

17
2ej 11210



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital General Centro Médico "La Raza"

FACTORES PRONOSTICOS EN EL NEUROBLASTOMA

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de
CIRUJANO PEDIATRA
P r e s e n t a

DR. IVAN DE JESUS OSORIO VARGAS

Asesor de Tesis: Dr. José R. Vázquez Langle

Profesor Titular: Dr. Héctor Rodríguez Mendoza



I.M.S.S.

México, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



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.

INDICE

		PAG
I	INTRODUCCION	2
II	ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
III	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
IV	HIPOTESIS	8
V	OBJETIVO	9
VI	MATERIAL Y METODOS	10
VII	RESULTADOS	14
VIII	DISCUSION	29
IX	CONCLUSIONES	31
X	BIBLIOGRAFIA	32

FACTORES PRONÓSTICOS EN EL NEUROBLASTOMA

I.- INTRODUCCION

El neuroblastoma es uno de los canceres más frecuentes en lactantes y niños pequeños, formando el 8 al 10 por ciento del total de los tumores en niños menores de 14 años.

Es un tumor sólido que se encuentra desde los Recién Nacidos-- y la edad media del diagnóstico es a los 2 años.

El neuroblastoma y las neoplasias relacionadas: el ganglioneuroblastoma, el ganglioneuroma, el tumor neuroectodérmico, nacen de las células de la blastema neural que normalmente da origen a la médula suprarrenal y a los ganglios simpáticos.

Estas células denominadas simpatogonias son pluripotenciales; durante el desarrollo emigran a lo largo de las raíces dorsales de los nervios raquídeos para formar los ganglios y los nervios simpáticos. La médula suprarrenal está compuesta por neuroblastos simpáticos que emigran desde la región del plexo celiaco e invaden la corteza suprarrenal ubicándose en una posición central de la glándula. Esto da como resultado la ocurrencia de neuroblastomas en cualquier sitio a lo largo de la trayectoria de la migración embrionaria, que puede incluir cuello, mediastino y abdomen a lo largo de la aorta, lo mismo que en la glándula suprarrenal.

Como el neuroblastoma es un tumor del sistema simpático, las células tumorales secretan catecolaminas y sus metabolitos teniendo esto importancia tanto diagnóstica como pronóstica.

La literatura médica refiere que este tumor tiene la mayor regresión espontanea de todas las lesiones sólidas conocidas. Pero plantea uno de los desafíos más frustantes de la oncología pediátrica puesto que ha sido muy poca la mejoría en la --longevidad en los pacientes de etapas avanzadas bajo diversos protocolos quirurgicos, quimioterápicos, radioterápicos en los últimos 25 años.

II.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los primeros reportes sobre los tumores derivados de las células primitivas de la cresta neural se encuentran publicados -- por Marchand en 1.880 (1), llamando la atención de la similitud entre la apariencia histológica de los tumores de la médula adrenal y de la del sistema nervioso embrionario.

Los intentos de correlacionar el pronóstico de los pacientes -- con neuroblastoma con los patrones histológicos datan de los -- estudios de Landau en 1.912 (2). El, así como Wahl (3), Blacklock(4), y Stout (5), consideraron que el huesped joven sufría el curso más maligno, pero ellos diferieron en su capacidad -- para correlacionar la edad del paciente con el grado de diferenciación del tumor. En 1.958 Sutov(6) notó la mejoría en el pronóstico de los pacientes más jóvenes y la observación se -- confirmó por Gross y colaboradores en 1.959(7). Estos autores fallaron en identificar características histológicas que pudie-- ran explicar el mejor pronóstico en los pacientes jóvenes. La relación causal entre el pronóstico y la diferenciación fué -- analizada por Horn y colaboradores en 1.956(8), los crecimientos indiferenciados se asociaron con el pronóstico más pobre. Los criterios más precisos para la diferenciación fueron establecidos por Beckwit y Martin en 1.968(9); ellos establecieron 4 grados de diferenciación y demostraron una clara relación -- causal entre sus estados y la sobrevivencia. Fué también claro

que la diferenciación histológica falló en explicar la mejoría en la evolución en los pacientes jóvenes.

