

11210

24  
25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO

HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO  
" FEDERICO GÓMEZ "

NEUROBLASTOMA TORÁCICO

TESIS CON  
FOLIO DE ORIGEN

T E S I S  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
CIRUJANO PEDIATRA  
P R E S E N T A :  
DR. SERGIO ESTANISLAO VELEZ OSEJO

Director de Tesis:

Dr. Cecilio Belio Castillo

1992





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.

## **I N D I C E :**

	<b>PAGINA</b>
<b>INTRODUCCION</b>	<b>1</b>
<b>GENERALIDADES</b>	<b>1</b>
<b>PATOLOGIA</b>	<b>2</b>
<b>MANIFESTACIONES CLINICAS</b>	<b>3</b>
<b>DIAGNOSTICO</b>	<b>4</b>
<b>ESTADIFICACION</b>	<b>5</b>
<b>TRATAMIENTO</b>	<b>6</b>
<b>PRONOSTICO</b>	<b>7</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>8</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>9</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>14</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>29</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>31</b>

## INTRODUCCION

El neuroblastoma es un tumor que se origina de las células provenientes de la cresta neural.

Es una de las neoplasias de la niñez más enigmáticas por su comportamiento clínico y biológico. Este tumor tiene más formas de presentación clínica, incluyendo varios síndromes paraneoplásicos, que cualquier otro tumor de la infancia.

## GENERALIDADES

Es el tumor de tejidos blandos maligno más común en los niños (1). En orden de frecuencia ocupa el tercer lugar de los tumores malignos en la infancia, siendo superado únicamente por la leucemia aguda y los tumores cerebrales (1). 90% de los neuroblastomas ocurren dentro de los primeros 8 años de vida y 50% son menores de 2 años al momento del diagnóstico, siendo la neoplasia la más común en el recién nacido (2). Este tumor puede encontrarse en el cuello, mediastino posterior, ganglios paraespinales, retroperitoneales, médula adrenal y los órganos pélvicos de Zuckerkandl. 75% de los casos se originan del retroperitoneo, 50% de la médula adrenal, 25% de los ganglios paraespinales, 20% del mediastino posterior y menos del 5% en el cuello o la pelvis (2). En ocasiones se ha observado la maduración espontánea de un tumor altamente maligno a un ganglioneuroblastoma y posteriormente a un ganglioneuroma benigno (3). En estos casos no está claro si se trata de un simple error o si el tratamiento (u otros factores) inducen la maduración espontánea del tumor, o si el tratamiento mata las células inmaduras quedando las células maduras. Desafortunadamente la maduración espontánea ocurre en menos del 2% de los casos. En 1963 Beckwith y Perrin (4) reportaron que la incidencia de neuroblastoma en niños menores de 3 meses de edad que fallecía por otra causa era de 1 en 40 y la incidencia clínica del tumor es de 1 en 10,000 niños afirmando que la incidencia real del tumor es 200 veces más frecuente de lo que se pensaba previamente, pero que había una regresión espontánea en la mayoría de los casos. En 1974 esta interpretación fue cambiada por Turkel y col.(5) quienes estudiaron fetos abortados y encontraron que todos los fetos entre 17 y 20 semanas tenían nódulos neuroblásticos, los cuales gradualmente involucionaban al momento del nacimiento o poco después de éste, de tal manera que los nódulos neuroblásticos observados en los niños menores de tres meses de edad por Beckwith y Perrin lo más probable es que se traten de remanentes de la diferenciación adrenal fetal.

La causa del neuroblastoma es desconocida en la mayoría de los casos, pero es probable que la exposición a sustancias del medio ambiente juegue un papel importante. El neuroblastoma ha sido descrito en hijos de madres que toman anticonvulsivantes (síndrome hidantoíno-fetal) (6), hijos de madres alcohólicas (síndrome feto-alcohol) (7,8). Ninguna otra droga, radiación o químico ha sido asociado a una mayor incidencia de neuroblastoma. El neuroblastoma ha sido asociado con otros síndromes genéticos como la neurofibromatosis, síndrome de Beckwith-Wiedemann y enfermedad de Hirschsprung (8,9,10). Una variedad de anomalías y síndromes genéticos han sido reportados en asociación con neuroblastoma pero solo uno o pocos pacientes con cada asociación, lo que hace difícil establecer una relación estadísticamente válida. Un grupo de pacientes con neuroblastoma tienen una predisposición genética a desarrollar la enfermedad, la cual sigue un patrón autosómico dominante de herencia. Knudson y colaboradores han estimado que tanto como el 22% de todos los neuroblastomas podría ser el resultado de una mutación genética. Estimando que si una de estas personas sobrevive hay un 50% de probabilidades de que su descendencia sea portador de la mutación genética y se ha estimado que aquellos que hereden esta mutación tienen una probabilidad hasta del 63% de desarrollar un neuroblastoma (11). También ha sido descrito en gemelos e incidencia familiar tanto de madres a hijos como de padres a hijos (12,13,14).

#### PATOLOGIA

El aspecto macroscópico del neuroblastoma, es una masa usualmente violácea, sólida, muy vascularizada, con una pseudocápsula muy friable, la cual se puede romper y sangrar de forma importante con la manipulación quirúrgica. Los tumores maduros tienen una consistencia más sólida, son color carnosos blanquesino, en cambio los tumores inmaduros son a menudo muy necróticos. El patrón histológico es muy variable. El neuroblasto es una célula redonda, pequeña, con un gran núcleo y poco citoplasma. Los tumores inmaduros indiferenciados se caracterizan por tener células muy pequeñas. Los núcleos son de forma cónica, son hipercrómicos y pueden formar rosetas, el centro de estas rosetas está formado por una fina red de fibras nerviosas. Por medio del microscopio electrónico se pueden observar neurofibrillas y membranas electrónicamente densas, con gránulos secretores, donde probablemente se metabolizan las catecolaminas. Actualmente los tumores clasificados como neuroblastomas incluyen al ganglioneuroblastoma y ganglioneuroma y se piensa que estos últimos representan diferentes grados de maduración. Existe una tendencia general de asociar los tumores más diferenciados con enfermedad más localizada y de mejor pronóstico, pero

esta asociación no es absoluta. Como regla, si una proporción del tumor está compuesta de elementos inmaduros, el tumor se comporta como un neuroblastoma.

#### NEUROBLASTOMA

El neuroblastoma indiferenciado consiste de células redondas, pequeñas, densamente empaquetadas, con escaso citoplasma y poca evidencia de diferenciación. Las células pueden aparecer elongadas y bipolares, algunas veces se pueden reconocer las pseudorosetas tipo Homer-Wright alrededor de un área central de material eosinófilico, que es material neurofibrilar.

#### GANGLIONEUROBLASTOMA

Este tipo histológico representa un grupo muy heterogéneo en cuanto a su apariencia histológica, la cual va desde un neuroblastoma casi totalmente inmaduro hasta un ganglioneuroma casi completamente maduro. En algunos casos hay una mezcla entre neuroblastos y células ganglionares de una manera difusa, sin que exista una delimitación clara que separe los dos patrones histológicos.

#### GANGLIONEUROMA

Por definición este es un tumor benigno, que consiste de células ganglionares maduras, con un estroma de fondo de células parecidas a las schwann, fibroblastos y neuropilas. No está claro si los elementos celulares del estroma se originan de la misma proliferación celular que las células ganglionares o si ellas representan células normales infiltrantes provenientes del tumor, atraídas por señales inflamatorias no específicas o por factores neurotróficos específicos pero las células ganglionares representan solo una minoría de la masa total del ganglioneuroma. Estos tumores usualmente están bien encapsulados y no dan metástasis.

#### MANIFESTACIONES CLINICAS

El neuroblastoma puede tener manifestaciones clínicas muy variadas, dependiendo del sitio de localización. Los tumores mediastinales en el 50% de los casos pueden presentarse con síntomas respiratorios que sugieran el diagnóstico, la mayoría de los niños se presentan con síntomas leves o moderados de infección de vías respiratorias superiores, sin embargo algunos pacientes pueden presentarse con un cuadro de bronconeumonía aguda e insuficiencia respiratoria severa (14). Tanto los tumores mediastinales como retroperitoneales pueden presentarse con sintomatología neurológica por compresión medular (15). Los pacientes con tumores cervicales o en el mediastino superior pueden presentarse con un síndrome de Horner manifestado por: Ptosis, miosis, enofthalmos y heterocromía del iris ipsilateral al lado del tumor, por compromiso del ganglio estrellado (17). Cuando hay invasión del canal medular se manifiesta como un cuadro de paraplejía por compresión peridural de la médula espinal (15,16,18,19).

Otros pacientes pueden presentarse como un cuadro de ataxia cerebelosa aguda, caracterizado por opsomoclonus y nistagmus caótico denominado síndrome de "Los ojos danzarines". Esta puede ser la primera manifestación clínica de un neuroblastoma mediastinal oculto (20,21,22,23,24,25,26). Los tumores que se encuentran en el mediastino posterior pueden ocasionar disfagia por compresión extrínseca del esófago (14,16). Las masas cervicales y supraclaviculares siempre del mismo lado de la lesión pueden ser la única manifestación de un neuroblastoma mediastinal. (14).

#### DIAGNOSTICO

Un acuerdo en los criterios diagnósticos ha sido establecido por un grupo internacional, que representa la mayoría de los principales grupos pediátricos oncológicos del mundo (27). En esta reunión los participantes establecieron un mínimo de criterios para hacer el diagnóstico de neuroblastoma. El diagnóstico de neuroblastoma es establecido si:

- 1.- Diagnóstico histopatológico de una muestra de tejido tumoral obtenido por los métodos convencionales, incluyendo microscopía electrónica si es necesario.
- 2.- Biopsia de médula ósea que contenga de manera inequívoca células tumorales, con una muestra de orina que contenga niveles urinarios elevados de los metabolitos de las catecolaminas (ácido vanil mandélico o ácido homovanílico mayor de 3 desviaciones standard del promedio por mg de creatinina para la edad).

Un mínimo de exámenes son necesarios para determinar el estado de la enfermedad.

Cuadro # 1.-Mínimo de exámenes requeridos para determinar el estado de la enfermedad.

