

ARTÍCULOS DEL CONO SUR - URUGUAY⁽¹⁾

Neuroblastoma en niños menores de 18 meses. Experiencia de 10 años en Centro Hematooncológico

Neuroblastoma less than 18 months of age. 10 years experience in pediatric hematooncologic of the Pereira Rossell hospital Center

Drs.: Fabiana Morosini¹, Mariela Castiglioni¹, Carolina Pagés¹, Elizabeth Simón¹, Silvana Zuccolo¹, Anaulina Silveira¹, Rodrigo Barcelona¹, Andrea Incoronato¹, Magdalena Schelotto¹, Gustavo Dufort², Agustín Dabezies³, Luis Castillo⁴

Resumo

Introducción: el neuroblastoma es el tumor maligno más frecuente en los lactantes. Su curso clínico es variable, desde la regresión espontánea a la progresión maligna, y los factores pronósticos son múltiples, como edad, estadio, amplificación de N-myc y ploidía tumoral. Se describen las características de todos los pacientes con neuroblastoma menores de 18 meses asistidos en CHOP.

Pacientes y métodos: estudio observacional, descriptivo y retrospectivo en el período entre 31 de enero de 2000 y 31 de enero de 2011. El diagnóstico se realizó por histología y aspirado de médula ósea. Los pacientes se clasificaron por INSS; el tratamiento se decidió según estadio y riesgo.

Resultados: se incluyeron 22 pacientes menores de 18 meses (52% de todos los neuroblastomas), con una media de edad de 9,6 meses. Once pacientes se encontraban en estadio 4. La localización más frecuente fue suprarrenal; presentaban metástasis 13 pacientes.

Quince niños recibieron poliquimioterapia y 20 fueron tratados quirúrgicamente. La amplificación del gen N-myc se demostró en tres pacientes. La supervivencia global fue de 77% y la supervivencia libre de enfermedad fue de 77%.

Discusión y conclusiones: la mayor parte de los casos fueron diagnosticados en niños menores de 9 meses. Fueron más frecuentes los estadios 4 y 1. No se pudo demostrar asociación entre N-myc y estadio de enfermedad. La supervivencia fue excelente.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2015; 54 (1): 33-40: neuroblastoma, pronóstico, lactante.

Abstract

Introduction: neuroblastoma is the most common malignant tumor in infants. Its clinical behavior is variable, from spontaneous regression to malignant progression; prognostic factors are multiple, such as age, stage, N-myc amplification and tumor ploidy. We describe the characteristic of all patients with neuroblastoma less than 18 months of age assisted in CHOP.

Patients and methods: retrospective, observational and descriptive study in the period between 31/1/00 y 31/01/11. Diagnose was made from histology and bone marrow aspirate. Patients were classified by INSS stage; treatment was decided according to stage and risk.

Results: 22 patients were included (52% of all neuroblastomas), with a mean age of 9,6 months. Eleven patients were classified in stage 4.

The most frequent localization was adrenal; 14 patients presented metastasis. Fifteen patients received chemotherapy and 20 were surgically intervened. N-myc amplification was detected in 3 patients. Overall survival was 77% and event-free survival was 77%.

Discussion and conclusions: the majority of cases were diagnosed in children younger than 9 months. Stages 4 and 1 were the most frequent. No association between N-myc and stage could be determined. Overall and event-free survival were excellent.

Key words:

Rev Soc Bol Ped 2015; 54 (1): 33-40: neuroblastoma, prognosis, infant.

1. Doctor. Centro Hematooncológico Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell
2. Doctor. Coordinador Área de Internación. Centro Hematooncológico Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell
3. Doctor. Coordinador Hospital de Día. Centro Hematooncológico Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell
4. Doctor. Director. Centro Hematooncológico Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell
Centro Hematooncológico Pediátrico. Centro Hospitalario Pereira Rossell. Administración de Servicios de Salud del Estado.

(1) Artículo original de Uruguay, publicado en Archivos de Pediatría del Uruguay 2013; 84: 84-90 y que fue seleccionado para su reproducción en la XIX Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur. Bolivia 2014.