Los datos acumulados por la Academia de Pediatría en 1.968 confirmaron el factor que cualquier grado de diferenciación (moderada vs buena) resulta una discreta mejoría en la sobrevivencia en los casos pobremente diferenciados(10).

Dargeon en 1.962(11) diferió de estos conceptos dada la dificultad en evaluar histológicamente el neuroblastoma (por la variabilidad en las diferentes partes del tumor).

En 1.972 Makinen evaluó la relación causal entre la sobrevivencia y la diferenciación histológica descubriendo que la diferenciación de los neuroblastos, la presencia de células ganglionares, la infiltración vascular y la necrosis, podían estar relacionadas estadísticamente con el pronóstico(12).

Evans en 1.971 propone una clasificación basándose en la edad, el tamaño del tumor, su localización, las metástasis al diagnóstico, como factores pronósticos y de vida para el neuroblastoma(13). Dicha clasificación es mundialmente aceptada y en nuestro Centro Hospitalario es la que seguimos para clasificar clínicamente a nuestros pacientes.

Shimada en 1.984 propone una clasificación histológica agrupando los tumores en: neuroblastomas de histología favorable y neuroblastomas de histología desfavorable, de acuerdo a los componentes nucleares y la maduración citoplásmica.(14)

En este trabajo hicimos una modificación a la clasificación morfológica de Shimada (14,15), de acuerdo a nuestros recursos materiales y humanos, clasificando los tumores en "neuroblastomas poco diferenciados" y "bien diferenciados", según la riqueza - del estroma, las mitosis, la maduración neuronal, la necrosis, la permeación vascular, el índice cariopícnótico, y la inflamación.

III.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ ES EL TIPO CELULAR EL FACTOR PRONOSTICO QUE DETERMINA LA
EVOLUCION DEL NEUROBLASTOMA?

IV.- HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD.

En los pacientes con neuroblastoma la morfología celular no es el factor pronóstico más importante para la evolución.-

HIPOTESIS ALTERNA.

En los pacientes con neuroblastoma la morfología celular es el factor más importante para la evolución.

V.- OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es proponer una clasificación histopatológica accesible a nuestros recursos materiales y humanos que pueda pronósticar el índice de vida de nuestros pacientes.-

VI.- MATERIAL Y METODOS

MATERIAL

Recursos Humanos

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes con diagnóstico de neuroblastoma
- Edad menor de 16 años
- Diagnóstico histopatológico corroborado en el Hospital Centro Médico "La Raza"

CRITERIOS DE NO INCLUSION:

- Tumores del sistema simpático y médula suprarrenal diferentes a los derivados de la blastema neural
- Edad mayor de 16 años
- Pacientes con otras neoplasias concomitantes

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Se excluyeron de este trabajo los pacientes con tumores derivados de la blastema neural diferentes al neuroblastoma (gan-) glioneuroblastoma, ganglioneuroma, tumor neuroectodérmico).
- Además de los pacientes con neuroblastoma que por algún motivo abandonaron el tratamiento y no fueron localizados por el servicio de Trabajo Social.

Recursos Materiales

Se analizaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tumor derivado de la blastema neural en el período comprendido de Enero de 1.982 a Enero de 1.990 en el Hospital General Centro Médico "La Raza" por el Servicio de Cirugía Pediátrica, revisándose 32 casos.

MÉTODOS

Todos los pacientes de este estudio fueron diagnosticados y tratados en el Hospital Centro Médico "La Raza".

El estudio es de carácter observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Los datos obtenidos de cada caso fueron concentrados en la hoja de recolección de datos donde se incluyó: nombre del paciente, la cédula de adscripción, edad, sexo, tiempo de evolución de la enfermedad previa a su ingreso, la sintomatología, la cadena ganglionar afectada, la metodología diagnóstica, la localización del tumor primario, el estadio clínico al diagnóstico, la cirugía efectuada, el reporte histopatológico, el manejo multidisciplinario, la sobrevida y la causa de la muerte.

El diagnóstico histopatológico fue proporcionado por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital Centro Médico "La Raza".