#### SITIO DEL TUMOR

#### EXAMEN

Primario

TAC, ultrasonido, resonancia magnética.

Metástasis

Aspirado de médula ósea de espinas ilíacas posteriores bilaterales radiografías de huesos largos y gammagrama óseo con difosfato con Tc 99, con o sin Iodo 131 o I 123-MIBG.

TAC abdominal y de hígado, ultrasonido o resonancia magnética, radiografía de tórax (AP y lateral) y TAC de tórax.

Marcadores

Metabolitos de las catecolaminas urinarias (AVM y AIV).

Entre más estudios se le realicen a un paciente más probabilidades hay de determinar con exactitud la diseminación de la enfermedad. Los exámenes de imágenes diagnósticos convencionales incluyen radiografías simples, gammagrama óseo (28,29), ultrasonido (30), TAC (31,32), resonancia magnética (33). Las radiografías simples son muy útiles en detectar el tumor, en los neuroblastomas de mediastino posterior y calcificaciones. La serie ósea y el gammagrama óseo

nos ayuda a identificar las metástasis a la cortical del hueso. El ultrasonido no es muy útil en los neuroblastomas torácicos, es más útil en evaluar tumores abdominales, incluso crecimientos ganglionares y metástasis hepáticas. La TAC y la resonancia magnética son los estudios más útiles para determinar la extensión de los neuroblastomas torácicos. Este tipo de estudio puede determinar la extensión de un tumor torácico al espacio peridural y se puede complementar con una mielografía de ser necesario. Además estos estudios proveen información de metástasis de craneo, órbita, mandíbula y cerebro. Hasta el momento actual el gammagrama óseo con difosfonato Tc 99 es el estudio más útil para evaluar metástasis ósea, sin embargo el gammagrama con metaiodobenzilguanidina (MIBG) parece promisorio. El hecho de que los neuroblastomas en un 90 a 95% produzcan catecolaminas es una gran ventaja, ya que estos compuestos o sus metabolitos pueden ser determinados en suero o en orina. La determinación de catecolaminas, no solo proporciona ayuda diagnóstica en el neuroblastoma, sino que pueden ser utilizados como marcadores en el seguimiento de los pacientes para determinar la actividad tumoral. También como factores pronósticos, porque los tumores maduros secretan AVH y los inmaduros o diferenciados producen más AHV. Datos recientes indican que los tumores malignos diseminados tienen niveles urinarios elevados de clonitina y homoserina, así como niveles séricos elevados de enolasa neurona específica y ferritina. Hasta el 25% de los pacientes con neuroblastoma tienen suero positivo para antígeno carcinoembrionario (1). Recientes estudios revelan que el aspirado o biopsia de médula ósea puede tener compromiso tumoral hasta en el 20% de los pacientes con neuroblastoma. El número de aspirados o de biopsias para determinación, la invasión tumoral varía con cada institución, sin embargo entre mayor número de aspirados o biopsias se realicen mayor será la probabilidad de encontrar compromiso medular. Este estudio es muy importante, ya que cambia el estadio de la enfermedad y el tratamiento. En el futuro es posible que con técnicas inmunocitológicas específicas para neuroblastoma puedan obviarse los múltiples aspirados o biopsias que hasta ahora son necesarios (34). La evaluación histológica proporciona el diagnóstico definitivo, sin embargo en el caso de tumores muy avanzados, irrecesables, la evaluación tomográfica, el aspirado y biopsia de médula ósea positivo y las determinaciones elevadas de marcadores tumorales ya sean séricos o urinarios pueden ser suficientes para el diagnóstico y obviar la necesidad de una biopsia operatoria inicial.

#### ESTADIFICACION

El tratamiento del neuroblastoma depende de la extensión de la enfermedad al momento del diagnóstico. Determinado por la clínica y la estadificación

quirúrgica, el grupo de estudio para los niños con cáncer utilizó la clasificación diseñada por Evans. (35)

## TABLA - 2

### Estadificación del Neuroblastoma

ESTADIO	CRITERIO
I	Tumor confinado al órgano de origen (totalmente resecable).
II	Tumor que se extiende más allá del órgano de origen, pero no cruza la línea media, nódulos regionales pueden estar involucrados.
III	Tumor que se extiende más allá de la línea media, avanzando sobre los tejidos del lado opuesto (excluyendo el tumor que cuelga).
IV	Metástasis distantes (esqueleto, otros órganos, tejidos blandos y nódulos linfáticos distantes).
IVs	Enfermedad remota confinada al hígado, tejido subcutáneo y médula ósea pero sin compromiso de la corteza ósea.

La otra clasificación utilizada por el grupo de oncología pediátrica es la que sigue los criterios de estadificación del Hospital de Investigación de los Niños de St. Jude. (36). Ver TABLA # 3.

### Estadificación del Neuroblastoma del Hosp. de Inv. de los Niños de St. Jude.

ESTADIO	CRITERIO
I	Tumor localizado, completamente resecado sin invasión local.
IIA	Tumor localizado, resección incompleta con tumor microscópico residual.
IIB	Tumor localizado, con resección parcial o no resecado.
IIIA	Tumor con diseminación sistémica o local, confinado a una región linfonodular, hígado o piel sin compromiso de la médula o corteza ósea.
IIIB	Igual que IIIA, pero con evidencia de una lesión ósea destructiva a simple, sin invasión médula ósea.
IIIC	Tumor generalizado en hueso y médula ósea ó solo en médula ósea.

### TRATAMIENTO

El tratamiento en el neuroblastoma torácico depende del estadio del tumor al momento del diagnóstico. El tratamiento para el estadio I deberá ser la resección completa de la tumoración, que permita hacer un diagnóstico y estadificación exacta. La radioterapia como tratamiento complementario solo deberá ser considerada en los pacientes mayores de 12 años de edad. En los pacientes con estadio I no se recomienda radiación para espinal de rutina, por la alta incidencia de complicaciones como escoliosis y paraplejia 8-12%. (14)

El tratamiento para el estadio II es controversial, ya que algunos autores como Gooñ sostienen que con la resección quirúrgica es suficiente.(37)

Sin embargo Eubie y colaboradores (38) sugieren agregar al tratamiento quirúrgico quimioterapia en caso de enfermedad residual microscópica o compromiso ganglionar regional; se agregó radioterapia al manejo en caso de enfermedad residual macroscópica o resección incompleta del tumor. Usando este esquema de tratamiento ellos reportan una tasa de supervivencia a 40 meses del 92%.

Castleberry (39) recomienda para los estadios I y II solo tratamiento quirúrgico lo que elimina la morbilidad asociada de la radioterapia y quimioterapia.

En los pacientes con estadio III y IV se debe combinar el tratamiento quirúrgico con radioterapia y quimioterapia. El tratamiento con radioterapia tiene su principal indicación en los pacientes con neuroblastoma primario localizado pero irresecable. La radioterapia tiene un papel ilimitado en los pacientes con neuroblastoma por la alta frecuencia de enfermedad metastásica. Indicaciones para el tratamiento con radioterapia incluyen: 1.- Control de un tumor localizado que no puede ser resecado y que no responde completamente a la quimioterapia; 2.- Como tratamiento paliativo de masas irresecables que causan dolor o disfunción orgánica; 3.- Como posible tratamiento en el neuroblastoma estadio IVs.

La quimioterapia forma parte importante del tratamiento del neuroblastoma, por que este se encuentra ampliamente diseminado al momento del diagnóstico o puede recurrir en sitios metastásicos. Una gran variedad de agentes quimioterapéuticos son útiles en el neuroblastoma, estos incluyen la ciclofosfamida, doxurubicina, cis-platinun, epípodofilotoxinas, y vincristina, se ha comprobado que el uso en pares o la combinación de estos da mejores resultados que el uso como drogas individuales. La combinación más efectiva de estos agentes es la ciclofosfamida mas la doxurubicina, y el cis-platinun mas epípodofilotoxina; una tendencia mas reciente ha sido usar dos o mas de estas drogas en infusión continua o a grandes dosis(39,40,41). casi todos los neuroblastomas estadio IV son fatales y se comportan como neuroblastomas típicos, son muy raros los reportes de regresión verdadera, por lo que los grandes esfuerzos terapéuticos deben ser reservados para este grupo de pacientes.

#### PRONOSTICO

El neuroblastoma es un tumor de particular interes por que se sabe que se originan de las células de la cresta neural, las cuales poseen el potencial de maduración(41,42,43,44). Los neuroblastomas son tumores difíciles de graduar histológicamente por que tienen una gran variabilidad en la diferenciación celular dentro del mismo tumor, desde una celularidad muy maligna a elementos

benignos como el ganglioneuroma. Según los diferentes estudios realizados sobre neuroblastoma torácico (15,16,37,45) los factores pronósticos más importantes en la sobrevida de los pacientes con neuroblastoma torácico son la edad (pacientes menores de 2 años), estadio clínico al momento del diagnóstico (Estadio I y II) y la histología del tumor. El mejor pronóstico observado en los neuroblastomas torácicos parece estar relacionado con la sintomatología temprana de la enfermedad, lo que permite detectarlos en estadios más tempranos en comparación con los neuroblastomas abdominales y la alta incidencia de tumores bien diferenciados en el tórax en comparación con otros sitios. Parece haber un factor desconocido adicional que confiere un mejor pronóstico a los pacientes menores de 1 año de edad (37). Según catalano (45), la edad (menores de 1 año), es el factor más importante en el pronóstico de los pacientes con neuroblastoma torácico. Según Filler (14) la edad y el estadio (metástasis óseas) son los factores pronósticos más importantes. El neuroblastoma torácico parece ser más localizado y tiene una mayor tendencia a la maduración que el neuroblastoma en otros sitios. Esto resulta en una menor estadificación al momento del diagnóstico (16). Los niveles séricos de ferritina tiene un valor pronóstico, en pacientes con estadios tempranos raramente esta elevada, mientras que en más de la mitad de los pacientes con estadios avanzados tiene una elevación significativa (mayor de 142 ng/ml) aquellos con niveles elevados tienen mucho menos probabilidades de sobrevida libre de enfermedad (P menor de .01) (46,47). La sobrevida es menor en pacientes con niveles de enolasa neuronal específica mayor de 100 ng/ml (p menor de .01) (48). Los niveles elevados de LDH es más común en pacientes con enfermedad diseminada, niños con niveles mayores de 1500 u/ml han sido asociados con muy mal pronóstico (49). Tumores celulares con cariotipo hiperdiploide (o con aumento del contenido de DNA) se encuentran estadios más tempranos de la enfermedad y responderán favorablemente al tratamiento con ciclofosfamida y doxorubicina (50). La presencia de un aumento del N-myc en las células tumoral esta asociada a tumores de progresión muy rápida y de pobre pronóstico (51). Por último parece haber una fuerte correlación entre la delección del cromosoma 1p y una pobre sobrevida (52).