Introducción

El neuroblastoma es el segundo tumor sólido más frecuente en la infancia, luego de los localizados en el sistema nervioso central, representando el 8% a 10% de los casos de cáncer diagnosticados en los menores de 15 años⁽¹⁾. Es la neoplasia maligna más frecuente en los niños menores de 1 año. Su incidencia es levemente mayor en varones (1.1:1)⁽²⁾. La edad media al diagnóstico es de 17 meses, con un 40% de los casos diagnosticados en menores de 1 año, porcentaje que aumenta al 65% en menores de 5 años⁽³⁾.

Es un tumor de células redondas pequeñas, originado en las células de la cresta neural, casi exclusivo de los niños pequeños. Se localiza más frecuentemente a nivel suprarrenal. Desde el punto de vista anatomopatológico, se describe un espectro de tumores que van desde el neuroblastoma típico hasta el ganglioneuroma benigno⁽⁴⁾.

El curso clínico es variable y va desde la regresión espontánea a la progresión maligna resistente a la terapia agresiva. Dos terceras partes de los niños mayores de un año presentan metástasis al momento del diagnóstico, mientras que en los lactantes este porcentaje es de hasta un 25%^(3,4).

Clásicamente, la edad y el estadio de la enfermedad han sido implicados como los factores pronósticos más importantes.

La estadificación se realiza de acuerdo a los criterios de INSS (International Neuroblastoma Staging System, tabla 1)^(5,6).

Al contrario que en otras neoplasias, los lactantes menores de 18 meses tienen mejor pronóstico que los niños mayores^(3,4,7). En este último grupo etario, Evans et al. describieron por primera vez en el año 1971 un grupo especial de neuroblastoma diseminado con afectación limitada a la médula ósea, piel y/o hígado (estadio 4s) pero de pronóstico favorable y en ocasiones regresión espontánea⁽⁷⁻¹⁰⁾. Representa aproximadamente 7% a 10% del total de casos de neuroblastoma. La sobrevida global de este grupo

a los 5 años es de 90%, mientras que en los niños mayores de 18 meses con enfermedad en estadio 4 la sobrevida cae a 30%–50%⁽¹¹⁾.

Con respecto a la histología del tumor, los criterios histopatológicos de mal pronóstico están basados en la clasificación de Shimada⁽¹²⁾, que analiza el estroma de Schwann, el grado de diferenciación celular y el índice de mitosis-cariorrexis.

Además de la edad y la extensión de la enfermedad al diagnóstico, diversos factores biológicos tienen importancia pronóstica. Entre ellos la amplificación del gen N-myc parece ser el más importante y es especialmente relevante en los niños menores. La delección del cromosoma 1p también se asocia a progresión tumoral y mal pronóstico, independientemente de la edad del niño o el estadio; y por otro lado, la hiperdiploidía se correlaciona con buen pronóstico^(1-4,13). Otros factores biológicos pronósticos que han sido investigados son la actividad de la telomerasa, expresión del gen TrkA (correlacionado con buen pronóstico), y los niveles séricos de enolasa neuroespecífica, lactato deshidrogenasa (LDH) y de ferritina⁽³⁾.

Actualmente, el Children's Oncology Group (COG) divide a los pacientes con neuroblastoma en tres grupos con riesgo bajo, intermedio o alto, tomando en cuenta el estadio según INSS, la edad al diagnóstico, la amplificación del gen N-myc, la histopatología favorable o desfavorable y la ploidía tumoral⁽³⁾. A partir de esta división se asigna el tratamiento.

Recientemente, se ha diseñado un sistema de clasificación (INRG, International Neuroblastoma Risk Group), aún no validado, que incorpora los distintos factores pronósticos y que también sirve de base para la asignación a distintos protocolos de tratamiento⁽¹⁴⁾.

Este estudio se enfoca sobre un subgrupo de pacientes con diagnóstico de neuroblastoma y edad menor a los 18 meses. Éste incluye niños con enfermedad diseminada (estadio 4s) pero de pronóstico favora-

ble, que se clasifican como neuroblastomas de bajo riesgo y también incluye otros pacientes de riesgo intermedio o alto, según la extensión de la enfermedad y factores biológicos, con pronóstico y tratamiento diferentes⁽¹⁵⁻¹⁷⁾.