En los meses de Enero y Febrero de 1.990 se realizó una nueva revisión de las laminillas por el Servicio de Anatomía Patoló-

gica del Hospital Centro Médico Nacional "Siglo XXI" practicando la reclasificación histopatológica del neuroblastomas de -- acuerdo a la clasificación de Shimada modificada en este trabajo. Dando valores de 0 hasta 3 de acuerdo al número de rosetas, estromas, mitosis, neuronas, necrosis, calcificaciones, permeación vascular e inflamación que se apreciaran por campo, agrupándolos de acuerdo a lo anterior en neuroblastomas "bien diferenciados" o "poco diferenciados", y con ello dar un pronóstico de evolución.

Los estadios clínicos están basados en la clasificación propuesta por Evans en 1.971.(13)

Estadio I: tumor confinado al órgano o estructura de origen.

Estadio II: Tumor que se extiende por contigüidad más allá del órgano o estructura de origen, pero que no cruza la línea media. Pueden estar afectados los ganglios linfáticos regionales en el mismo lado.

Estadio III: Tumores que se extienden por contigüidad más allá de la línea media. Pueden estar afectados los ganglios linfáticos regionales en ambos lados.

Estadio IV: Enfermedad remota que afecta esqueleto, órganos parenquimatosos (primordialmente la médula ósea), tejidos blandos ó grupos ganglionares linfáticos o distantes.

Estadio IVS: Pacientes que de otra manera corresponderían a los estadios I o II pero que tienen enfermedad remota confinada --

sólo a uno o más sitios (higado, piel, médula ósea) con pruebas radiográficas de metástasis óseas en la investigación radiológica de todo el esqueleto.

Se excluyeron de este trabajo los tumores derivados de la blástoma neural como el ganglioneuroblastoma de los cuales se diagnosticaron 7 pacientes, 2 con ganglioneuromas, 3 con tumor neuroectodérmico, los cuales serán estudiados y clasificados en un trabajo posterior; 3 pacientes fueron excluidos también de este trabajo por no haber seguido el tratamiento y perdido su seguimiento, quedando un total de 17 pacientes con diagnóstico de neuroblastoma que fueron diagnosticados y tratados en este Centro Hospitalario.

Todos los pacientes reportados recibieron tratamiento médico y quirúrgico de acuerdo a su edad, estadio clínico e histología del tumor, tratamiento instituido por el Servicio de Oncología Médica del Hospital Centro Médico "La Raza", basado en un esquema de impregnación para disminuir el volumen tumoral de 3 ciclos y otro esquema de mantenimiento por 2 años a base de Ciclofosfamida, Adriamicina y Vincristina. En algunos casos se agregaba Epirrubicina y Dactinomicina.

A todos nuestros pacientes se les practicó una biopsia de la cadena ganglionar tomada o de la tumoración primaria para hacer el diagnóstico.

VII.- RESULTADOS

Se estudiaron un total de 17 pacientes, siendo el sexo más afectado el masculino con 12 casos correspondiéndole un porcentaje de 70.6% lo cual es ligeramente superior a lo reportado en la literatura médica donde no hay predominancia de sexos.

El sexo femenino, nos representó 5 casos para un porcentaje de 29.4% quedando una relación masculino-femenino de 2.4 : 1 (tabla 1).

En cuanto a la distribución por edades estuvo comprendida entre los 6 meses y los 8 años de edad con una \bar{X} de 36 meses, de los cuales 7 tenían menos de 2 años al momento del diagnóstico lo que nos dá un 41.18% del total semejándose lo anterior a lo descrito en otras publicaciones. (Tabla 2)

Por encontrarse nuestros pacientes en estadíos clínicos muy avanzados todos (100%) presentaron sintomatología general manifestada como: desmedro general, anorexia, fiebre vespertina de origen no conocido, adinamia, hiporexia, pérdida de peso y algunos datos que manifestaban las metástasis a distancia como al tralgias, parexias, paraplejias y uno (1) nos manifestó vejiga neurogénica. Un sólo paciente se le documentó hipertensión arterial signo que como en otros estudios no es muy frecuente a pesar de que estos tumores como liberadores de catecolaminas y sus metabolitos como el ácido banilmandélico y homobalinico, -- noradrenalina, debería estar presente en todos los casos.