#### MATERIAL Y METODOS

Se hizo un estudio retrospectivo, de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma durante el periodo de 1980 a 1992; inicialmente el estudio comprendía el período de 1970 a 1992, pero no se pudo realizar debido a que muchos de

de los expedientes durante el período de 1970 a 1980 no se pudieron recavar del archivo del hospital. Los registros de los pacientes fueron obtenidos de los archivos del servicio de cirugía de tórax y endoscopia y del servicio de oncología, corroborándose los diagnósticos en el servicio de patología. Las variables que se analizaron fueron: nombre, registro de expediente, edad, sexo, lugar de procedencia, fecha de ingreso, fecha de egreso, antecedentes familiares (neoplásicos), antecedentes maternos (ingesta de anticonvulsivos y alcohol), síndromes asociados (enteroedemas de Hirschsprung, síndrome de Beckwith-Wiedemann, síndrome feto-alcohol, síndrome hidantoína-fetal, neurofibromatosis, síndrome de Klippel-Feil, diagnóstico al ingreso, síntomas, signos, exámenes diagnósticos como: radiografía de tórax AP y lateral, radiografía de cráneo y huesos largos, gammagrama óseo, ultrasonido, tomografía axial computerizada, resonancia magnética, aspirado y biopsia de médula ósea, catecolaminas séricas y urinarias y otros exámenes que se consideran importantes para el diagnóstico. Diagnóstico preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio, estadificación, diagnóstico histopatológico, tratamiento: quirúrgico, radioterapia, quimioterapia y la combinación de las anteriores, morbilidad relacionada con los tratamientos recibidos, evolución, seguimiento y mortalidad. Seleccionándose para el estudio únicamente los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma intratorácico. Sin embargo se revisaron todos los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma durante este mismo período para comparar la edad, sexo, estadio, diagnóstico histológico y mortalidad entre ambos grupos. Aplicándose para el análisis estadístico de las variables  $\chi^2$ .

#### RESULTADOS

Durante el período de 1980 a 1992 se recopiló un total de 44 casos de neuroblastoma. 34 pacientes con neuroblastoma extratorácico (77.3%) y 10 pacientes con neuroblastoma intratorácico (22.7%). El promedio de edad de los pacientes con neuroblastoma extratorácico fue de 27.4 meses con un rango de edad que varió entre 0.9 meses (27 días) y 94 meses (7 años, 10 meses). Los pacientes con neuroblastoma mediastinal tuvieron un promedio de edad de 23.4 meses, con un rango que varió de 0.4 meses (12 días) a 65 meses (5 años, 5 meses), no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p > 0.54$ ).

En relación al sexo en los neuroblastomas extratorácicos se encontró que en 25 casos (56.8%) fueron masculinos y 19 casos fueron femeninos (43.2%), dando una relación masculino-femenino de 1.3:1. Para los neuroblastomas mediastinales se encontraron 4 pacientes masculinos (40%) y 6 pacientes femeninos (60%), quedando una relación masculino-femenino de 1:1.5. No se encontraron diferencias

estadísticamente significativa entre ambos grupos(p 0.54).

No se encontraron antecedentes familiares de neuroblastoma u otra neoplasia en el grupo de pacientes estudiados.

De los antecedentes maternos estudiados solo en un paciente se encontro ingesta de alcohol de mas de litro de pulque diario durante el embarazo,naciendo el niño con edema generalizado,masa renal derecha y neuroblastoma torácico.

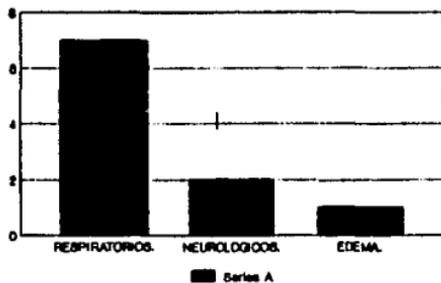
De los síndromes asociados a neuroblastoma(Beckwith-Wiedemann,Von Reclinghausen, Hirschsprung,Feocromocstoma,Klippel-Feil e Hidantoino-fetal)no se encontro reportado ninguno,y el paciente con antecedente de alcoholismo materno,no se refiere en el expediente fenotípicamente como portador del síndrome feto-alcohol.

De los síntomas con que se presentaron los pacientes con neuroblastoma torácico, 70% fueron respiratorios,20% neurológicos y 10% urinarios(cuadro 2).Entre los síntomas respiratorios los síntomas por los que acudieron los pacientes al medico fueron:polípnea(4 casos), tiros intercostales(3 casos),Tos(2 casos), aleteo nasal(2 casos),cianosis de esfuerzo(2 casos), estridor(2 casos),sibilancias(1 caso), y dolor retroesternal(1 caso).Los síntomas neurológicos se debieron a la compresión médular por el tumor manifestado por: Marcha atáxica en los dos pacientes,debilidad y paraparesia en las extremidades inferiores.El paciente con síntomas urinarios se presento con edema generalizado y una masa en el flanco,derecho dependiente de riñon.

Al analizar los signos encontrados en la exploración física,el 60%(6 pacientes) tenían signos relacionados con el aparato respiratorio:Tiros intercostales(4 casos),polípnea(3 casos), aleteo nasal(2 casos), cianosis peribucal(2 casos), hipoventilación pulmonar(2 casos),derrame pleural izquierdo(1 caso), neumotorax derecho(1 caso), sibilancias,estertores y estridor(1 caso respectivamente). Los dos pacientes con síntomas neurológicos tenían marcha atáxica y debilidad en las extremidades inferiores.De los 10 casos con neuroblastoma torácico el 40% tenían adenomegalias supraclaviculares y cervicales.Un paciente se encontro edema de pared abdominal,genitales,extremidades inferiores y se corrobora la masa en la fosa renal derecha,este paciente ademas tenia criptorquidia bilateral.Un paciente tenía una exploración física normal(10%).

Los diagnósticos al ingreso de los pacientes con neuroblastoma torácico fueron: neuroblastoma torácico 3 pacientes(30%). tumor de mediastino posterior sin especificar etiología 2 casos(20%). Linfoma 1 caso(10%),bronconeumonía izquierda 1 caso(10%),meningoencefalitis Vrs.síndrome de Guillan Barré 1 caso(10%),atáxia

## NEUROBLASTOMA INTRATORACICO. SINTOMAS.



FUENTE: NIM

Entre los estudios diagnósticos se hizo radiografía de tórax AP y lateral a todos los pacientes, encontrando un tumor de mediastino posterior en 9 pacientes (90%), que hizo sospechar el diagnóstico, un paciente (10%), en base a los hallazgos radiológicos, historia y exploración física fue diagnosticado como bronconeumonía izquierda, 3 pacientes (30%) tenían el tumor del lado derecho y tres pacientes (30%) del lado izquierdo, en 4 pacientes (40%), no se especifica el lado de la lesión. Otros hallazgos radiológicos descritos son desviación de la tráquea en sentido contralateral a la lesión en 1 paciente, atelectasia apical izquierda, y neumotórax espontáneo derecho. (ver cuadro No. )

La serie ósea se realizó en 7 pacientes (70%), 3 pacientes tenían lesiones osteolíticas con reacción periostica (1 en el fémur derecho, uno en la tibia derecha, y otro en la metafisis distal del fémur izquierdo). En 5 pacientes la serie ósea fue normal (50%), y en tres pacientes no se realizó (30%) (ver cuadro No. ).

Ultrasonido se realizó en dos pacientes (20%) siendo interpretado en un paciente como normal y otro como teratoma de mediastino posterior., no se realizó el estudio en 8 pacientes (80%).

Tomografía axial computarizada se realizó en 5 pacientes (50%), interpretándose como neuroblastoma de mediastino posterior en 3 pacientes, uno se interpretó como tumor de mediastino posterior sin especificar etiología, un paciente se interpretó como linfoma y en un paciente se identificó la compresión extradural del canal medular. En 5 pacientes no se realizó el estudio.

El aspirado de médula ósea se realizó en 6 pacientes (60%), siendo normal en 5 pacientes y uno salió con médula ósea con tumor. No se realizó el estudio en 4 pacientes (40%).

La determinación de las catecolaminas urinarias se realizó en 6 pacientes (60%). Fue normal en 5 y estuvo elevado en uno. El estudio no se realizó en 4 pacientes (40%). Todos los pacientes fueron sometidos a una toracotomía posterolateral haciéndose el diagnóstico de neuroblastoma en 7 pacientes (70%). En dos pacientes hubo que esperar el análisis histopatológico de la masa para hacer el diagnóstico del neuroblastoma y un paciente por su aspecto macroscópico fue interpretado como un neurofibroma.

Los tipos histológicos encontrados en esta serie fue neuroblastoma 70% y ganglioneuroma en el 30% (7 y 3 pacientes respectivamente). No se encontró ningún ganglioneuroblastoma.

En cuanto a la estadificación de los pacientes estudiados, 30% tenían estadio

I (3 pacientes), 40%(4 pacientes) estado II, 10%(1 paciente) estado III, 10%(1 paciente) estado IV y 10%(1 paciente) estado IVs. El paciente con estado III tenía compresión peridural por invasión del canal medular. El paciente con estado IV tenía invasión del pulmón izquierdo adyacente al tumor, invasión de grandes vasos, pleura y la pared costal izquierda contigua al tumor. El paciente con estado IVs tenía un tumor bien localizado en el mediastino posterior superior derecho, el cual fue resecado en un 95%, pero tenía invasión medular al momento del diagnóstico.