El Centro Hematooncológico Pediátrico (CHOP) del Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), centro nacional de referencia, asiste la totalidad de pacientes usuarios del sector público de la salud con enfermedades hematooncológicas (menores de 14 años y adolescentes y adultos jóvenes con enfermedades hematooncológicas en los que se considere conveniente su asistencia en este centro). También se asiste un porcentaje de pacientes usuarios del sector privado que solicitan ser asistidos allí.

El objetivo de este trabajo es describir las características de todos los pacientes menores de 18 meses portadores de neuroblastoma asistidos en nuestro servicio y presentar el tratamiento instituido y su evolución.

Pacientes y métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo, en el cual fueron incluidos todos los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma menores de 18 meses asistidos en el CHOP del CHPR en el periodo comprendido entre 31 de enero de 2000 y 31 de enero de 2011. Se almacenaron y procesaron informáticamente datos referentes a la ficha patronímica, fechas de nacimiento, diagnóstico, tratamiento, remisión y recaída para aquellos que lo presentasen. Se constató el estatus (vivo, fallecido, pérdida de seguimiento) y fecha de último control realizado. Al momento del diagnóstico, se les solicitó a los pacientes consentimiento informado para utilizar sus datos.

El diagnóstico de neuroblastoma fue confirmado en todos los casos por anatomía patológica de biopsia quirúrgica y/o por estudio de aspirado de médula ósea. Los pacientes fueron estadificados de acuerdo a los criterios de INSS^(5,6) (tabla 1). La estadificación al diagnóstico se definió evaluando la enfermedad

Tabla 1. Sistema internacional de clasificación del neuroblastoma INSS. (5,6)

Estadio 1	Tumor localizado con resección macroscópica completa, con o sin enfermedad residual microscópica; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente (los nódulos adheridos al tumor primario y que fueron extirpados junto con éste, pueden ser positivos).
Estadio 2A	Tumor localizado con resección macroscópica incompleta; ganglios linfáticos ipsilaterales representativos, negativos para el tumor microscópicamente.
Estadio 2B	Tumor localizado con o sin resección macroscópica completa; ganglios linfáticos ipsilaterales no adherentes, positivos para el tumor. Los ganglios linfáticos contralaterales agrandados deben ser negativos microscópicamente.
Estadio 3	Tumor irresecable unilateral, infiltrante más allá de la línea media, con o sin afectación de los ganglios linfáticos regionales; o tumor unilateral localizado con compromiso de los ganglios linfáticos regionales contralaterales; o tumor en la línea media con extensión bilateral por infiltración (irresecable) o por afectación del ganglio linfático. La línea media está determinada por la columna vertebral. Los tumores que se originan en un lado y cruzan la línea media deben infiltrarse sobre ésta, o hacia el lado opuesto de la columna vertebral.
Estadio 4	Cualquier tumor primario con diseminación a los ganglios linfáticos distantes, huesos, médula ósea, hígado, piel u otros órganos (excepto los definidos para la etapa 4S).
Estadio 4S	Tumor primario localizado (como se define en etapa 1, 2A o 2B), con diseminación limitada a piel, hígado o médula ósea (circunscrito a lactantes menores de un año). La afectación medular debe ser mínima (o sea <10% de células nucleadas totales identificadas como malignas por biopsia de hueso o por aspirado de médula ósea). Una afectación más extensa de la médula ósea se consideraría como enfermedad en etapa IV. Los resultados de la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MBIG) en caso de que se efectúe-, deben ser negativos para la enfermedad en la médula ósea.

primaria y su extensión metastásica por tomografía computada y/o resonancia magnética, centellograma óseo y con MIBGy estudio citológico de médula ósea. La amplificación del gen N-myc fue determinada por medio de la técnica de CISH.