Como observación importante dos de nuestros casos presentáron como sintomatología diarrea crónica la que es debida a liberación de aminas vasoactivas intestinales. (Tabla 3)

Es de notar que solamente a 7 de nuestros pacientes se le pudo palpar una tumoración abdominal lo cual está por debajo de lo descrito en otros artículos donde el tumor es palpable en casi un 100%.

En cuanto a la metodología diagnóstica el ultrasonido y el TAC nos hicieron el 94.% de nuestros diagnósticos demostrándonos el lugar de la tumoración primaria, la extensión del tumor y sus límites y las metástasis a distancia. La urografía excretora nos demostró el rechazo y la compresión de los sistemas pielocaliciales cuando el tumor dependía de la médula suprarrenal.

Al momento del diagnóstico 5 de nuestros pacientes presentaban invasión de la médula ósea lo cual nos orientó a pensar en neuroblastoma si la médula tenía células que formaban rosetas diferenciandonolos de los linfomas.

Había invasión al canal medular espinal por los agujeros de conjunción en 5 de nuestros pacientes los cuales al diagnóstico manifestaban signos de compresión medular como altralgias, parexias, paraplejias.

La serie ósea metastásica nos demostró infiltración a huesos - 7 de nuestros casos (41.18%) lo que nos hacía pensar que el es

tadío era IV.

Las metástasis a gánglios linfáticos se localizaron principalmente en la cadena cervical:5, axilar:1, e inguinal:2 (Tabla 5) Respecto al estadío predominante en nuestra serie, fué el IV, con 15 de nuestros casos (88%), estando 4 de ellos en etapa -- terminal de la enfermedad. Solamente 2 pacientes se encontraban en estadío III (12%), de los cuales uno falleció por complicaciones hemodinámicas en el transcurso del transoperatorio. (Tabla 5 y 6)

En cuanto a la clasificación histopatológica y morfológica celular 5 de nuestros pacientes los clasificamos como portadores de neuroblastomas bien diferenciados (29%) y 12 de ellos como portadores de neuroblastoma poco diferenciado (71%).

En cuanto a la evolución de los 12 pacientes con neuroblastomas poco diferenciados 7 (58%) fallecieron antes de cumplir el segundo año de tratamiento; 3 (25%) están vivos bajo tratamiento por dos años con esquema de CIDAVIDIC, y dos (17%) están en control después de haber terminado dos años de quimioterapia y radioterapia.

De los 5 pacientes clasificados como portadores de neuroblastomas bien diferenciados dos reciben actualmente manejo con esquema de quimioterapia (40%), y 3 están en control por el departamento de Oncología Pediátrica del Hospital "La Raza", después de haber recibido dos años de quimioterapia con Ciclofos-

famida, Adriamicina y Vincristina.

En total tenemos 9 pacientes vivos con neuroblastoma poco diferenciado y bien diferenciado correspondiendo al 53% del total y 8 defunciones (47%). (Tabla 8)

La causa de la muerte en 4 de nuestros pacientes se debió a -- que se encontraban en la fase terminal de la enfermedad.

Un paciente murió en el transoperatorio por complicaciones hemodinámicas.

Dos pacientes murieron en el postoperatorio por fallas orgánicas múltiples y otros dos murieron posterior a su manejo quimioterápico no pudiendoseles brindar manejo quirurgico pues la tumoración era irreseccable.



FOTO N° 1
PIEZA QUIRURGICA DE UN NEUROBLASTOMA
SE APRECIAN ZONAS HEMORRAFICAS Y DE
NECROSIS



FOTO N° 2
CORTE HISTOLOGICO DE UN NEUROBLASTOMA
SE APRECIAN LA FORMACION DE ROSETAS
Y NEURONAS.