Todos los pacientes fueron sometidos a una toracotomía posterolateral. En el 30% se logró una resección completa del tumor, no requiriendo tratamiento adicional. En el 40% se hizo una resección parcial, 10% solo se tomó biopsia de la tumoración por considerarla irresecable y en el 20% no se especifica el porcentaje de resección. En los pacientes que se logró una resección completa del tumor no se le dió ninguna forma de tratamiento adicional. El treinta por ciento (3 pacientes) recibieron quimioterapia. Uno con resección quirúrgica incompleta, uno con tumor localizado pero con invasión medular y otro con tumor irresecable, este último recibió además radioterapia. Todos los pacientes recibieron un esquema de tres drogas con vincristina, ciclofosfamida y adriamicina. De los cuales un paciente está curado después de 4 años de seguimiento, uno falleció por una septicemia por candida secundaria a una granulocitopenia inducida por los agentes quimioterapéuticos que estaba recibiendo (paciente con tumor localizado e invasión medular). El paciente con el tumor irresecable abandonó el tratamiento después de 4 meses de tratamiento con radioterapia y quimioterapia.

Entre las complicaciones quirúrgicas que tuvieron los pacientes secundaria al tratamiento quirúrgico recibido fueron: Un paciente quedó con síndrome de Horner derecho y lesión del plexo braquial derecho, después de la resección quirúrgica, actualmente en fisioterapia. Un paciente presentó un neumotórax izquierdo y atelectasia derecha en el posoperatorio inmediato por mal funcionamiento de la sonda pleural. Un paciente presentó crisis convulsivas en el posoperatorio inmediato, que se suprimieron con diazepam, sin complicaciones. De los pacientes con compresión medular uno fue sometido a una laminectomía previa a la toracotomía, y el otro paciente se efectuó el abordaje tumoral a través del tórax. Los dos pacientes quedaron con secuelas, uno con marcha claudicante, y alteraciones en control de esfínteres. El otro paciente quedó parapléjico secundario a la compresión medular, pero no ha tenido recidiva tumoral después de 4 años de seguimiento.

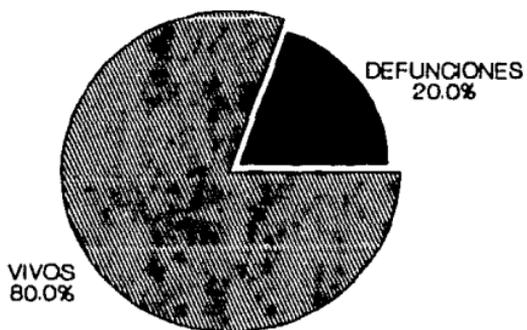
Al analizar el seguimiento de los pacientes estudiados se encontró que 4 pacientes se encuentran "curados", con un periodo de seguimiento que va de

2 a 4 años libres de tumor. Un paciente con compresión medular, se le reseco el 60% del tumor a travez de una toracotomía, con un neuroblastoma histológicamente innaduro poco diferenciado, no recibió quimioterapia ni radioterapia, libre de tumor 4 años de seguimiento. Paciente de 3 años, resección completa de un ganglioneuroma, no recibió quimioterapia, ni radioterapia, seguimiento de 2 años libre de tumor; paciente de 10 meses, con neuroblastoma torácico estadio II, resección del 50%, recibió quimioterapia con vincristina, ciclofosfamida y adriamicina, 4 años de seguimiento libre de tumor. Síndrome de Horner y lesión del plexo braquial residual, actualmente en fisioterapia. Paciente de 33 días de edad, con diagnóstico de neuroblastoma, no se especifica en la nota operatoria el porcentaje de resección tumoral, no recibió quimioterapia, ni radioterapia, 4 años de seguimiento libre de tumor. El 30% de los pacientes abandonaron el seguimiento. Un paciente de 12 días de edad, hijo de madre alcoholica, con neuroblastoma moderadamente diferenciado, se le efectuó una resección total del tumor, no recibió quimioterapia, ni radioterapia, se perdió después de 4 meses de seguimiento, evolucionaba favorablemente. Un paciente de 3 años de edad, con resección total del tumor, no recibió quimioterapia, ni radioterapia, con diagnóstico histológico de ganglioneuroma, dado de alta en buenas condiciones, no regresó a control Y un paciente con un tumor irreseccable estadio IV, con diagnóstico histológico de neuroblastoma, al que se le tomó unicamente biopsia, recibió quimioterapia y radioterapia durante 4 meses, luego se perdió de la consulta.

Un paciente con Neuroblastoma estadio III, invasión del canal medular, sometida a toracotomía con resección del 90% y laminectomía de T3 a T7 con resección del 80%, con diagnóstico histológico de ganglioneuroma, no recibió quimioterapia ni radioterapia, quedo con alteraciones de la marcha y escoliosis izquierda torácica, actualmente en fisioterapia con recuperación parcial de la marcha, en la ultima cita se refiere recurrencia tumoral a nivel medular, despues de 4 años de seguimiento. Pendiente TAC para corroborar recidiva.

La tasa de sobrevivida fue de un 80%, con una mortalidad del 20%, ambos pacientes menores de 2 años de edad, Uno con estadio II, con diagnóstico histológico de neuroblastoma, murió 2 años después por un cuadro de bronconeumonía e insuficiencia respiratoria severa. No por diseminación de la enfermedad. Y un paciente de 4 meses de edad, con un neuroblastoma de histología favorable, estadio IVs (localizado pero con invasión medular) el cual murió de una septicemia por candida, secundaria a una granulocitopenía inducida por la quimioterapia.

# NEUROBLASTOMA INTRATORACICO. SOBREVIDA.



FUENTE: HIM.

## DISCUSION

La incidencia del neuroblastoma torácico tiene un rango de variación bastante amplio, según la serie consultada, variando desde un 7% hasta un 46%. (14,15,16, 45,53). En nuestra serie de 44 pacientes con neuroblastoma el 22.7% fueron torácicos (10 pacientes).

## SERIES DE NEUROBLASTOMA TORACICO REPORTADAS

McLatchie y colab.	7.0%
Young	14.0%
Filler y colab.	7.9%
Catalano y Colab.	20.0%
HIM	22.7%
Adams y colab.	46.0%

En los neuroblastomas el sitio de localización es un factor pronóstico. El neuroblastoma torácico tiene una tasa mayor de sobrevida que el neuroblastoma adrenal o retroperitoneal. (14,15,16,53). Filler (14) en su serie de 27 niños con neuroblastoma torácico encontró una sobrevida del 85% comparado con una sobrevida de 62% del neuroblastoma en otros sitios. Adams (15) en se serie de 80 pacientes encontró una sobrevida del 88% en los neuroblastomas torácicos y de 45% de los neuroblastomas en general. Goon (37) en su revisión de 37 casos de neuroblastoma torácico atribuye el mejor pronóstico del neuroblastoma torácico en comparación con el neuroblastoma abdominal a la presentación temprana de la enfermedad y a la mayor incidencia de tumores mejor diferenciados en el torax. En nuestra serie el neuroblastoma torácico mostró una mejor sobrevida (80% que la del neuroblastoma de otros sitios (55%).

## EDAD

Según los diferentes estudios realizados sobre neuroblastoma torácico (14,15,16, 37,45), la edad es el factor pronóstico más importante en la sobrevida de los pacientes. Catalano (45) en su serie de 41 pacientes encontró una sobrevida de 90% en los pacientes menores de 1 año de edad, 87% en los menores de 2 años y 34% en los pacientes entre 2 y 12 años. Filler (14) en su serie de 27 pacientes encontró una tasa de sobrevida de 100% en los niños menores de 2 años (19 pacientes) y 50% en los niños mayores de 2 años. Nuestra serie no sustenta este concepto ya que los dos pacientes que fallecieron eran menores de 2 años. Estos autores atribuyen la mejor sobrevida en estos pacientes debido a que producen síntomas en forma más temprana, lo que permite detectarlos en estadíos I y II en los cuales la resección quirúrgica del tumor es suficiente para lograr la curación.

Sin embargo en nuestra serie el promedio de edad de los pacientes con neuroblastoma torácico fue de 23.4 meses y el de los pacientes con neuroblastoma en otros sitios fue de 27.4 meses no encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

Aunque las causas de muerte en nuestros dos pacientes no estuvieron relacionados con la diseminación de la enfermedad, sí fue importante el estado al momento del diagnóstico en uno de ellos (IVS), porque esto modificó la forma de tratamiento, ya que hubo que agregar a su manejo quimioterapia.

#### SEXO

En cuanto al sexo se sabe que no hay una diferencia con los neuroblastomas de otro sitio, ni es un factor pronóstico. (14,15,16)

En nuestra serie no se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los neuroblastomas torácicos y los neuroblastomas de otro sitio. Sin embargo las dos muertes que ocurrieron en nuestra serie fueron del sexo femenino y son muy pocos pacientes para establecer una asociación estadísticamente valedera.

#### ANTECEDENTES FAMILIARES

Aunque un grupo de pacientes con neuroblastoma tienen una predisposición genética a desarrollar la enfermedad, (11,12,13,14), en nuestra serie de 44 pacientes con neuroblastoma, no encontramos antecedentes familiares de la enfermedad.

#### SUSTANCIAS DEL MEDIO AMBIENTE

Se sabe que el neuroblastoma esta asociado con la exposición de la madre a anticonvulsivantes y alcohol (6,7,8), en nuestra serie de 10 pacientes con neuroblastoma torácico encontramos el antecedente de una madre que ingería más de 1 litro de pulque diario. El paciente ingresó al hospital a los 33 días de vida por edema generalizado e hidronefrosis derecha, detectándosele posteriormente un neuroblastoma mediastinal.

#### ANTECEDENTES MATERNOS

Se investigaron antecedentes maternos de hipertensión y crisis de rubor descritos por Hays en los pacientes con neuroblastoma congénito (1). En nuestra casuística no se encontraron pacientes con estos antecedentes maternos.

