% elevación de la alfa-fetoproteína, así como HGC aumentada. Son tumores que en el momento del diagnóstico son irresecables en el 50%, por lo que la mayoría son tratados prequirúrgicamente. Nos encontramos con un tumor de lóbulo hepático derecho en el 58% de los casos. El tallado del tumor debe ser cuidadoso, haciendo múltiples

láminas a distintos niveles, para delimitar el borde neto del tumor y medición de su tamaño, presencia del tejido sano periférico y límites de resección. **Macroscópicamente** son tumores densos o friables, de color gris-verdoso y superficie geográfica. La **clasificación histológica** se hace atendiendo al predominio tisular epitelial que es en el 56%, que a su vez puede ser de tipo fetal en el 31%, fetal y embrionario, macrotrabecular, indiferenciado de célula pequeña y anaplásico, y mixto epitelial-mesenquimal, que a su vez puede mostrarse teratoide ó no. No nos extendemos en éste resumen en describir cada uno de ellos puesto que ello se encuentra en cualquier libro. Sí añadiremos los hallazgos en la **inmunohistoquímica**, que expresa positividad para la citoqueratina, alfa-fetoproteína, ACE, alfa-1antitripsina y HCG. El **pronóstico** depende del estadio del tumor, tamaño (más de 5 cms.), tipo histológico, sabiendo que el tipo anaplásico y macrotrabecular muestran una evolución desfavorable, al revés del fetal puro. La **genética** puede mostrar una trisomía 2, 20, 4q, y otros muchos hallazgos, todos si significación pronóstica y/o diagnóstica (13,14).

BIBLIOGRAFIA

1-Joshi V. V.: Common Problems in Pediatric Pathology. Igaku-shoin Medical Publishers, Inc. 1994.10. 279-332.

2-Pizzo P.A.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. Third Edition. Lippicott-Raven.1997.

4-Joshi V.V., Cantor A.B., Altshuler G., Larkin W. E., Neil J.SA., and all.: Recommendations for Modifcation of Terminology of Neuroblastic Tumors and Pronostic Significance of Shimada Clasificación.Cancer 1992;69: 2183-2196, and 2197-2211.

5-Shimada H., Ambros I M., Denher L.P., Hasta J.L., Joshi V.V., Roald B.: Terminology and morfologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer 1999;86:348-362.

3-Neuroblastoma de Alto Riesgo. HR-NBL-4/ESIOP.2001.

6-Llobart-Bosch A., Navarro S.: Inmunohistochemical detection of EWS and FLI-1 proteins in Ewing sarcoma and Primitive Neuroectodermal tumors: Comparative analisis with CD99 (MIC-2) expression. Appl Immuno Mol 2001; 9(3).255-260.

7-Beckwith J.B.: in Stemberg S.S..Diagnostic Surgical Pathology. Renal Neoplasms of Childhood. Raven Press. 1994.V.2. 42.1741-1766 .

8-International society of Paediatric Oncology. Nephroblastoma Clinical Trial and Study. SIOP 2001.

9-Parhan D.M., Barr F.G.: Rhabdomyosarcoma. World Healt Organization Classification of Tumours.Tumours of Soft Tissue and Bone.IARL PRESS 2002.146-152.

10-Cavazzana A.O., Schmidt D., Ninfo V et. Al. Spindle cell rhabdomyosarcoma. A pronostically favorable variant of rhabdomyosarcoma. ISI Surg Pathol.1992;16:229-235.

11-Dias P., Chen B., Diday B., et al.: Strong inmunostainig for myogénein in rhabdomyosarcoma is significatly associated with tumors of the alveolar subclass. Am J Patho 2000;156:399-408.

12-Parhan D.M.: Pathologic classification of Rhabdomyosarcomas and correlations with molecular studies. Mod Pathol 2001.14:506-514.

13-Société internationale d'oncologie Pédiatrique. SIOPEL-3. Liver Tumour Studies. Hepatoblastoma and Hepatocellular carcinoma.1998.

14-Saul S.H. in Stemberg S.S..Diagnostic Surgical Pathology. Raven Press.1994.Chapter 37.1549.