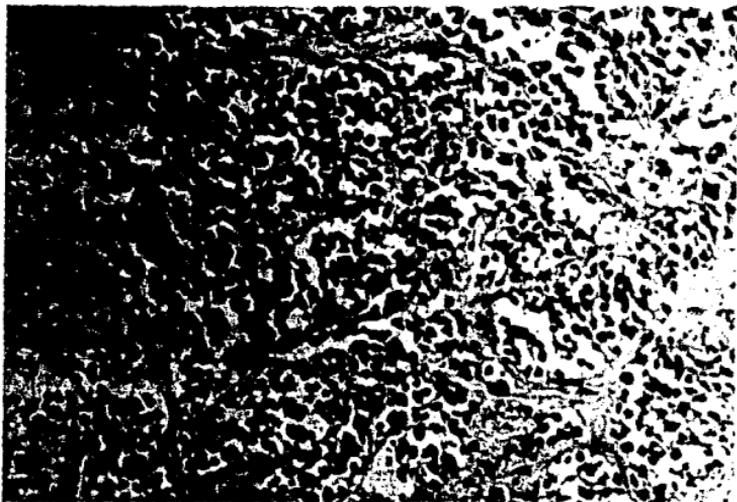
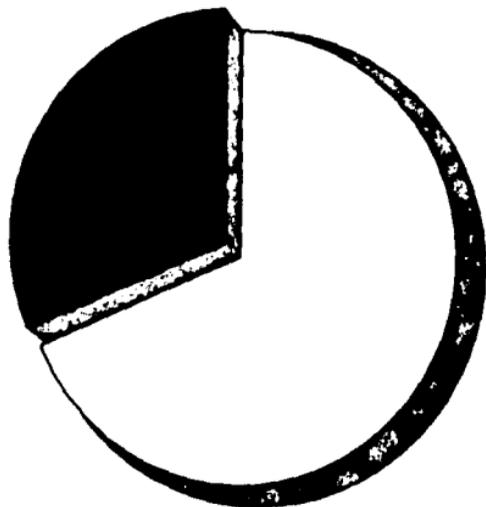


FOTO N° 3
CORTE HISTOLOGICO DE UN NEUROBLASTOMA
SE APRECIAN CALCIFICACIONES Y ESTROMA.