#### SINTOMAS

El neuroblastoma torácico puede presentarse con síntomas respiratorios, neurológicos, alimentarios, urinarios o ser asintomáticos y ser diagnosticado con la toma de una radiografía de tórax por otro motivo. En ocasiones las adenomegalias

lias cervicales o supraclaviculares pueden ser el único signo de un neuroblastoma torácico. (14,16,53). En otros pacientes pueden presentarse como síndromes paraneoplásicos como diarrea intratable por producción de polipeptido intestinal vasoactivo (63,64), como un síndrome de Horner por compromiso del ganglio estrellado (17), o como una encefalopatía miocloníca (20,21,22,23,24,25,26). La frecuencia de los síntomas varía de una serie a otra. (14,16,53). Ver cuadro 4.

Cuadro # 4.- Tabla comparativa de los síntomas de Neuroblastoma Torácico reportada en las diferentes series.

SINTOMAS	HIM	McLATCHIE	FILLER	YOUNG
Respiratorios	7 (70%)	2 (29%)	14 (51.8%)	18 (39.1%)
Neurológicos	2 (20%)	5 (71%)	2 ( 7.4%)	12 (26.0%)
Alimentarios	-	-	-	10 (21.7%)
Urinaríos	1 (10%)	3 (42.8%)	-	3 ( 6.5%)
Otros	-	-	5 (18.5%)	18 (39.1%)
Asintomáticos	-	-	6 (22.2%)	-
TOTAL DE CASOS	10	7	27	46

En nuestra serie predominaron los síntomas respiratorios 70%, manifestado por datos de dificultad respiratoria como polípnea, tiros intercostales, aleteo nasal, estridor, sibilancias y cianosis. La incidencia de síntomas respiratorios en los pacientes con neuroblastoma torácico es variable desde un 28% a un 56% (14,16,33) a la exploración física. En el 60% de los pacientes de nuestra serie habían signos de compromiso de la vía respiratoria como polípnea, tiros intercostales, aleteo nasal, cianosis peribucal, hipoventilación pulmonar, neumotórax, datos de derrame pleural, estridor, sibilancias o estertores. Ver cuadro # 5.

#### Signos Respiratorios

Tiros intercostales	4 casos
Polípnea	3 casos
Aleteo nasal	2 casos
Cianosis peribucal	2 casos
Hipoventilación pulmonar	1 caso
Derrame pleural	1 caso

Sibilancias	1 caso
Estertores	1 caso
Estridor	1 caso

La presentación de síntomas neurológicos también varía de acuerdo a la serie consultada de un 7.4% a un 71.4% (14,16,33). En nuestra casuística el 20% de los pacientes tuvieron síntomas y signos neurológicos. Ver cuadro # ). El neuroblastoma torácico se puede presentar con síntomas y signos de compresión medular por invasión del tumor al espacio peridural (15,16,18,19), otros pacientes se les puede presentar como un síndrome de Horner por compromiso del ganglio estrellado (17) y en otros pacientes se le puede presentar como una encefalopatía mioclónica manifestado por ataxia y nistagmus caótico (20,21,22,23,24,25,26). Los dos casos de nuestra serie se presentaron con síntomas de compresión medular manifestado por ataxia, debilidad en las extremidades inferiores y paraparesia. Cuando los niños con neuroblastoma torácico y compresión medular son menores de 2 años el diagnóstico es más difícil de establecer, ya que las quejas de los padres son la pérdida de las habilidades previamente adquiridas para caminar e irritabilidad. En nuestra serie de 2 pacientes eran mayores de 4 años de edad. El tratamiento de los pacientes con neuroblastoma torácico con invasión del canal medular, comprende una laminectomía con resección total o parcial del tumor extradural. El tumor primario de mediastino es resecado en un segundo tiempo y todos los pacientes deben de recibir radioterapia y quimioterapia (18,19). Sin embargo hay reportes de "curas" de pacientes con radioterapia y quimioterapia sin necesidad de laminectomía (65). La recuperación de la función neurológica puede ser completa si el paciente es diagnosticado en forma temprana, se efectúa una laminectomía sin lesión de la médula espinal y si se dan dosis bajas de radiación en los pacientes muy jóvenes. En nuestra serie solo un paciente fue sometido a toracotomía y laminectomía, sin radioterapia ni quimioterapia, actualmente con recurrencia tumoral y el otro paciente solo se le efectuó resección tumoral del 60% a través de una toracotomía, no recibió radioterapia ni quimioterapia, actualmente se encuentra libre de tumor a 4 años de seguimiento. Ambos pacientes quedaron con secuelas neurológicas importantes. Una de las secuelas más importantes de los pacientes con neuroblastoma torácico e invasión del canal medular, es la escoliosis sobre todo en los pacientes que reciben radioterapia a dosis muy altas (19). Uno de nuestros

pacientes tiene escoliosis probablemente como secuela de la laminectomía ya que no recibió radioterapia.

La sintomatología urinaria en los pacientes con neuroblastoma torácico, usualmente se manifiesta por infección del tracto urinario, hidronefrosis y megalo-ureter (16,53). La incidencia varía de un 6.5% (16) a un 42.8% (53). En nuestra revisión solo tuvimos un caso con hidronefrosis derecha. Según McLatchie y Young (15,16), la dilatación del sistema urinario puede ser un efecto directo de la invasión del tumor o metastasis. Sin embargo en nuestra serie ni en la de McLatchie (17) se demostró invasión del tumor hacia el tracto urinario por lo que creemos que la dilatación del tracto urinario puede ser un efecto distante del neuroblastoma. En la serie de Young (16), tres pacientes se presentaron con signos de infección de vías urinarias al momento de su presentación y en dos pacientes la urografía mostró una hidronefrosis bilateral con dilatación ureteral; en un paciente fue necesario el reimplante ureteral y la resolución a lo normal en forma espontánea ocurrió en otro paciente. Nuestro paciente con sintomatología urinaria tenía hidronefrosis derecha, la cual se resolvió en forma espontánea.

En nuestra serie no hubo pacientes con disfagia, Young (16) en su serie de 46 pacientes con neuroblastoma torácico tuvo una incidencia del 21.7%. Los neuroblastomas torácicos producen disfagia por compresión extrínseca del esófago. Cuatro pacientes (40%) de nuestra serie tuvieron adenomegalias supraclaviculares al momento del diagnóstico. Filler (14) en su serie de 27 pacientes encontró que en el 18.5% de los pacientes el neuroblastoma mediastinal fue descubierto porque su único síntoma fue una masa supraclavicular. En su serie todos los pacientes fueron mayores de 16 meses y la masa supraclavicular siempre se encontró del mismo lado del tumor primario.

Filler (14) encontró que en 6 niños (22.2%) la lesión mediastinal fue asintomática. El diagnóstico se hizo en base a un hallazgo radiológico como parte de la evaluación por otro problema: 3 niños por sospecha de cardiopatía congénita, uno por eritroblastosis, uno por diarrea y otro por irritabilidad. En nuestra serie no tuvimos pacientes asintomáticos.

### Diagnóstico de Ingreso

De los pacientes con neuroblastoma torácico solo en el 30% de los casos se hizo el diagnóstico al ingreso basados casi exclusivamente en la clínica y la radiografía de tórax. En dos pacientes se hizo el diagnóstico de tumor de mediastino posterior sin especificar etiología, en un caso se diagnosticó como linfoma de Hodgkin y un paciente fue catalogado como una bronconeumonía. Cuando el tumor se presenta básicamente como una lesión en el mediastino posterior, el diagnóstico diferencial debe incluir los quistes neuroentéricos y las duplicaciones del tracto digestivo y los tumores derivados del tubo neural. Cuando se acompaña de síntomas respiratorios el diagnóstico diferencial son las infecciones de las vías respiratorias tanto superiores como inferiores.

En uno de los dos casos que se presentaron con síntomas neurológicos por compresión medular se pensó en una meningoencefalitis vs un síndrome de Guillan-Barré y en el segundo caso se pensó en una ataxia cerebelosa aguda probablemente viral. Cuando el paciente se presenta con datos neurológicos el diagnóstico diferencial incluye las infecciones del sistema nervioso central, mielitis transversa y esclerosis múltiple. Ante la presencia de un síndrome de Horner en nuestro medio el diagnóstico diferencial es con tuberculosis.

El diagnóstico de neuroblastoma torácico es difícil porque es una entidad rara y en ocasiones se requiere de una tomografía axial computarizada, un aspirado de médula ósea y determinación de catecolaminas urinarias.

Cuando los pacientes se presentan con hidronefrosis es necesario efectuar estudios como urografía, uretrocistograma, uretrocistograma para descartar obstrucción pieloureteral, ureterocele, reflujo vesicoureteral y si es bilateral valvas uretrales posteriores.

### Cuadro # 6.- Neuroblastoma Torácico, Diagnósticos de Ingreso

Neuroblastoma torácico	3 casos
Tumor mediastino posterior	2 casos
Enfermedad de Hodgkin	1 caso
Bronconeumonía	1 caso
Meningoencefalitis vs Guillan-Barré	1 caso
Ataxia cerebelosa aguda prob. viral	1 caso
Hidronefrosis secundaria a valvas uretrales posteriores	1 caso.

## Métodos Diagnósticos

En la literatura hay un consenso general que la radiografía AP y lateral es el estudio más importante en el diagnóstico de los neuroblastomas torácicos (13,15,16,28,29,40). En nuestra serie, en 9 pacientes se detectó un tumor en el mediastino posterior y solo un paciente se catalogó como bronconeumonía, lo que da al estudio una alta sensibilidad.

Young (29) reporta una mayor incidencia de tumor en el hemitórax derecho y una mayor mortalidad en el lado izquierdo, sin encontrar una explicación para estos hallazgos. En nuestra serie no hubo predominio del lado derecho sobre el izquierdo y tampoco en la mortalidad. Ver cuadro # 7.

