NEOPLASIAS SÓLIDAS DE CÉLULAS REDONDAS EN EDAD PEDIÁTRICA CORRELACIÓN ENTRE DIAGNÓSTICO MORFOLÓGICO E INMUNOHISTOQUÍMICA

DIMAS J GARCILAZO A, EDUARDO I SANOJA C, LUCILA SANOJA C, FILOMENA MOSCHELLA S.

HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. LUIS RAZZETTI", BARCELONA, ESTADO ANZOÁTEGUI, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVOS: Precisar la importancia de realizar el estudio de inmunohistoquímica y su correlación con el diagnóstico anatomopatológico de rutina para el diagnóstico de los tumores sólidos malignos de células redondas en pacientes pediátricos. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal, descriptivo, retrospectivo no experimental. Se estudiaron 147 pacientes con diagnóstico de neoplasia de células redondas, de los cuales 96 cumplieron con criterios de inclusión. **RESULTADOS:** La mayor frecuencia de casos la obtuvo el linfoma No Hodgkin (20,8 %), seguido del linfoma de Hodgkin (15,6 %) y tumor de Wilms (17,7 %). El grupo etario mayormente afectado fue el escolar (37,5 %). El género predominante fue el masculino (60,4 %). Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron masa palpable (76,04 %), fiebre (44,79 %), anemia (41,67 %), dolor (41,30 %) y pérdida de peso (33,33 %). Se evidenció la mayor correlación diagnóstica en el tumor de Wilms (100 %), seguido del linfoma No Hodgkin (80 %) y el linfoma de Hodgkin (75 %); la menor correlación la presentaron el sarcoma de Ewing y el neuroblastoma (41,7 %, ambos). La correlación total resultó "considerable" según la fuerza de concordancia del coeficiente de Kappa ($k: 0,601$. $P=,000$). **CONCLUSIÓN:** Se requiere la integración del examen histopatológico de rutina como método diagnóstico de pesquisa y del estudio de inmunohistoquímica como método auxiliar diagnóstico, para determinar la histogénesis de las neoplasias, descartar diagnósticos diferenciales, realizar un diseño terapéutico apropiado y precisar el pronóstico.

PALABRAS CLAVE: Neoplasias, células, redondas, hematoxilina, eosina, inmunohistoquímica.

SUMMARY

OBJECTIVES: To precise the state and the importance of the study of immunohistochemistry and its correlation with the routine pathological diagnosis to use in diagnosis of malignant solid tumors of round cells in pediatric patients. **METHODS:** We was performed a transversal, descriptive and retrospective non-experimental study. We studied 147 patients diagnosed with round cell tumor, 96 of them were met in inclusion criteria. **RESULTS:** The highest frequency of the cases was Non-Hodgkin lymphoma (20.8 %), followed by the Hodgkin lymphoma (15.6 %) and the Wilms tumor (17.7 %). The age group most affected was the school (37.5 %). The male gender was the predominant (60.4 %). The most frequent clinical manifestations were a palpable mass (76.04 %), the fever (44.79 %), the anemia (41.67 %), the pain (41.30 %) and the weight loss (33.33 %). Evidenced the highest correlation in the diagnosis of Wilms tumor (100 %), followed by Non-Hodgkin lymphoma (80 %) and Hodgkin lymphoma (75 %); showed the lowest correlation between the Ewing sarcoma and neuroblastoma (41.7 %, both). The total correlation is "considerable" according to strength of agreement the Kappa coefficient ($k: 0.601$. $P=0.000$). **CONCLUSION:** It requires the integration of routine histopathological examination as diagnostic method of research and study of immunohistochemistry as an auxiliary diagnostic method to determine the histogenesis of neoplasm and exclude the differential diagnoses, make an appropriate therapeutic design and the determine prognosis of this group of patients.

KEY WORDS: Neoplasm, round, cells, hematoxylin, eosin, immunohistochemistry.

Recibido:20/01/2011 Revisado:22/02/2011
Aceptado para publicación:18/03/2011

Correspondencia: Dr. Dimas J Garcilazo. Ambulatorio Rural Tipo II. El Corozo, La Floresta, calle 4, casa 106, Maturín, Estado Monagas. Tel: 0426-5921294.E-mail: garcilazo_d@yahoo.com.