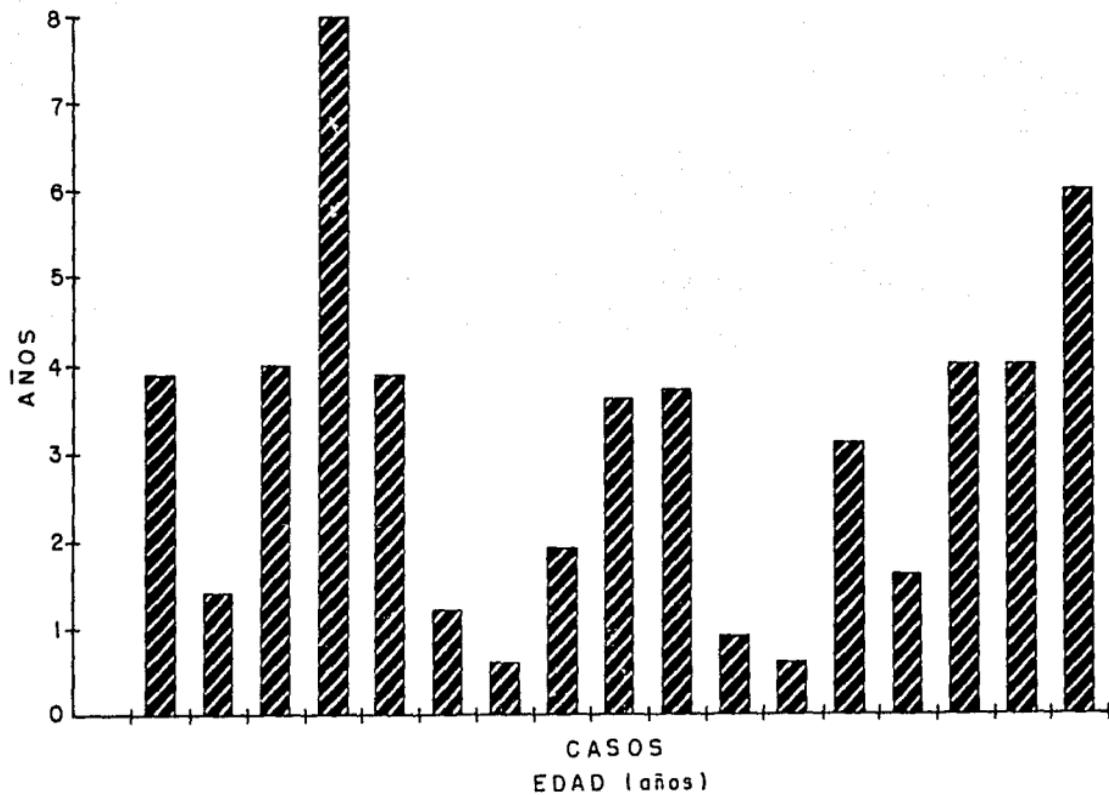
NEUROBLASTOMA
DISTRIBUCION POR SEXO



■ F : (29.4%)

□ M : (70.6%)

FRECUENCIA DE NEUROBLASTOMA POR EDAD



MANIFESTACIONES CLINICAS DEL NEUROBLASTOMA

Edad	Tiempo de evolución (en meses)	Síntomas generales	Fiebre vespertina	Signos neurológicos	Hipertensión arterial	Diarrea
3.9	11	POS	NEG	POS	NEG	NEG
1.4	1	POS	POS	POS	NEG	NEG
4	6	POS	POS	NEG	NEG	NEG
8	1	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
3.9	1	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
1.2	2	POS	POS	POS	POS	NEG
0.6	3	POS	NEG	NEG	NEG	NEG
1.9	8	POS	POS	POS	NEG	NEG
3.6	1	POS	POS	POS	NEG	NEG
3.7	*3	POS	POS	NEG	NEG	NEG
0.9	4	POS	NEG	POS	NEG	NEG
0.6	*1	NEG	POS	NEG	NEG	NEG
3.1	*3	POS	POS	NEG	NEG	NEG
1.6	*1	POS	POS	NEG	NEG	NEG
4	2	POS	POS	NEG	NEG	POS
4	1	POS	NEG	POS	NEG	POS
6	*2	POS	POS	POS	NEG	NEG

* EN SEMANAS

LOCALIZACION PRIMARIA DEL NEUROBLASTOMA

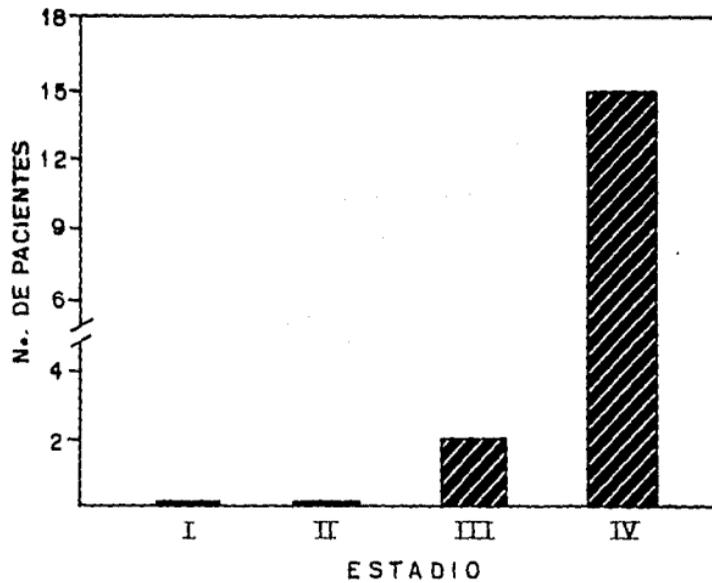
Edad	Sexo	Localización primaria
3.9	M	* NO
1.4	M	SUPRARRENAL IZQ.
4	M	SUPRARRENAL IZQ.
8	M	SUPRARRENAL IZQ.
3.9	F	SUPRARRENAL DER.
1.2	F	SUPRARRENAL IZQ.
0.6	M	SUPRARRENAL DER.
1.9	M	SUPRARRENAL DER.
3.6	M	MEDIAS. POST.
3.7	M	SUPRARRENAL IZQ.
0.9	F	SUPRARRENAL DER.
0.6	M	SUPRARRENAL IZQ.
3.1	M	SUPRARRENAL IZQ.
1.6	F	SUPRARRENAL DER.
4	M	SUPRARRENAL IZQ.
4	F	SUPRARRENAL DER.
6	M	SUPRARRENAL DER.