## Cuadro # 7.- Localización y Mortalidad

SITIO DE LA LESION	VIVOS	MUERTOS
Lado derecho	2	1
Lado izquierdo	2	1
No determinado	4	-

Otros hallazgos que se pueden encontrar en la radiografía de tórax son calcificaciones hasta en el 50% de los casos (1), derrame pleural (43), desviación de la tráquea y del mediastino en sentido contrario al lado de la lesión (42), atelectasias, erosiones costales en el sitio adyacente al tumor y colapso vertebral con erosión del pedículo. Aunque la radiografía de tórax es un estudio importante en el diagnóstico de neuroblastoma torácico, actualmente se recomienda un mínimo de exámenes para estadificar en forma más precisa la extensión de la enfermedad e incluyen tomografía y resonancia magnética (47,48,49), gammagrama óseo (44,45), ultrasonido (46), aspirado o biopsia de médula ósea y metabolitos de las catecolaminas en orina (AUM y AHV). El gammagrama es útil para detectar metastasis óseas, la tomografía y la resonancia determinan la localización, extensión y calcificaciones, además sirve para evaluar los neuroblastomas con invasión al espacio peridural auxiliado con una mielografía para determinar el grado de compresión medular. Una tomografía axial computarizada (TAC) que muestre un tumor irresecable, con un aspirado de médula ósea positivo para células tumorales y unas catecolaminas urinarias elevadas, pueden evitar una cirugía para obtener una biopsia (1). En nuestra serie no se efectuó ningún gammagrama óseo para estadificar el tumor, ni como parte del seguimiento de los pacientes.

El ultrasonido es el estudio más útil en los neuroblastomas abdominales, sin embargo en nuestra serie solo se realizó en 2 pacientes (20%) siendo reportado uno como normal y el segundo como teratoma torácico. La utilidad del ultrasonido es limitada en la evaluación de los pacientes con neuroblastoma torácico.

La TAC se hizo en 5 pacientes (50%), en 3 de ellos se diagnosticó neuroblastoma torácico, uno se interpretó como tumor de mediastino posterior sin precisar etiología y otro como linfoma.

En un paciente con sintomatología neurológica de compresión medular se logró determinar con exactitud el nivel de la invasión del espacio peridural. En 5 pacientes no se hizo el estudio. A ningún paciente se le realizó resonancia magnética.

Actualmente el grupo de estudio de niños con cancer (27) refieren que la TAC y la resonancia magnética son los estudios de imágenes que más información proporcionan al momento del diagnóstico de la enfermedad, permitiendo delimitar con más exactitud su estado e identificar si hay extensión intraespinal. Además estos estudios proporcionan información de las metastasis de cráneo, orbitas, mandíbula y cerebro.

Stark (48) reporta que la TAC, el gammagrama oseo, aspirado o biopsia de médula osea y la determinación de los metabolitos de las catecolaminas en orina (AUM y AHU) deben ser los exámenes de rutina para los pacientes con neuroblastoma torácico estadios III y IV en los cuales la resección quirúrgica no fue completa para evaluar la respuesta a la radioterapia, quimioterapia y recurrencia del tumor.

#### Gammagrama oseo.

Actualmente hay una gran variación en el número de aspirados de médula osea para valorar el compromiso medular en un paciente con neuroblastoma. Esta claro que determinar el compromiso medular es importante (50) porque cambia en forma radical el manejo del neuroblastoma torácico ya que además de la resección quirúrgica hay que agregar quimioterapia al tratamiento. Los estudios reportan que existe compromiso medular hasta en un 20% de los pacientes con neuroblastoma (1). En nuestra serie se efectuó aspirado de médula osea en 6 pacientes, demostrando invasión medular en un paciente (16.6%), normal en 5 pacientes y no se realizó el aspirado en 4 pacientes. El paciente con aspirado de médula osea positivo para infiltrado tumoral, además de la resección quirúrgica recibió quimioterapia con vincristina y ciclofosfamida muriendo de sepsis por candida, secundaria a una leucopenia severa inducida por los agentes quimioterapéuticos.

En un futuro, es posible que técnicas de inmunocitología específicas para neuroblastoma obviarán los múltiples estudios de médula que actualmente son

necesarios.

Cuadro # 8.- Estudio de Médula Osea vrs Sobrevida.

MEDULA OSEA	VIVOS	MUERTOS
Normal	4	1
Con Invasión tumoral	-	1
No se hizo	4	-

Debido a que los neuroblastomas son considerados tumores de las neuronas simpáticas postganglionares, deben de tener un fenotipo neurotransmisor adrenergico. El hecho de que del 90-95% de los tumores produzcan catecolaminas provee una gran ventaja diagnóstica ya que estos compuestos o sus metabolitos pueden ser medidos en el suero o la orina, además sirve en el seguimiento de los tumores que son secretores de catecolaminas (51,52). Una tasa AUM/AHU aumentada esta asociada a tumores con mejor pronóstico. Los tumores más maduros secretan mayor cantidad de AUM, en cambio los tumores inmaduros secretan mayores cantidades de AHU. Sin embargo en nuestra serie de 6 pacientes que se les hizo determinación de catecolaminas urinarias, solo uno las presentó elevadas (16.6%), probablemente tenga relación con la forma en que se recolecta y transporta la muestra hasta que es procesada, cabe recordar que esta debe ser recolectada y transportada a 4° C hasta su procesamiento.

Según Filler y colaboradores (14,15), los únicos factores pronósticos del neuroblastoma torácico son la edad y las metastasis oseas. En nuestra serie dos pacientes tuvieron metastasis de los cuales uno falleció y el otro no volvió a consulta después de 4 meses de tratamiento, por lo que las metastasis oseas continúan siendo un factor de mal pronóstico.

Actualmente el grupo de estudio de niños con cancer recomienda un mínimo de estudios para definir el estado de la enfermedad y son presentados en el siguiente cuadro.

Cuadro # 9.- Neuroblastoma Torácico, Mínimo de Estudios para Evaluación

SITIO DEL TUMOR	EXAMENES
Primario	Tomografía o resonancia magnética.
Metastasis	Aspirado de médula osea cresta ilíaca posterior bilateral. Radiografías y gammagrama oseos con difosfonato Tc 99, con o sin Iodo o I-MIBG.

## SITIO DEL TUMOR

## EXAMENES

Tomografía abdominal y hepática, ultrasonido ó resonancia.

Radiografía AP y lateral de tórax y TAC de tórax.

## Marcadores

Metabolitos de las catecolaminas en orina (VMA y HVA).

## Diagnóstico Transoperatorio

El aspecto macroscópico del tumor al momento de la toracotomía, una masa usualmente violacea, sólida, muy vascularizada, con una pseudocapsula muy friable, permitió sospechar el diagnóstico de neuroblastoma en el 70% de los casos, en el 30% restante hubo que esperar el resultado histopatológico del tumor.

## Estradificación

Adams refiere que el mejor pronóstico del neuroblastoma torácico está asociado con una edad menor de 3 años, tumores estadio I y un patrón difuso (15). La distribución de la enfermedad por estadios es diferente dependiendo de la edad del paciente al momento del diagnóstico, según el grupo de oncología pediátrica (53) solo 43% de los pacientes menores de 1 año tienen un estadio avanzado de la enfermedad, mientras que el 78% de los niños mayores de 1 año tienen un estadio III y IV al momento del diagnóstico. Esto podría explicar en parte el mejor pronóstico de los niños menores de 2 años de edad con neuroblastoma torácico (14,15,16,45). De nuestra serie 2 pacientes tenían un estadio avanzado (III y IV) al momento del diagnóstico y los dos eran mayores de 4 años. Actualmente uno con recidiva tumoral (estadio III) y el otro no volvió después de 4 meses de tratamiento con radioterapia y quimioterapia. El neuroblastoma torácico tiene una mayor tendencia a permanecer localizado y a la maduración espontánea que el neuroblastoma de otros sitios lo que resulta en una menor estadificación al momento del diagnóstico (16), sin embargo este hecho no se pudo confirmar en esta serie estudiada porque no hubo ninguna regresión o maduración corroborada. Según Filler (14), aparte de la edad el único factor que parece afectar el pronóstico, son las metastasis óseas. En la serie de Filler, de los 5 pacientes que murieron, 4 tenían metastasis óseas al momento del diagnóstico. En nuestra serie de los dos pacientes que murieron, uno tenía estadio IVs, tumor localizado con invasión de la médula ósea y aunque se resecó el 95% del tumor al momento de la toracotomía recibió quimioterapia, desarrollando una granulocitopenia y una sepsis por candida.

El mejor pronóstico de los neuroblastomas está asociado con los estadios I y II y cerca del 50% de los neuroblastomas torácicos caen dentro de este grupo. En esta serie el 70% de los pacientes tuvieron un estadio I y II al momento del diagnóstico. De los dos pacientes que murieron uno tenía estadio I, pero por una causa no relacionada con la enfermedad. El estadio es un factor importante porque determina el tipo de tratamiento a seguir lo cual se corrobora en esta serie.

A continuación presentamos un cuadro en que se relaciona el estadio con la sobrevida.

Cuadro # 10.- Neuroblastoma Torácico: Estadío vrs Sobrevida.

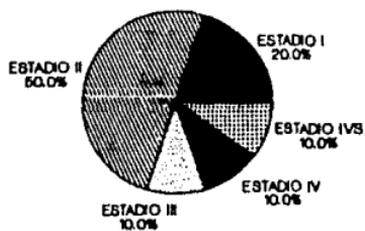
ESTADIO	VIVO	MUERTO	PERDIDOS	TOTAL DE CASOS
Estadio I	1	1	2	4
Estadio II	3	-	-	3
Estadio III	1	-	-	1
Estadio IV	-	-	1	1
Estadio IVs	-	1	-	1
TOTAL DE CASOS	5	2	3	10

Según Filler (14) en ausencia de metastasis oseas, la sobrevida de los pacientes con neuroblastoma torácico no se altera, aún en pacientes con grandes masas torácicas, con compromiso de ganglios axilares y cervicales, invasión del espacio peridural, síndrome de Horner, erosión de las costillas y vertebras y resección incompleta del tumor primario.

#### Histología

Los neuroblastomas torácicos son difíciles de estadificar histológicamente debido a su gran variabilidad en la diferenciación celular dentro de un mismo tumor, desde células muy malignas a elementos benignos de ganglioneuroma (28). En este estudio el 70% de los neuroblastomas fueron de tipo inmaduro y el 30% fueron ganglioneuomas. Los dos pacientes que fallecieron eran de histología inmadura. La mayoría de las series al igual que la nuestra sostienen que los tumores más maduros tienen mejor pronóstico porque tienden a estar más localizados y se asocian con estadios menores al momento del diagnóstico (14-16).