INTRODUCCIÓN

Anivel mundial los tumores malignos en edad pediátrica eran relativamente infrecuentes. Actualmente en EE.UU, constituye la segunda causa de muerte en niños de 1 a 14 años, con una tasa de mortalidad anual entre 1 500 a 1 600 en menores de 15 años ⁽¹⁻³⁾. En nuestro país se ha incrementado lenta y paulatinamente, según anuarios de epidemiología y estadísticas vitales; las neoplasias malignas representan la sexta causa de defunciones en niños de 0 a 4 años y la segunda causa de mortalidad en niños de 5 a 14 años ⁽⁴⁾.

Los tumores malignos de células redondas (TMCR) son particularmente frecuentes en los niños, predominando en la región de la cabeza y el cuello ⁽⁵⁾, de igual manera en mediastino, retroperitoneo, testículos, partes blandas, y en menor frecuencia en huesos y cerebro. La importancia del estudio histológico de estos tumores para su diagnóstico preciso ya ha sido descrita años atrás y para muchos investigadores aún sigue vigente ⁽⁶⁻⁸⁾.

Se han utilizado siete parámetros para la evaluación de los TMCR que incluyen las características clínicas del padecimiento, la identificación del sitio primario de origen, el patrón que siguen las metástasis, las características microscópicas, el perfil de inmunohistoquímica, las imágenes ultra estructurales y los hallazgos genéticos. Los primeros cuatro parámetros son de ayuda para el diagnóstico en tanto que los últimos tres parámetros otorgan criterios definitivos para el pronóstico ⁽⁹⁾.

Histológicamente los TMCR son células con aspecto blastomal o embrionario, basófilas que pueden o no presentar características histológicas definitorias como por ejemplo el caso de los sarcomas de Ewing; sin embargo, existen tumores que no presentan dichas características lo cual ocasiona un problema diagnóstico y esto puede

deberse a la diferenciación tumoral. En los últimos años con la incorporación de nuevas técnicas (inmunohistoquímica, estudios de translocaciones genéticas, etc.) al diagnóstico anatomopatológico, la terapéutica de estas neoplasias se ha modificado permitiendo así un abordaje oportuno y mejor pronóstico de estos pacientes ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

La incidencia del cáncer en la edad pediátrica es muy baja, considerándose una enfermedad poco frecuente. Se diagnostican de cáncer alrededor de 1 000 niños al año en Europa, lo que representa el 3 % de todos los tumores malignos. Durante las últimas décadas, los avances en las técnicas diagnósticas y en los tratamientos del cáncer infantil han aumentado de forma importante, la supervivencia de estos niños, pasando del 15 % -20 % hasta el 70 % - 80 %. En Europa, la curación de muchos de los niños enfermos de cáncer está siendo cada vez más un hecho habitual en nuestros días ⁽¹³⁾.

El sistema de clasificación más utilizado en cáncer en niños es el de la clasificación internacional de cáncer infantil (CICI), la cual organiza los tumores en 12 grupos histológicos, reflejando principalmente las similitudes morfológicas en vez de la localización anatómica ^(14,15).

Los tumores malignos de células redondas en edad pediátrica son neoplasias de complejo diagnóstico desde el punto de vista clínico-patológico, estos tumores pueden presentar características clínicas e histopatológicas similares que plantean diversos diagnósticos diferenciales, motivo por el cual es necesario utilizar métodos de ayuda diagnóstica; la inmunohistoquímica es un método eficaz utilizado mundialmente para determinar características especiales en cada una de las entidades tumorales de este grupo, por lo tanto representa una alternativa de gran utilidad para realizar el diagnóstico definitivo ⁽¹⁶⁻²⁰⁾.