* LOCALIZACION NO CONOCIDA

INVASION TUMORAL AL DIAGNOSTICO

Estadio	Médula ósea positiva al Dx.	Invasión Canal Medular	Ganglio tomado
E IV	POS	NEG	AXILAR
E IV	NEG	POS	CERVICAL
E IV	NEG	NEG	CERVICAL
E IV	POS	NEG	ING.DERECHO
E III	POS	NEG	NEG
E IV	NEG	NEG	CERVICAL
E IV	NEG	NEG	NEG
E IV	POS	NEG	CERVICAL
E IV	NEG	POS	NEG
E III	NEG	NEG	NEG
E IV	NEG	POS	NEG
E IV	NEG	NEG	CERVICAL
E IV	NEG	NEG	NEG
E IV	NEG	NEG	NEG
E IV	NEG	NEG	NEG
E IV	NEG	POS	NEG
E IV	POS	POS	ING

CLASIFICACION POR ESTADIOS



CLASIFICACION MORFOLOGICA DE SHIMADA MODIFICADA

Estromas	Rosetas	Med Neurona	Mitosis	Indice cario picnótico	Necrosis	Calcificación	Permeación vascular	Inflamación	Dx. de Patología
+	+	+	+	+	+	+	0	+	NEURO POCO DIF.
+/-	+/-	+/-	+	+	+	+	+	+	NEURO POCO DIF.
+/-	+	+	+	+	+	+	+/-	+/-	NEURO POCO DIF.
+/-	+/-	0	+	+	+	+	+	+	NEURO POCO DIF.
0	+	+	+	+	+	0	0	+	NEURO POCO DIF.
+	+	+	+	+	+	+	+	+	NEURO BIEN DIF.
+	+/-	+	+	+	+	0	+	+	NEURO POCO DIF.
0	+/-	+/-	+	NV	0	0	NV	+	NEURO POCO DIF.
+	+/-	+	+	+	+	+	0	+	NEURO POCO DIF.
+	+	+	+	+	+	+	+	+	NEURO BIEN DIF.
+	+	+	+	+	+	+	+	+	NEURO BIEN DIF.
+	+	+	+	+	+	+	+	+	NEURO BIEN DIF.
+	+	+	+	+	+	+	+	+	NEURO POCO DIF.
+/-	+	+	+	+	+	0	+	+	NEURO POCO DIF.
+	+	+	+	+	+	+	+	+	NEURO BIEN DIF.
+	+/-	0	+	+	+	+/-	+	+	NEURO POCO DIF.

EVOLUCION DE LOS NEUROBLASTOMAS

Dx. de Patología	Vivos en tratamiento	Vivos en control	muertes
NEURO POCO DIF.	SI	NO	NO
NEURO POCO DIF.	NO	NO	SI
NEURO POCO DIF.	SI	NO	NO
NEURO POCO DIF.	NO	SI	NO
NEURO POCO DIF.	SI	NO	NO
NEURO BIEN DIF.	NO	SI	NO
NEURO POCO DIF.	NO	NO	SI
NEURO POCO DIF.	NO	NO	SI
NEURO POCO DIF.	NO	NO	SI
NEUROBLASTOMA	NO	NO	SI
NEURO BIEN DIF.	NO	SI	NO
NEURO BIEN DIF.	SI	NO	NO
NEURO BIEN DIF.	SI	NO	NO
NEURO POCO DIF.	NO	NO	SI
NEURO POCO DIF.	NO	NO	SI
NEURO BIEN DIF.	NO	SI	NO
NEURO POCO DIF.	NO	SI	SI

VIII.- DISCUSION

El fin de nuestro trabajo fué establecer una clasificación --- histopatológica como factor determinante en la evolución de -- los pacientes portadores de neuroblastoma, en los casos maneja dos en los últimos 8 años en el Centro Médico "La Raza".

Observamos que en nuestra serie había un predominio estadísticamente significativo del sexo masculino de 2.4:1 respecto al - femenino, pero que no tuvo incidencia con relación a la sobre- vida.