## NEUROBLASTOMA INTRATORACICO. ESTADIFICACION.



FUENTE: NIM

## Cuadro # 11.- Neuroblastoma Torácico: Histología Vrs Mortalidad

TIPO HISTOLOGICO	VIVO	MUERTO
Ganglioneurona	3	-
Ganglioneuroblastoma	-	-
Neuroblastoma	5	2

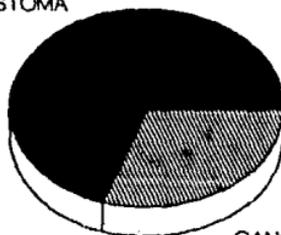
## Tratamiento

Como en el neuroblastoma de otros sitios, el pronóstico del neuroblastoma mediastinal está relacionado con el estadio al momento del diagnóstico porque de esto dependerá el tratamiento. Existe un consenso en la literatura en que el tratamiento para los tumores estadio I es la resección quirúrgica total del tumor, se debe considerar radioterapia adicional en los pacientes mayores de 12 años (16). Los pacientes estadio I con niveles elevados de catecolaminas urinarias antes de la resección y que persisten elevadas después de la resección quirúrgica, deben ser estudiados para identificar tumor primario abdominal. Este es un dato de mal pronóstico e indica que es necesaria otra forma de tratamiento adicional (16). El tratamiento de los tumores mediastinales estadio II es aún muy controversial ya que el beneficio de la quimioterapia como tratamiento adicional no ha sido bien establecido. Castleberry (54) en un estudio comparativo de 13 niños con neuroblastoma torácico localizado (estadio I y II de la clasificación de Evans), fueron divididos en dos grupos de acuerdo al tipo de tratamiento recibido con el objeto de comparar el tratamiento múltiple: Resección quirúrgica más radioterapia ó resección quirúrgica más radioterapia y quimioterapia (grupo A), con los pacientes que únicamente recibieron tratamiento quirúrgico. El grupo A consistió en 6 niños con un promedio de edad de 14 meses. La resección quirúrgica total se logró en dos pacientes, mientras que 4 tuvieron enfermedad microscópica residual. Los 6 pacientes están libres de enfermedad de los 26-76 meses de seguimiento (promedio de 47 meses), incluyendo dos pacientes que ameritaron tratamiento adicional por recurrencia. Dos pacientes desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva y uno escoliosis severa secundaria a la radioterapia.

De los 7 niños del grupo B (promedio de edad 26 meses), 3 tuvieron tumor residual microscópico y dos con compromiso de ganglios linfáticos adyacentes. Después de 12-47 meses (promedio de 23 meses) no se observó recurrencia o morbilidad relacionada

# NEUROBLASTOMA INTRATORACICO. DX.HISTOPATOLOGICO.

NEUROBLASTOMA  
7



GANGLIONEUROMA  
3

NO.CASOS

FUENTE:HIM

con la cirugía. De estos datos aún preliminares parece ser que la resección quirúrgica por sí sola provee un adecuado tratamiento para el neuroblastoma localizado y evita la morbilidad asociada con la radioterapia y quimioterapia. De las series revisadas más del 50% de los casos de neuroblastoma torácico cae dentro de este grupo (estadío I y II). De nuestra serie el 70% de los pacientes fueron estadío I y II. La mayoría de los pacientes con estadío III y IV ameritan tratamiento adicional con radioterapia y/o quimioterapia. La mayoría de los pacientes del estadío IV mueren dentro del primer año, de hecho, el diagnóstico sobre todo cuando hay metastasis óseas independiente del tipo de tratamiento recibido (13). Rubie y colaboradores (55) en una serie de 40 pacientes con neuroblastoma torácico proponen la siguiente forma de tratamiento según los estadíos con lo cual han logrado una tasa de supervivencia del 92% a 40 meses sin recurrencia.

Estadío I: sólo resección quirúrgica.

Estadío II: Con enfermedad microscópica residual se le agrega quimioterapia, con enfermedad macroscópica residual se agrega radioterapia.

Estadío III y IV: Resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia.

Tumores considerados irreseccables administrar varios ciclos de quimioterapia antes de la resección quirúrgica.

Coon y colaboradores (56) sostienen que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección en los estadíos I y II, el uso de radioterapia y quimioterapia debe ser imitado a los estadíos III y IV y a enfermedad metastásica a hueso y tejidos blandos.

En nuestra serie, en 4 pacientes (40%) fue posible hacer una resección total del tumor sin ameritar ninguna otra forma de tratamiento: 2 pacientes libres de tumor durante un período de 24 a 48 meses y de los dos pacientes restantes uno se perdió 4 meses después del diagnóstico y resección quirúrgica y el otro después de egresar del hospital. De los dos pacientes con seguimiento ninguno presentó complicaciones relacionadas con la cirugía.

En nuestra serie 3 pacientes recibieron quimioterapia: Un paciente con 10 meses de edad, con neuroblastoma con 50% de tumor residual después de la toracotomía, con buena evolución, libre de tumor hasta el momento (5 meses de seguimiento), con síndrome de Horner residual después de la resección quirúrgica.

Un paciente con 4 meses de edad con neuroblastoma estadío IVs, con tumor localizado e invasión de la médula ósea, con resección quirúrgica del 95% del tumor primario, falleció 16 días después del diagnóstico por una septicemia por

cándida secundaria a una granulocitopenia inducida por los quimioterapéuticos. Un paciente con 4 años, 8 meses de edad, con neuroblastoma torácico estadio IV, con invasión a órganos adyacentes pulmón, grandes vasos, pleura y pared costal contigua al tumor, ganglios supraclaviculares y metastasis a hueso, tomándose únicamente biopsia del tumor, recibió radioterapia 3000 rads en el lecho tumoral durante 6 semanas y quimioterapia con vincristina y ciclofosfamida, se perdió después de 4 meses de tratamiento.

Un paciente con un ganglioneuroma estadio III con invasión del espacio epidural, no recibió quimioterapia ni radioterapia por el tipo histológico del tumor, se le hizo una laminectomía descompresiva reseccando el 80% del tumor y una toracotomía en un segundo tiempo reseccando el 90% del tumor, con sospecha de recidiva tumoral, con invasión al espacio peridural por presentar problemas con el control de sus esfínteres, sin recidiva de la tumoración torácica.

Como refiere Goon y Castleberry (54,56), es importante protocolizar la forma de tratamiento de acuerdo al estadio del tumor al momento del diagnóstico.

#### Seguimiento

Hay un consenso general en la literatura (14,15,16,45,53), que para declarar un paciente con neuroblastoma como curado deben transcurrir como mínimo 24 meses libre de tumor. La evaluación de los pacientes debe incluir un examen clínico cuidadoso en busca de síntomas y signos de recurrencia tumoral, una radiografía AP y lateral de torax, una tomografía axial computarizada, gammagrama óseo con fosfonato Tc 99, aspirado de médula ósea y catecolaminas urinarias (ácido vanilmandélico y/ó ácido homovanílico), cada 3 meses durante el primer año y cada 6 meses durante el segundo año.

En los pacientes que han recibido tratamiento adicional con quimioterapia se recomienda una evaluación de la respuesta al tratamiento al final de la inducción (3-4 meses) y al final del mantenimiento (8-12 meses).

De nuestra serie de 10 pacientes, 3 pacientes se declararon curados después de un período de seguimiento de 24 a 48 meses, 3 pacientes se perdieron no acudiendo a sus citas de control y se desconoce su evolución. Un paciente con recurrencia tardía a nivel peridural, 2 pacientes fallecidos y 1 paciente que lleva en la actualidad 4 meses de seguimiento se encuentra con inducción a la remisión con vincristina y ciclofosfamida.

Los pacientes que se presentaron con sintomatología neurológica por compresión medular, uno quedó parapléjico y el otro con trastornos en la marcha y escoliosis torácica severa, un paciente con síndrome de Horner secundaria a la resección

quirúrgica del tumor y tres pacientes asintomáticos.

CONCLUSIONES

- 1.-El sitio de localización, el tipo histológico y el estadio del tumor al momento del diagnóstico, son los factores principales en esta serie que determinan la sobrevida de los pacientes con neuroblastoma torácico.
- 2.-La mayoría de los estudios realizados sobre neuroblastoma torácico sostienen que el factor pronóstico más importante en la sobrevida de los pacientes con neuroblastoma torácico es la edad menor de dos años al momento del diagnóstico. Este estudio no corroboró este hecho.
- 3.-Los síntomas y signos más frecuentes de neuroblastoma torácico en esta serie fueron los respiratorios seguidos de los neurológicos.
- 4.-La forma de tratamiento de un paciente con neuroblastoma torácico depende de la estadificación del tumor al momento del diagnóstico. El tratamiento del neuroblastoma torácico estadio II (clasificación de Evans) es controversial, pero parece ser que la resección quirúrgica por sí sola provee un tratamiento adecuado y evita la morbilidad asociada a la radioterapia y quimioterapia.
- 5.-En el paciente con diagnóstico de neuroblastoma torácico debe establecerse un protocolo de estudio mínimo para definir el estadio exacto de la enfermedad al momento del diagnóstico y este debe incluir: una radiografía AP y lateral de tórax, una TAC o resonancia magnética de tórax, aspirado o biopsia de médula ósea, gammagrama óseo con difosfato Tc 99, y una determinación en orina de los metabolitos de las catecolaminas (ácido vanil mandélico y ácido homovanílico).
- 6.-El seguimiento de un paciente con neuroblastoma torácico debe comprender una evaluación clínica cuidadosa en busca de síntomas y signos de recurrencia tumoral, una radiografía de tórax AP y lateral, una TAC de tórax, un gammagrama óseo, aspirado o biopsia de médula ósea y la determinación de los metabolitos en orina, cada tres meses durante el primer año y cada 6 meses durante el se-

gundo año. Para declarar "curado" un paciente deben de transcurrir un mínimo de 2 años libres de tumor des pues del ultimo tratamiento en los niños menores de dos años y cinco años en los pacientes mayores de dos años.