El tratamiento en cada paciente se decidió de acuerdo al estadio y el grupo de riesgo⁽³⁾, según los protocolos utilizados al momento del diagnóstico. En los pacientes de alto riesgo consistió en una fase de inducción con quimioterapia y resección quirúrgica del tumor, seguida de quimioterapia mieloablativa y trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas (TPH), y finalmente una fase de mantenimiento con ácido retinoico. Los pacientes de riesgo bajo e intermedio recibieron quimioterapia de baja intensidad y resección quirúrgica exclusivamente.

La respuesta completa se definió por la ausencia de enfermedad clínica e imagenológica.

Métodos estadísticos

Para aquellas variables consideradas de interés se realizó análisis univariado y bivariado, presentándose frecuencias y medidas de resumen para su descripción. La comparación entre variables categóricas se realizó con test exacto de Fisher.

Los análisis de la distribución estadística de los tiempos de “fallo” (sobrevida y supervivencia libre de enfermedad) se llevaron a cabo usando el método de Kaplan- Meier, para el contraste univariado se utilizó el Log-rank (Mantel-Cox) test o en aquellos casos que la disposición de las curvas lo requiriese, se utilizó test de Breslow (Gehan-Wilcoxon).

Se definió como supervivencia al tiempo en meses desde la fecha de diagnóstico hasta la fecha del fallecimiento (para los eventos), pérdida de vista y última consulta (para los censurados) y como supervivencia libre de enfermedad (SLE) al periodo de tiempo desde la fecha de entrada en remisión completa hasta la recaída, fallecimiento o última consulta (lo que primero tuviese lugar). La mediana de supervivencia corresponde al tiempo en que la mitad de los sujetos aún no ha sufrido el evento en estudio.

En todos los casos se trabajó para un umbral de significación estadística de $\alpha = 0,05$.

Para el análisis estadístico se utilizó el software específico SPSS (versión 17.0).

Resultados

Características de la población estudiada

Fueron asistidos en el periodo descrito un total de 42 pacientes de 0 a 14 años con diagnóstico de neuroblastoma, de los cuales 22 (52% del total) eran menores de 18 meses.

Las características de la población se describen en la tabla 2. De ellos, 12 eran niñas (54,5%), correspondiendo a una relación niña/varón 1,2:1.

La media de edad al diagnóstico correspondió a 9.6 meses, con una moda en 5 meses.

Edad al diagnóstico	Media	9,6 ± 1,1 meses
	Rango	(22 días; 18 meses)
	0 - 11 meses	12 (54,5%)
	12 - 18 meses	10 (45,5%)
Sexo	Femenino	12 (54,5%)
	Masculino	10 (45,5%)
Estadio	1	6 (27,3%) 0 a 11 m: 3, 12 a 18 m: 3
	2a	0 (0%)
	2b	1 (4,5%) 0 a 11 m: 1
	3	2 (9,1%) 0 a 11 m: 1; 12 a 18 m: 1
	4	11 (50,0%) 0 a 11m: 5; 12 a 18 m: 6
	4s	2 (9,1%) 0 a 11 m: 2.
Grupos de riesgo	Bajo	7 (31,9%)
	Intermedio	2 (9,1%)
	Alto	13 (59,0%)

Doce pacientes (5 niñas y 7 varones) eran menores de 12 meses al diagnóstico, y 10 pacientes (7 niñas y 3 varones) se encontraban entre 12 y 18 meses.

El estadio más frecuente fue el 4, seguido del 1.

Como se expone en la tabla 3, la localización más frecuente del tumor primario fue a nivel suprarrenal.

Se demostraron metástasis en 13 pacientes (59%), más frecuentemente en una única localización (8 pacientes, 61,5%), como se ve en la tabla 4. Las localizaciones más frecuentes fueron la medular y ósea.

Tabla 3. Localización del tumor primario (n=22).