Como consecuencia de sus rasgos morfológicos comunes, estas neoplasias poseen problemas en

el diagnóstico diferencial con otras neoplasias de células redondas para el patólogo, y se han vuelto un modelo para el desarrollo de nuevos sistemas no morfológicos para su diagnóstico; motivo por el cual es necesario establecer la relación existente entre el diagnóstico histológico y el diagnóstico por técnicas especiales (inmunohistoquímica) ya que continúa siendo una de las áreas más complejas y con mayores conflictos al momento de definir un diagnóstico preciso y así lograr un tratamiento eficaz.

OBJETIVOS

- Determinar la frecuencia de tumores sólidos malignos de células redondas en el servicio de oncología del anexo pediátrico del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, Barcelona.
- Clasificar los tumores sólidos malignos de células redondas que afectan a los pacientes pediátricos de esta entidad.
- Determinar el género y los grupos etarios más afectados por los tumores sólidos malignos de células redondas en nuestro medio.
- Establecer las manifestaciones clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con diagnóstico de tumores sólidos malignos de células redondas.
- Precisar la importancia de realizar el estudio de inmunohistoquímica y su correlación con el diagnóstico anatomopatológico de rutina para el diagnóstico de los tumores sólidos malignos de células redondas en pacientes pediátricos.

MÉTODOS

El presente trabajo de investigación es de carácter descriptivo, retrospectivo de corte no experimental y en la recolección de la información de los reportes de anatomía patológica (diagnóstico con hematoxilina-eosina y con técnicas de inmunohistoquímica) contenidos en la historia clínica de los pacientes en edad pediátrica con criterios de inclusión en este estudio.

Para el caso que ocupa la presente investigación, el universo está representado por un total de 147 casos con diagnóstico de tumor sólido maligno de células redondas hospitalizados o ambulatorios en el servicio de oncología del anexo pediátrico del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti”, ubicado en Barcelona Estado Anzoátegui, en el período comprendido desde enero de 1999 hasta diciembre de 2009.

La presente investigación está constituida por 96 casos del universo o población con diagnóstico de neoplasia sólida maligna de células redondas, quienes representan el 65,30 % del total del universo; los cuales fueron seleccionadas de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Historias médicas de pacientes hospitalizados y ambulatorios del servicio de oncología del anexo pediátrico del Hospital Universitario “Dr. Luis Razetti” con diagnóstico de tumor sólido maligno de células redondas, durante el período enero 1999- diciembre 2009.

- Edad comprendida entre 0 años hasta 18 años.
- Pacientes con información clínica completa en la historia clínica.
- Pacientes con reporte de anatomía patológica y reporte de inmunohistoquímica contenidos en la historia clínica.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Ausencia de la historia clínica en el departamento de registros de historias médicas.
- Ausencia de la información clínica contenida en la historia clínica.
- Ausencia del reporte de anatomía patológica en la historia clínica.
- Ausencia del reporte de inmunohistoquímica en la historia clínica.

TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Posterior a la selección de las variables estudiadas (datos demográficos, síntomas clínicos de inicio, reporte de anatomía patológica, reporte de inmunohistoquímica), a través del análisis de los objetivos de la presente investigación se procedió a realizar la hoja de recolección de datos. La información se obtuvo a través de dichas hojas, previa revisión de las historias médicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Asegurando la confidencialidad de los datos suministrados. Las actividades de recolección de datos tuvieron lugar entre el mes de noviembre 2009 y febrero 2010.

PROCESAMIENTO DE DATOS

Los datos se codificaron y etiquetaron en función de la definición y diseño de las variables en estudio. Las variables fueron ordenadas y analizadas en el programa estadístico SPSS 11.5 versión *Windows (Statistical Package For Social Sciences For Windows, SPSS Inc, IL, EE.UU, en español)*; mediante pruebas de análisis de frecuencia y porcentaje, pruebas paramétricas y no paramétricas.