7.-El manejo de un paciente con neuroblastoma torácico re quiere de un grupo interdisciplinario integrado por un pediatra, cirujano pediatra, un oncologo pediatra y un radiologo pediatra y de una institución de tercer nivel con experiencia en el manejo de los pacientes oncológicos.

## Bibliografia

- 1.- Grosfeld JL: Neuroblastoma in infancy and childhood. In Hays DM, Editor: Pediatric Surgical Oncology. New York 1986 Grune & Stratton.
- 2.- Grosfeld JL, Bahener RI: Neuroblastoma : An analysis of 160 cases World J. Surgery 4:29, 1980.
- 3.- Custring H, Wolbach SB: Transformation of malignant paravertebral Sympathicoblastoma into benign ganglioneuroma AMJ pathol 3:203,1927.
- 4.- Beckwith JB, Ferrin FR: In situ neuroblastoma a contribution to the natural history of neural crest tumors AMJ pathol 43:1089,1963.
- 5.- Turkel SB and Itabashi HH: The natural history of neuroblastic cells in the fetal adrenal gland. AM J pathol 76:225,1975.
- 6.- Seeler RA, Israel JN, Royal JE & others: ganglioneuroblastoma and fetal hydantoin-alcohol syndrome pediatrics 63:524,1979.
- 7.- Kinne YH and others: The fetal alcohol Syndrome and neuroblastoma J pediatr 66:130,1980.
- 8.- Allen RW and others: fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma and hemorrhagic disease in a neonate. JAMA 244:1464,1980.
- 9.- Kushner BH and others: Synchronous neuroblastoma and Von Recklinghausen's disease: A review of literature, J clin Oncol 3:117,1985.
- 10.-Emery LG and others: neuroblastoma associated with Beckwith-Wiedemann Syndrome cancer 52:176,1983.
- 11.-Knudson AG Jr and others: mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma, AMJHum genet 24:514,1972.
- 12.-Arenson EB and others: neuroblastoma in father and son JAMA 235:727,1965.
- 13.-Chatten J and others: familial neuroblastoma: report of a Kindred with multiple disorders including neuroblastoma in four siblings.
- 14.-Filler RM and others: Favorable out look for children with mediastinal neuroblastoma J pediatr Surg 7:136,1972.
- 15.-Adam A, Hochholzer L: ganglioneuroblastoma of the posterior mediastino. A clinico pathologic review of 80 cases cancer 47:373-381, 1981.
- 16.-Young DG: Thoracic neuroblastoma/ganglioneuroma J pediatr Surg 18:37-41,1983.
- 17.-Beckerman BL, seaver e: Congenital Horner's syndrome and thoracic neuroblastoma J Pediatr Ophthalmol strabismus 15:24-25,1978.
- 18.-Holgerson LO, Santulli T.V. and others: neuroblastoma with intraespinal (dumbell) extension J. Pediatr Surg 18:406,1983.

- 19.- King D, Goodman J, and others: Dumbell neuroblastoma in children Arch Surg 110:888,1975.
- 20.-Altman A, Baehner RL: Favorable prognosis for survival in children with coincident opsomyoclonus and neuroblastoma Cancer 37: 846,1976.
- 21.-Solomon GE, Chutorian AM: Opsoclonus and neuroblastoma N Engl Med 279:475,1968
- 22.- Davison M, Tolentino Y, Sapir S: Opsoclonus and neuroblastoma N Engl J Med 279: 948, 1968.
- 23.- Bray PF, Ziter FA, Lahey ME, Myers GG: The coincidence of neuroblastoma and cerebellar encephalopathy J Pediatric 75:983,1959.
- 24.-Brissaud HE, Beavais P: Opsoclonus and neuroblastoma N Engl J Med 280:1242, 1969.
- 25.- Sandok BA, Kranz H: Opsoclonus as the initial manifestation of occult Arch ofthamol 86:235, 1971.
- 26.-Martin ES, Griffith JF: Myoclonic encephalopathy and neuroblastoma Am J Dis child 122: 257, 1971.
- 27.-Brodeaur and others: International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients With neuroblastoma J Clin Oncol 6: 1874, 1988.
- 28.-Dauvewton JD and others: The relationship between prognosis and scintigraphic evidence of bone metastases in neuroblastoma Cancer 79:1586,1987.
- 29.-Heisel MA and others: Radionuclide bone scan in neuroblastoma Pediatric 71:206,1983.
- 30.-White SJ and others: Sonography of neuroblastoma Am J Roentgenol 141: 465,1983.
- 31.-Goldin SJ, Mc Elwan TJ and Husband JE: The role of computed tomography in the management of children with advanced neuroblastoma Br J Radiol 57: 661, 1984.
- 32.-Stark DD and others: recurrent neuroblastoma: The role of TC and alternative imaging test Radiology 148: 107,1983.
- 33.-Smith FN and others: The nuclear magnetic resonance appearances of neuroblas-  
Pediatr Radiol 15: 329, 1985.
- 34.-Moss TJ and others: Immunohistologic detection and Phenotyping of neuroblasto-  
cells in bone marrow using cytoplasmic neuron-specific enolase and cell  
surface antigens prog Clin Biol Res 175: 367,1985.
- 35.-Evans AE, D'angio GJ and Randolph JA: A proposed Staging for children  
with neuroblastoma. Children cancer study group A Cancer 27: 374,1971.
- 36.-hayes FA and others: Surgicopathologic stagin of neuroblastoma: Prognostic  
significance of regional lynch node metastases, J pediatr 102: 59, 1983.

- 37.-Goon HK and others: Review of thoracic neuroblastoma *Austr Paediatr J* 20: 17, 1984.
- 38.-Rubie H and others: Non metastatic thoracic neuroblastomas: a review of 40 cases *Med pediatr oncol* 19: 253, 1991.
- 39.-Green AA, Hayes FA and Hustu HO: Sequential cyclophosphamide and doxorubicin for induction of complete remission in children with disseminated neuroblastoma *Cancer* 48: 2310, 1981.
- 40.-Hayes FA and others: Clinical evaluation of sequentially scheduled cisplatin and VM 26 in neuroblastoma response and toxicity *Cancer*: 48: 1715, 1981.
- 41.-Hartman O and others: Repeated high-dose cisplatin and etoposide in children with untreated advanced neuroblastoma *J Clin Oncol* 5:1205, 1987.
- 42.-Cushing H, Wohlbach SP: The transformation of a malignant paravertebral sympatheticoblastoma into a benign ganglioneuroma *Am J Pathol* 3:203, 1927.
- 43.-Fox F, Davison J, Thomas LB: Maturation of sympatheticoblastoma into a ganglioneuroma *Cancer* 12: 108, 1959.
- 44.-McLaghlin JE, Ulrich HE: Maturin neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. A study of 4 cases with long survival *J Pathol* 121: 19, 1977.
- 45.-Catalano PW, Newton WA, Williams TE and others: Reasonable surgery for thoracic in infant and children *J Thorac Cardiovasc Surg* 76: 459, 1978.
- 46.-Hann HW and others: Biologic differences between neuroblastoma stage IVs and IV. measurement of serum ferritin and E-rosette inhibition in 30 children *N Engl J Med* 305:425, 1981.
- 47.-Hann HWL and others: Serum ferritin as a prognostic indicator in neuroblastoma: histological effects of isoferritin *prog clin Biol res* 175:331, 1985.
- 48.-Tsuchida Y and others: Serial determination of serum neuron specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumor *J Pediatr Surg* ... : 22:419, 1987.
- 49.-Quinn JJ, Altman AJ and Franz CN: Serum lactic dehydrogenase, an indicator of tumor activity in neuroblastoma *J Pediatr* 97: 89, 1980.
- 50.-Christiansen H and Lampert F: Tumor karyotype discriminates between good and bad prognostic outcome in neuroblastoma *Br J Cancer* 57: 121, 1988.
- 51.-Brodeur CM and others: Amplification of n-Myc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced disease stage *Science* 224:1121, 1984.
- 52.-Fong CT and others: Loss of heterozygosity for chromosome 1p in human neuroblastomas: correlations with n-Myc amplification *Proc Natl Acad Sci USA* 86:3753, 1989.

- 53.-Mclatchie GR, Yong DG: Presenting features of thoracic neuroblastoma Arch Dis Child 55:958-, 1980.
- 54.-Castleberry RP, Crist WM, Cain WS and others: Management of localized thoracic neuroblastoma Med Pediatr Oncol 7: 153, 1979.
- 55.-Ekloff O, Friis M: Thoracic neuroblastoma of the neonate Acta Radiol 26: 441, 1985.
- 56.-Radhakrishnan S and others: Recurrent pleural effusion due to thoracic neuroblastoma Indian J Chest Dis 21:48, 1979.
- 57.-Ganick DJ and others: Thoracic Neuroblastoma presentyn as a Cystic hygroma Arch Dis Child 63:1270, 1988.
- 58.-Brown D, Magill HL, George P, Young LW: Tracheobronchial compression by thoracic neuroblastoma AM J Dis Child 140:1171, 1986.
- 59.-Pelton JJ, Ratner IA: neurobiastoma of the thoracic inlet J Pediatr Surg 25: 547, 1990.
- 60.-Goldman AJ and others: Influence of age at diagnosis, stage, tumor site, and sex on prognosis Cancer 46:1986, 1980.
- 61.-Hassenbush S and others: Prognostic factors in neuroblastic tumors J Pediatr Surg 11: 287, 1976.
- 62.-Bolande RP, Towler WF: A possible relationship of neuroblastoma to Von Recklinghausen disease Cancer 26: 162, 1970.
- 63.-Kudo K and others: WDHA syndrome caused by VIP producing ganglioneuroblastoma J Pediatr Surg 17: 426, 1982.
- 64.-Tiedemann K and others: Intractable diarrhea in patient with vasoactive intestinal peptide-secreting neuroblastoma Eur J Pediatr 137: 217, 1981.
- 64.-Molofsky WJ, Chutorian AM: Non surgical treatment of intraespal neuroblas-toma Neurology 31: 1170, 1981.