Localización	n casos	%
Abdominal	12	54,5
Suprarrenal	10	45,5
Paravertebral	2	9,0
Mediastinal	3	13,5
Cervical	1	4,5
Pélvico (presacro)	1	4,5
Tórax	1	4,5
Tórax + abdomen	1	4,5
Otros (renal, retroperitoneal)	3	13,5
Total	22	100,0

Tabla 4. Descripción de metástasis en pacientes estudiados

		n
Metástasis	Sí	13 (59,1%)
	No	9 (40,9%)
Número de localizaciones*	1	8 (61,5%)
	2	3 (23,1%)
	3	2 (15,4%)
Sitio de metástasis**	Ósea	7
	Médula ósea	8
	Hepática	3
	Órbita	1
	Ganglionar	1
	Testicular	1

* Cálculo del porcentaje: 100% = 13 pacientes.

** Cinco pacientes presentaron más de un sitio de localización.

Tratamiento instituido

Quince pacientes (68,2%) recibieron poliquimioterapia y seis pacientes (28,6%) recibieron además radioterapia.

El 90,9%⁽²⁰⁾ de los pacientes fue tratado quirúrgicamente. De ellos, al 55%⁽¹¹⁾ se le realizó una resección total y al 20%⁽⁴⁾ una resección subtotal. Se carece el dato en 5 de los 20 pacientes.

Siete pacientes (31,8%) no recibieron tratamiento quimioterápico por considerarse de bajo riesgo (estadio, histología y N-myc). De ellos, uno no requirió intervención médica, excepto la necesaria para su diagnóstico y estadificación, y la enfermedad regresó espontáneamente luego del diagnóstico. Los otros 6 pacientes de este grupo de bajo riesgo fueron tratados exclusivamente con cirugía por decisión médica (resección tumoral parcial o total).

Todos los pacientes en estadio 4 fueron tratados con quimioterapia, cirugía y, en 6 de ellos, consolidación con TPH autólogo.

Dos pacientes clasificados como de riesgo intermedio recibieron poliquimioterapia de menor intensidad.

Seis pacientes (27,3%) recibieron TPH autólogo de rescate, con un tiempo medio desde la fecha de diagnóstico de 5 meses.

N-myc

La amplificación del gen N-myc se investigó en 10 de los pacientes incluidos, siendo positivo en tres pacientes en estadio 3, 4 y 4s.

No se observó asociación estadística entre N-Myc amplificado y el estadio de la enfermedad (valor p = 0,448).

De los pacientes con N-myc amplificado, todos recibieron poliquimioterapia y uno de ellos falleció.

Sobrevida

El número de fallecidos fue de 5 del total de 22 pacientes al cierre del periodo de estudio.

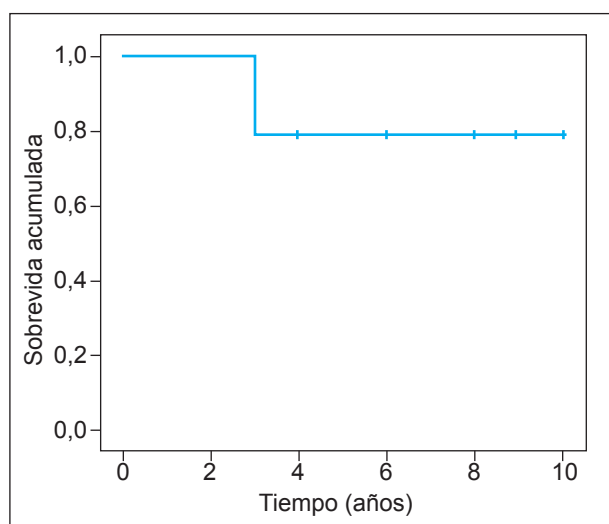
La probabilidad de sobrevida para pacientes con 3 o más años de diagnóstico (teniendo en cuenta que el

máximo seguimiento corresponde a 10 años) es de 0.77 ± 0.09 (figura 1).

La probabilidad de SLE para pacientes desde el momento de entrada en remisión correspondió a $0,77 \pm 0,08$ (figura 2).

Todos los pacientes de riesgo bajo e intermedio sobreviven; dentro del subgrupo de pacientes de alto riesgo, cinco fallecieron y el resto sobreviven, uno de ellos en remisión parcial.