RESULTADOS

Se evaluaron las historias clínicas de 96 pacientes que ingresaron al servicio de oncología del anexo pediátrico del Hospital Universitario "Dr. Luis Razetti"; la frecuencia de los tumores malignos de células redondas según el diagnóstico anatomopatológico convencional con H-E revela que el 25,00 % (N=24) resultaron "tumores malignos de células redondas", en el resto de los casos se plantearon diversas variedades diagnósticas, siendo los más frecuentes el tumor de Wilms en 18,75 % de los casos (N=18), el linfoma No Hodgkin en 16,67 % de los casos (N=16) y el linfoma de Hodgkin en 15,63 % (N=15). Los menos

frecuentes resultaron los meduloblastoma, los osteosarcoma y las hiperplasias reactivas, todos ellos con 2,08 % respectivamente (N=2). En el grupo de los linfomas No Hodgkin valoramos que el linfoma tipo Burkitt fue el subtipo más frecuente presentándose en 8 casos; en el linfoma de Hodgkin fueron los subtipos de celularidad mixta y nodular esclerosante los más frecuentes con 5 casos, ambos; mientras que en el rhabdomyosarcoma hubo un ligero predominio del rhabdomyosarcoma alveolar con 4 casos. En los otros tipos no hubo una subclasificación significativa a través de la evaluación histológica con coloración de rutina (H-E).

Los tumores más frecuentes resultaron los linfomas No Hodgkin con 20,83 % de los casos (N=20), seguido del tumor de Wilms y los linfoma de Hodgkin con 17,71 % (N=17) y 15,63 % (N=15), respectivamente. No se presentó variación respecto a los menos frecuentes, rhabdomyosarcoma, meduloblastoma, osteosarcoma, lesiones inflamatorias y otros resultados, que fueron agrupados en un solo rango.

La distribución de los pacientes según su grupo etario, fue realizada de la siguiente manera; recién nacidos (menores de 1 mes), lactante menor (1 mes a menores de 1 año), lactante mayor (1 año a menores de 2 años), preescolar (2 a 6 años), escolares (de 7 a 12 años) y adolescentes (13 años a menor de 18 años). Se presentaron edades comprendidas entre 9 meses, el menor de los pacientes y 18 años el mayor. El grupo etario predominante en los pacientes con diagnóstico de tumor maligno de células redondas fue el escolar con 36 casos (37,5 %), seguido por el grupo preescolar con 26 (27,1 %) y adolescentes con 21 (21,9 %). Se evidencian diferencias marcadas en la distribución de los distintos tipos de neoplasias según el grupo etario, encontrándose en el linfoma No Hodgkin superioridad del grupo escolar y preescolar con 45 % (N=9) y 40 % (N=8), respectivamente, en el linfoma de Hodgkin el grupo predominante fue

el escolar con 53 % (N=8), en “otros tumores” también predominó el grupo escolar con 54 % (N=8); mientras que en el resto de los tumores presentaron mayor diversidad, encontrando en el tumor de Wilms mayor frecuencia en el grupo de preescolares y lactantes con 53 % (N=9) y 47 % (N=8), correspondientemente; en el sarcoma de Ewing los adolescentes presentaron mayor proporción con 8 pacientes (67 %) y en el neuroblastoma prevaleció el grupo preescolar con 5 pacientes (42 %).

En la población estudiada durante la presente investigación el género predominante fue el masculino con una frecuencia de 58 casos, que representan un 60,4 %, mientras, en el género femenino se reportan 38 casos que representan 39,6 %. Se observa un marcado predominio del género masculino sobre el femenino en todos los tipos de tumores, mostrando mayor ventaja en el linfoma de Hodgkin (86,7 %) y linfoma No Hodgkin (75,0 %), a excepción del neuroblastoma que muestra igualdad entre ambos géneros y los “otros tumores”, donde han sido incluidos el rhabdomyosarcoma, meduloblastoma y osteosarcoma donde existe predominio del género femenino con 66,7 %.

Los pacientes con neoplasias malignas de células redondas presentaron varios signos y síntomas clínicos de inicio, el más frecuente fue la masa palpable (entendiéndose ya sea, como aumento de volumen o como adenomegalia) encontrándose en 73 casos (76,04 %), seguido de fiebre en 43 casos (44,79 %), anemia en 40 casos (41,67 %), dolor en 38 casos (41,30 %) y la pérdida de peso en 32 casos (33,33 %). Los síntomas menos comunes fueron los vómitos en 6 casos (6,25 %), leucocitosis en 6 casos (6,25 %) y por último trombocitosis en 5 casos (5,21 %). La frecuencia de las 5 manifestaciones clínicas más comunes según el tipo de tumor, en el linfoma No Hodgkin se evidencia una prevalencia elevada de todas las manifestaciones, siendo menos común la pérdida de peso. En el linfoma de Hodgkin se observa una asociación entre la masa palpable y