La edad de presentación de la enfermedad en nuestro trabajo es la reportada por otras series diferentes.

La sintomatología predominante en nuestros pacientes se debió a los estadíos tan avanzados en el momento del diagnóstico ya que todos presentaron signos y síntomas de enfermedad disemina da.

Respecto a la clasificación histopatológica que nosotros consi deramos factor determinante en la evolución de la enfermedad - encontramos que los neuroblastomas poco diferenciados se pre-- sentaron en mayor proporción correspondiéndole un 71% del to-- tal considerándolos de mal pronóstico celular. De estos pacien tes 7 fallecieron antes del segundo año de manejo quimioterápi co 58%, y cinco permanecen vivos con manejo oncológico, 42%.

Los neuroblastomas que clasificamos como bien diferenciados o de histología favorable se encontraron en 5 de nuestros casos

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

correspondiéndole un 29% del total, estando actualmente todos vivos; dos en tratamiento y tres en control lo que nos indica que la clasificación propuesta en nuestro trabajo es adecuada para clasificar los neuroblastomas en estadios avanzados.

IX.- CONCLUSIONES

- 1.- El estadio clínico que con mayor frecuencia encontramos en nuestros pacientes fué el IV con 88%.
- 2.- El estadio clínico tiene relación directa con la histología del tumor y por lo tanto con la evolución.
- 3.- La histología fué el factor principal en la evolución de la enfermedad en los pacientes con neuroblastoma bien diferenciado.
- 4.- Por lo que concluimos que en los pacientes con estadios avanzados III y IV se debe hacer una clasificación histológica para determinar su evolución.

X.- BIBLIOGRAFIA

1. Marchand y col. Squamous cell epithelioma of the skin. Ann Surg 1880;71; 140-160
2. Landau, M.: Die malignen Neuroblastome des Sympathikus. Frankfurt Z. Pathol. 11:26, 1912.
3. Wahl, H.R.: Neuroblastoma- With a study illustrating the -- three types that arise from the sympathetic system. J. Med. Res. 25:205, 1914.
- 4.-Blacklock, J. W. S.: Neurogenic tumours of the sympathetic system in children. J. Pathol. Bacteriol. 27:27-48, 1934
5. Stout, A.P.: Tumors of the peripheral nervous system. In Atlas of Tumor Pathology, Sec. 11, Fasc.6. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1949.
6. Sutow, W. W.: Prognosis in neuroblastoma of childhood. J. Dis Child. 96:299-305, 1958
7. Gross, R. E., Farber, S., and Martin, L. W.: Neuroblastoma sympatheticum- A study and report of 217 cases. Pediatrics 23:1179, 1959
8. Horn, R.C., Jr., Koop, C. E., and Kieseletter, W. B.: Neuroblastoma in childhood. Lab. Invest. 5:106-119, 1956
9. Beckwith, J. B., and Martin, R. F.: Observations on the histopathology of neuroblastomas. J. Pediatr. Surg. 3:106-110, 1968.

10. Surgical Fellows of the American Academy of Pediatrics Survey, *J. Pediatr. Surg.* 3:191-193, 1968.
11. Dargeon, H. W.: Neuroblastoma. *J. Pediatr.*, 61:456-471, 1962.
12. Makinen, J.: Microscopic patterns as a guide to prognosis of neuroblastoma in childhood. *Cancer* 29:1637-1646, 1972
13. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J: A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 27:374-378, 1971
14. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastomas. *JNCI* 73:405-416, 1984.
15. Shimada H, Chatten J, Harland N. Sather PhD, et al: Prognostic Value of histopathology in advanced Neuroblastoma. *Human Pathol* 19:1187-1198, 1988
16. Stanley E. Gitlow, md, Laura Bertani, Lotte Strauss, Steven M. Greenwood, and Stanley W. Dziedzic : Biochemical and histologic determinants in the prognosis of neuroblastoma. *Cancer* Vol. 32, Oct. 1973: 898-905.
17. Louis P. Dehner, Classic neuroblastoma: Histopathologic Grading as a Prognostic Indicator, *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 10(2): 143-154, 1988