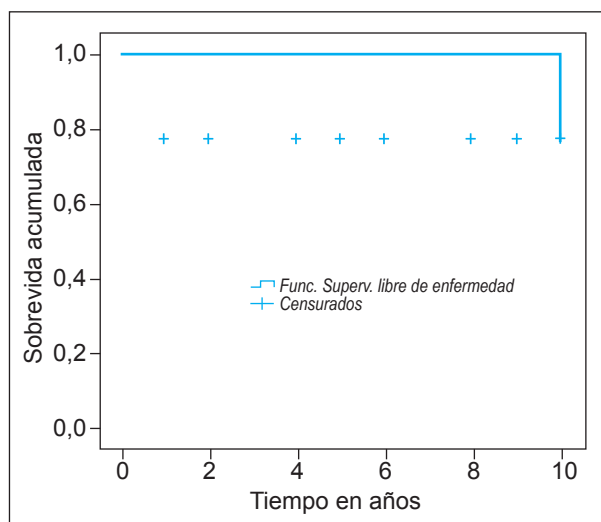
Figura 1. Sobrevida global en los 10 años estudiados



La evolución de los pacientes en función del estadio se ilustra en la tabla 5.

Los pacientes fallecidos fueron diagnosticados con neuroblastoma de alto riesgo; cuatro recibieron po-

Figura 2. Sobrevida libre de eventos en los 10 años



liquimioterapia, cirugía y trasplante autólogo de médula ósea. Tres presentaron en la evolución recidiva con metástasis encefálicas y óseas. Uno de ellos falleció al diagnóstico por derrame pleural con insuficiencia respiratoria, recibiendo una serie de poliquimioterapia; otro por sepsis asociada al catéter en remisión completa. Se constató amplificación de N-myc en uno de estos pacientes.

Discusión

El neuroblastoma es el tercer tumor en frecuencia en la infancia, y el más frecuente en menores de 1 año⁽²⁻⁴⁾. En nuestro estudio, 52% de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma en un periodo de 10 años fueron menores de 18 meses.

Tabla 5. Evolución en función del estadio

Estadio	Nº	VLE	VCT	Recaídas	Fallecidos
1	6	6	—	—	—
2b	1	1	—	—	—
3	2	2	—	—	—
4	11	5	1	1 (local, SNC, 11m); 1 (SNC, 12m)	5 (promedio = 14*)
4s	2	2	—	—	—

* Los cinco pacientes fallecieron en promedio a los 14 meses del diagnóstico.
VLE: vivos libre de enfermedad, VCT = vivos con tumor.

La mayor parte de los pacientes incluidos fueron menores de 1 año, con enfermedad localizada en su mayoría a nivel abdominal, con metástasis medular y/o ósea al momento del diagnóstico.

El diagnóstico fue realizado más frecuentemente en los primeros 9 meses de vida, no existiendo en nuestro país un programa de screening de esta patología.

Constituye la enfermedad oncológica de conducta clínica más heterogénea, con un comportamiento que puede ir desde regresión espontánea a progresión maligna resistente a los tratamientos multimodales más agresivos, como se evidenció en este grupo de pacientes.

En nuestro servicio se utilizan como factores de riesgo la edad, el estadio de la enfermedad, la histología y la amplificación del gen N-myc, cuando estuvo disponible.

La totalidad de los pacientes catalogados de esta forma como de riesgo bajo e intermedio sobreviven libres de enfermedad, aun sin recibir ningún tratamiento específico o exclusivamente cirugía en un 30% de los casos.

Esto confirma la naturaleza biológica única de esta enfermedad. El 70% de los pacientes de alto riesgo continúan en remisión completa de la enfermedad.

La sobrevida global de este grupo de pacientes menores de 18 meses de edad al diagnóstico fue de 77%, similar a la publicada en distintas series internacionales^(18,19). Es también mayor a la sobrevida observada en niños mayores, lo que apoya a la edad como un poderoso factor pronóstico independiente. Los pacientes fallecidos fueron todos pacientes de alto riesgo, lo que también pone en evidencia la utilidad de los factores pronósticos utilizados para la clasificación de los pacientes.