la fiebre siendo las cifras más elevadas de todos los tipos de tumores. En el tumor de Wilms la masa palpable se presenta en mayor proporción junto a la anemia. Es importante destacar la presencia de la asociación entre la masa palpable y el dolor en los dos tipos de neoplasia que afectan a estructuras óseas y tejidos blandos como lo son: el sarcoma de Ewing y el osteosarcoma, así como también la ausencia parcial de estos síntomas comunes en el meduloblastoma.

Durante el presente estudio se evaluó un total de 96 historias clínicas (N: 96), obteniendo el mayor porcentaje de concordancia el tumor de Wilms con 100 %, seguido por el linfoma de Hodgkin con 80 % y el linfoma No Hodgkin con 75 %, asimismo las neoplasias agrupadas en “otros tumores” (rhabdomyosarcoma, meduloblastoma y osteosarcoma) revelaron un nivel intermedio con 60 %. Los menores índices de concordancia se registraron en el sarcoma de Ewing y en el neuroblastoma ambos con una concordancia de 41,7 %. La prueba X^2 de Pearson obtuvo un valor 298,341 y $P=,000$, demostrando que existe una relación estadísticamente significativa entre las variables estudiadas. El coeficiente de Kappa alcanzó un valor de $k: 0,601$ y $P=,000$, lo cual indica un coeficiente “considerable” de fuerza de concordancia en una muestra estadísticamente significativa. Se evidencia la distribución de valores de análisis estadísticos de validez, en el caso de la sensibilidad y especificidad, y de seguridad, en el caso del valor predictivo positivo y negativo para el estudio anatomopatológico convencional con coloración de H-E, encontrándose un alto nivel de sensibilidad y especificidad en el tumor de Wilms con valores de 100 % y 98 %, respectivamente, lo cual indica una alta fiabilidad del estudio para este tipo de neoplasia, el valor predictivo positivo y negativo también obtuvieron altos valores (94 % - 100 %) indicando una seguridad elevada en el diagnóstico. Otro caso particular fue el sarcoma de Ewing que mostró una baja sensibilidad 41 %, pero una especificidad de 100 %, en el caso del resultado de la sensibilidad, se presenta debido

a la alta tasa de biopsias con diagnóstico no específico, que luego resultaron en dicho tipo de neoplasia, sin embargo, observamos que obtuvo un valor predictivo positivo de 100 % lo cual nos indica que cuando el resultado con el estudio anatomopatológico convencional fue positivo, este fue confirmado por el estudio utilizado como *gold standard*, que en nuestro caso fue la inmunohistoquímica. En el caso del diagnóstico no específico, se aprecia el caso contrario, donde existe una alta sensibilidad (100 %) y baja especificidad (27 %), dicho fenómeno es provocado por la reclasificación de la mayoría de integrantes de este grupo a través del estudio de inmunohistoquímica, en alguno de los otros grupos de neoplasias por ejemplo: un diagnóstico de “tumor maligno de células redondas” a través del estudio anatomopatológico convencional con coloración de H-E, que posteriormente es catalogado como linfoma No Hodgkin por el estudio de inmunohistoquímica).

DISCUSIÓN

Fueron evaluados un total de 96 casos con diagnóstico de tumor maligno de células de redondas, en nuestra serie evidenciamos un predominio de los linfomas que se presentaron en 35 casos, prevaleciendo entre ellos el linfoma No Hodgkin con 20 casos (20,8 %) lo cual concuerda con la literatura nacional e internacional ⁽²¹⁻²⁴⁾ donde el linfoma No Hodgkin presentó la mayor frecuencia dentro de los tumores sólidos malignos de células redondas. En cuanto a las otras neoplasias malignas de células redondas se observó una distribución similar a la encontrada en los estudios mundiales ^(3,15,25). La distribución en los distintos grupos etarios de los tumores malignos de células redondas diagnosticados en nuestro medio muestra relación con las investigaciones realizadas mundialmente ^(3,26,27). Así como también se correlaciona con la literatura por tipo histológico de tumor ⁽²⁸⁾. En el ámbito nacional en estudios realizados en el Hospital de

Niños “J.M. de los Ríos ^(19,20), reportan resultados similares en cuanto al grupo de tumores sólidos.

Estas cifras concuerdan con los resultados obtenidos en diversas investigaciones ^(25,29), en cuyas series, el género masculino presentó una relación 3:1 con relación al género femenino. Los resultados aportados por nuestra investigación son similares a los reportados por los estudios mundiales en referencia a la prevalencia del género masculino en los distintos tipos tumores malignos de células redondas, por ejemplo, en el linfoma No Hodgkin ⁽²⁸⁾, linfoma de Hodgkin (M:F 6:1) y sarcomas de partes blandas (M:F 1,6:1) ^(1,23). Estos resultados muestran similitud con las investigaciones mencionadas haciendo excepción del grupo de “otros tumores” (rabdomyosarcoma, meduloblastoma y osteosarcoma) que muestra discordancia, probablemente por el escaso número de casos presentados por estas neoplasias en este estudio. Es necesario destacar, que este grupo de tumores tuvo mayor frecuencia en la casuística de nuestro medio pero la mayoría de pacientes no fueron incluidos por los criterios de exclusión de la investigación.

Las manifestaciones clínicas de los tumores de células redondas, son diversas y van a estar relacionadas con el tipo de tumor que las genere; las manifestaciones clínicas, más frecuentes son masa palpable, fiebre, pérdida de peso, vómitos, náuseas y en casos específicos se pueden presentar convulsiones, ataxia (meduloblastoma), hipertensión arterial (tumor de Wilms), entre otras ⁽³⁰⁾. Los resultados de esta investigación muestran concordancia con los estudios previos de esta patología, y también demuestran características propias de nuestro medio, al anexarse a estas manifestaciones más frecuentes la anemia, recordando que este signo posee una gran incidencia en todo el país, debido a las carencias nutricionales de nuestra población. Se debe enfatizar que las manifestaciones clínicas descritas son muy vagas e imprecisas por lo tanto, carecen de precisión diagnóstica;

sin embargo, se presentan manifestaciones clínicas específicas, determinadas usualmente por el tipo y la localización del tumor. En ciertos tumores la histología convencional y el estudio de inmunohistoquímica se relacionaron significativamente como es el caso del tumor de Wilms (100 %) y el linfoma de Hodgkin (80 %), esto puede estar relacionado con características histológicas particulares por ejemplo: células blastemales en el tumor de Wilms y células de Reed-Stemberg en el linfoma de Hodgkin). Lo contrario se presentó en el sarcoma de Ewing y el neuroblastoma, donde la concordancia entre las pruebas diagnósticas fue menor (41,7 %, ambos), demostrando la importancia de la realización del estudio de inmunohistoquímica para lograr la clasificación definitiva de estas neoplasias; conclusión similar a la propuesta por García T y col., J y Hernández C y col.^(17,26), donde enfatizan la importancia de estudios complementarios en el diagnóstico de estas neoplasias como la inmunohistoquímica y el estudio ultraestructural. En otro estudio Jaffer S y Bleiweiss I⁽²⁷⁾, hacen énfasis en alcanzar el diagnóstico definitivo, a través de la interpretación del resultado del estudio de inmunohistoquímica en el contexto de un análisis histológico detallado y diagnósticos diferenciales basados en H-E, igualmente Pettinato G y col.⁽²⁸⁾, mencionan la importancia de la rapidez del método y la confiabilidad de los hallazgos inmunohistoquímicos cuando son comparados con la evaluación histológica de rutina. En una extensa revisión de la literatura nacional e internacional no se hallaron estudios

que determinen la sensibilidad y especificidad del estudio anatomopatológico de rutina con coloración de H-E en tumores malignos de células redondas⁽²⁹⁻³⁵⁾.