De manera similar a lo publicado recientemente, la regresión espontánea es un fenómeno que ocurre no sólo en pacientes en estadio 4s, sino también en neuroblastomas localizados del lactante. El porcentaje de regresión espontánea varía en las distintas publicaciones entre 59% y 92%^(3,16-19), bastante mayor que

la que comprobamos en nuestro estudio (30%), en el cual la regresión espontánea no pudo objetivarse en todos los casos de bajo riesgo, muchas veces por decisión médica de realizar más intervenciones de las que posiblemente fueran necesarias.

No se comprobó que la presencia de N-myc amplificado se relacione con el estadio de la enfermedad. Dicha asociación deberá estudiarse incluyendo un número mayor de casos, ya que una limitante de este estudio fue el bajo número de pacientes en el que se investigó la amplificación de este gen. Futuras investigaciones deberán dirigirse a correlacionar los distintos factores biológicos con el pronóstico en nuestros pacientes.

Conclusiones

La mayoría de los pacientes con neuroblastoma asistidos en nuestro servicio en un periodo de 10 años fueron menores de 18 meses, y dentro de este grupo menores de 9 meses.

La edad es un importante factor pronóstico en esta enfermedad, con una sobrevida global registrada en este estudio de 77%, acorde a publicaciones internacionales en este grupo de pacientes menores de 18 meses.

La clasificación de acuerdo al riesgo, teniendo en cuenta la edad y factores biológicos pronósticos, permite dirigir el tratamiento con buenos resultados y menor toxicidad.

Es necesario continuar investigando la asociación de distintos factores biológicos con el pronóstico, que sean útiles en la toma de decisiones terapéuticas.

Referencias bibliográficas

1. Shusterman S, George R. Neuroblastoma. En: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. *Oncology of Infancy and Childhood*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2009:509-40.
2. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al, eds. *Cancer incidence and survi-*

- val among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649. Bethesda, MD: NCI, 1999.
- National Cancer Institute. Neuroblastoma Treatment (PDQ®). Bethesda: NCI, 2013. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/neuroblastoma/HealthProfessional>. [Consulta: 10 de marzo de 2011].
 - Brodeur G, Hogarty M, Mosse Y, Maris J. Neuroblastoma. En: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of Pediatric Oncology. 6 ed. Baltimore, MD: Lippincott, Williams & Wilkins, 2010:886-922.
 - Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, Berthold F, Castleberry RP, D'Angio G, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6(12):1874-81.
 - Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castleberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11(8):1466-77.
 - Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. *Cancer* 1971; 27(2):374-8.
 - Evans AE, Baum E, Chard R. Do infants with stage 4S neuroblastoma need treatment? *Arch Dis Child* 1981; 56(4):271-4.
 - Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, Bergeron C, Chastagner P, Mechinaud F, et al. Neuroblastoma Study Group of the French Society of Paediatric Oncology. Treatment of stage 4s neuroblastoma—report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 2003; 89(3):470-6.
 - Matthay KK. Is liver metastasis in neuroblastoma an indication for treatment reduction? *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46(3):269-70.
 - Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med* 1999; 341(16):1165-73.
 - Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86(2):364-72.
 - Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 1998; 16(6):2007-17.
 - Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009; 27(2):298-303.
 - Castel Sánchez V, Melero Moreno C, García-Miguel García-Rosado P, Navajas Gutiérrez A, Ruiz Jiménez JI, Navarro Fos S, et al. Neuroblastoma en niños menores de 1 año. *An Esp Pediatr* 1997; 47(6): 584-90.
 - Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, et al. Localized infant neuroblastomas often show Spontaneous Regression: Results of the Prospective Trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26(9):1504-10.
 - Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Pérez C, et al. Favorable biology and outcome of stage IV S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(3):477-86.
 - Bowman LC, Hancock ML, Santana VM, Hayes FA, Kun L, Parham DM, et al. Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma: the Saint Jude Children's Research Hospital experience, 1962 to 1988. *J Clin Oncol* 1991; 9(9):1599-608.
 - Evans A, D'Angio GJ, Propert K, Anderson J, Hann HW. Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* 1987; 59(11):1853-9.

Correspondencia: Dr. Luis Castillo.

Correo electrónico: dr.luiscastillo@gmail.com