Las características clínicas de los tumores sólidos malignos de células redondas, su pronóstico y su respuesta terapéutica son diferentes; y van a depender del tipo histológico, sin embargo, muestran características histológicas similares, las cuales dificultan el diagnóstico. En cuanto a la relación existente entre los diagnósticos realizados con H-E y la inmunohistoquímica encontramos que hubo una concordancia “considerable” según la fuerza de concordancia del coeficiente de Kappa (k: 0,601).

El examen histopatológico de rutina con coloración de H-E, sigue demostrando ser un método diagnóstico confiable, probado en el tiempo; presentando en este estudio altos niveles de sensibilidad y especificidad para casi todos los grupos tumorales evaluados, así como también altos porcentajes de valor predictivo positivo y negativo, probando su seguridad en nuestro medio⁽³⁵⁻⁴⁵⁾.

Los tumores malignos de células redondas pediátricos requieren de la integración del examen histopatológico de rutina como método diagnóstico de pesquisa y del estudio de inmunohistoquímica como método auxiliar diagnóstico, para determinar la histogénesis de las neoplasias, descartar diagnósticos diferenciales, realizar un diseño terapéutico apropiado y precisar el pronóstico.

REFERENCIAS

1. Pizzo PA, Poplack DG. En: Pizzo P, Poplack D, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 4ª edición. Filadelfia: IB Lippincott; 2002.
2. Cancer Statistics. American Cancer Society: Atlanta; 2002.

3. National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review 1973-1999. Bethesda: 2002.
4. Ministerio de Popular para la Salud y Desarrollo Social. Anuarios de epidemiología y estadísticas vitales 1986-2006. Disponible en: URL: <http://www.mpps.gob.ve>.
5. Dardick I, Dardick A, Robb I, Carpenter B, Jimenez C, Nizalik E. Role of electron microscopy in head and neck pathology in adults and children. *Ultrastruct Pathol*. 1993;17(3-4):427-442.
6. Regezi JA, Baltzakis JC. Diagnostic electron microscopy of head and neck tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 1978;102:8-14.
7. Stocker JT, Mosijczuk AD. Handling of pediatric tumor. *Am J Clin Pathol*. 1998;109(4 Suppl 1):1-3.
8. Triche TJ. Diagnosis of small round cell tumors of childhood. *Bull Cancer*. 1988;75(3):297-310.
9. Battifora H. Recent progress in the immunohistochemistry of solid tumors. *Semin Diagn Pathol*. 1984;1(4):251-271.
10. Percy C, Van Holand, Muir C. International classification of diseases for oncology. Geneva: World Health Organization; 1990.
11. Cotran, RS, Kumar V, Collins T. En: Robbins SL, editor. *Patología estructural y funcional*. 6ª edición. México DF: Mc Graw Hill; 2000.p.512-514.
12. Álvarez J. Metodología de la Investigación: Tipos de Investigación. Disponible en: URL: http://losteques.ucab.edu.ve/Profesorado/alvarez_juan/mipagina/archivosweb/metodologia.htm.
13. Tamayo M. El Proceso de la investigación científica, Fundamentos de investigación con manual de evaluación de proyectos. México, México DF: Limusa; 1990.
14. Fidias D. El Proyecto de investigación: introducción a la metodología científica. Caracas: Episteme; 2006.
15. Morrison AS, editor. *Screening in chronic disease*. Nueva York, NY: Oxford University Press; 1992.
16. Altman DG, Bland JM. Diagnostic tests 2: Predictive values. *BMJ*. 1994(9);309(6947):102.
17. Fernández P, Pértegas Díaz, S. Disponible en: URL: http://www.fisterra.com/mbe/investiga/pruebas_diagnosticas/.
18. Altman D. *Practical statistics for medical research*. New York, NY: Chapman and Hall; 1991.
19. Pereira A, Martínez M, Machado A, Moschella F, Casale E, Santos S, et al. Tumores sólidos en niños: experiencia del SA. Hospital de Niños "J.M. de los Ríos". Caracas. *Rev Venez Oncol*. 1997;9(2):64-75.
20. Pereira A, Santos S, Mota F. Tumores sólidos en niños y adolescentes: Registro Hospitalario de cáncer. (1985-2001). *Rev Venez Oncol*. 2003;15(3):161-169.
21. Rajwanshi A, Rao KL, Marwaha RK, Nijhawan VS, Gupta SK. Role of fine-needle aspiration cytology in childhood malignancies. *Diagn Cytopathol*. 1989;5(4):378-382.
22. Agboola AO, Adekanmbi FA, Musa AA, Sotimehin AS, Deji-Agboola AM, Shonubi AM, et al. Pattern of childhood malignant tumors in a teaching hospital in south-western Nigeria. *Med J Aust*. 2009;190(1):12-14.
23. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex, race, and 1-year age-specific rates by histological type. *Cancer*. 1995(15);75(8):2186-2195.
24. Grulich AE, Vajdic CM The epidemiology of Non Hodgkin lymphoma. *Pathology*. 2005;37(6):409-419.
25. Pearce MS, Parker L. Childhood cancer registrations in the developing world: Still more boys than girls. *Int J Cancer*. 2001;91(3):402-406.
26. García Tamayo J, Hernández, C, editores. *Diagnóstico inmunohistoquímico de los tumores malignos de células redondas*. Caracas: Novapath; 2000.
27. Jaffer S, Bleiweiss I. Beyond hematoxylin and eosin. The role of immunohistochemistry in surgical pathology. *Cancer Invest*. 2004;22(3):445-465.
28. Pettinato G, Swanson PE, Insabato L, De Chiara A, Wick MR. Undifferentiated small round-cell tumors of childhood: The immunocytochemical demonstration of myogenic differentiation in fine-needle aspirates. *Diagn Cytopathol*. 1989;5(2):194-199.
29. Wolfe SL. *An introduction to cell and molecular biology*. Belmont: Wadsworth Publishing Company; 1995.
30. Wingo PA, Tong T, Bolden S. Cancer statistics, 1995. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(1):8-30.
31. Shimada H. Tumors of the neuroblastoma group. *Pathology (Phila)*. 1993;2(1):43-59.
32. Sheibani K, Tubbs RR. Enzyme immunohistochemistry. Technical aspect. *Semin Diagn Pathol*. 1984;1(4):235-250.
33. Rasmussen N. Cell fractionation biochemistry and the origins of cell biology. *Trends Biochem Sci*. 1996;21(8):319-321.

34. Ragab AH, Vietti TJ, Crist W, Perez C, McAllister W. Bilateral Wilm's tumor. A review. *Cancer*. 1972;30(4):983-988.
35. Mathay KK. Neuroblastoma: A clinical challenger and biologic puzzle. *CA Cancer J Clin*. 1995;45(3):179-192.
36. Isaac H Jr. Perinatal (Congenital and neonatal) neoplasm: A report of 110 cases. *Pediatr Pathol*. 1985;3(2-4):165-216.
37. Hsu S, Raine L, Fanger H. Use of avidin-biotin peroxidase complex in immunoperoxidase techniques. A comparison between ABC and unlabeled antibody procedures. *Diagn Cytopathol*. 2003;29(5):283-286.
38. Hopwood D. Cell and tissue fixation, 1971-1982. *Histochem J*. 1985;17(4):389-442.
39. Crist WM, Kum LE. Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med*. 1991(15);325(7):461-467.
40. Bolande RP. Models and concepts derived from human teratogenesis and oncogenesis in early life. *J Histochem Cytochem*. 1984;32(8):878-884.
41. Antman KH, Ruxer RL, Aisner J. Mesothelioma following Wilm's tumors in childhood. 1984(15);54(2):367-369.
42. World Health Organization. Classification of Tumors. Tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2001.
43. World Health Organization Classifications of Tumors. Pathology and genetics of tumors of soft tissue and bone. Lyon: IARC; 2002.
44. Becton DL, Friedman HS. Management of solid tumors in children. *Compr Ther*. 1984;10(11):58-66.
45. Verga G, Parigi GB, Minniti S. Alternative procedure in the treatment of unresectable solid tumors in children. *Minerva Pediatr*. 1984(31);36(1-2):65-69.