

Factores quirúrgicos pronósticos del neuroblastoma en el Centro Regional Oriental de Oncología Pediátrica de Holguín, Cuba

Prognostic surgical factors of neuroblastoma at the Oriental Regional Center of Pediatric Oncology in Holguín, Cuba

Wilmer Quintero Nicó¹ [0000-0001-6700-5074], María Jiménez Reyes² [0009-0008-2792-8550],
Yoselin Nohemí Zúñiga Fuentes³ [0009-0005-2437-6648], Edwin Rafael Rojas Yela⁴ [0009-0003-1210-136X],
María Isabel Barragán Gualpa⁵ [0009-0003-7593-5468], Melanie Corina Salas Moreira⁶ [0009-0001-8874-6098]

^{1,2} Universidad de Ciencias Médicas, Holguín, Cuba

³ Servident, Samborondón, Guayas, Ecuador

⁴ Sapiens, Centro de especialidades, Buena fe, Los Ríos, Ecuador

⁵ Aprove Hospital Dr. Paolo Marangoni, Guayaquil, Guayas, Ecuador

⁶ Medfam, Durán, Guayas, Ecuador

{¹wilmerquintero, ²mariajimenez}@infomed.sld.cu, ³nohemizunigaf@gmail.com
⁴rafico3120@hotmail.com, ⁵ma.isabel.barragan26@gmail.com, ⁶melsalas9510@outlook.com

CITA EN APA:

Quintero Nicó, W., Jiménez Reyes, M., Zúñiga Fuentes, Y. N., Rojas Yela, E. R., Barragán Gualpa, M. I., & Salas Moreira, M. C. (2023). Factores quirúrgicos pronósticos del neuroblastoma en el Centro Regional Oriental de Oncología Pediátrica de Holguín, Cuba. *Tesla Revista Científica*, 3(2), e232. <https://doi.org/10.55204/trc.v3i2.e232>

Recibido: 2023-07-04

Revisado: 2023-07-12 al 2023-07-31

Corregido: 2023-08-11

Aceptado: 2023-08-17

Publicado: 2023-08-24

TESLA

Revista Científica

ISSN: 2796-9320



Los contenidos de este artículo están bajo una licencia de Creative Commons Attribution 4.0 International (CC BY 4.0)

Los autores conservan los derechos morales y patrimoniales de sus obras.

Resumen.

Introducción: El neuroblastoma es la neoplasia sólida fuera de la cavidad craneal más frecuente en la edad pediátrica. Su particularidad se refleja en varias características clínicas y biológicas que se toman en cuenta para predecir los resultados terapéuticos.

Objetivo: Identificar los factores quirúrgicos pronósticos en los pacientes diagnosticados con neuroblastoma en el Centro Regional Oriental de Oncología Pediátrica de Holguín, Cuba, durante la etapa comprendida de enero de 2010 a diciembre del 2022.

Métodos: Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en 18 pacientes en los que se realizó la descripción de las variables: clínicas epidemiológicas, métodos de imágenes, diagnóstico patológico, tipo de cirugía y evolución.

Resultados: El 50 % se diagnosticó antes del año de vida, con predominio en las niñas (66,65 %), en la localización abdominal y con afectación de la suprarrenal izquierda (87 %). La ultrasonografía, en asociación con la tomografía axial computarizada, permitió el diagnóstico inicial en un 94,50 %, y resultó de gran utilidad en la identificación de factores de riesgos quirúrgicos (78 %). El diagnóstico patológico evidenció predominio de los grados indiferenciados en el 66,70 % y en estadios más avanzados III y IV (55,60 %). Se realizó cirugía primaria (28 %) y secundaria (44 %), con un 28,0 % de fallecidos.

Conclusiones: Esta enfermedad continúa siendo un desafío quirúrgico y, en ausencia de determinantes moleculares y citogenéticos, los factores clínicos e histopatológicos constituyen los de especial relevancia y correlación pronóstica. La transición estandarizada hacia la utilización de la clasificación pretratamiento de riesgo quirúrgico por imagenología es fundamental para la definición de la modalidad terapéutica a emplear.

Palabras Clave: neuroblastoma, factores quirúrgicos pronósticos, modalidad terapéutica

Abstract:

Introduction: Neuroblastoma is the most common solid neoplasm outside the cranial cavity in children. Its particularity is reflected in several clinical and biological characteristics which are considered to predict therapeutic outcomes.

Objective: To identify the prognostic surgical factors in patients diagnosed at the Oriental Pediatric Oncology Center in Holguín, Cuba, during the period from January

2010 to December 2022.

Methods: A retrospective descriptive study was carried out in 18 patients in whom described the variables: epidemiological clinical, imaging methods, pathological diagnosis, type of surgery and evolution.

Results: 50 % were diagnosed before one year of life, predominantly in girls (66.65 %), in the abdominal location and with involvement of the left adrenal gland (87 %). Ultrasonography, in association with computerized axial tomography, allowed the initial diagnosis in 94.50 %, and it was very useful in the identification of surgical risk factors (78 %). The pathological diagnosis showed a predominance of undifferentiated grades in 66.70 % and in more advanced stages III and IV (55.60 %). Primary (28 %) and secondary (44 %) surgery was performed, with 28.0 % deaths.

Conclusions: This disease continues to be a surgical challenge and, in the absence of molecular and cytogenetic determinants, clinical and histopathological factors are those of special relevance and prognostic correlation. The standardized transition towards the use of the pre-treatment classification of surgical risk by imaging is fundamental for the definition of the therapeutic modality to be used.

Keywords: neuroblastoma, prognostic surgical factors, therapeutic modality

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos en la edad pediátrica son diferentes a los de los adultos desde el punto de vista clínico, histopatológico y biológico. Representan la tercera causa de defunciones en la etapa de lactante por su asociación a malformaciones congénitas; mientras que en los niños mayores a este grupo etario se posicionan como la segunda causa de fallecimientos, después de los accidentes (1).

El neuroblastoma constituye el tumor extracraneal sólido más frecuente en la infancia y la neoplasia maligna más común en niños menores de un año. Ocupa además el cuarto lugar en el balance total del cáncer infantil, pues su incidencia es superada por otras enfermedades oncoproliferativas como las leucemias, los tumores del sistema nervioso central (SNC) y los linfomas. Reporta el 7 % de todas las neoplasias pediátricas y constituye la etiología responsable del 15 % del total de defunciones por afecciones oncológicas en esta etapa de la vida (2).

Su incidencia varía en las diferentes regiones del mundo y según los grupos etarios. En Estados Unidos, Australia y países del continente europeo este indicador oscila entre 7 y 14 casos por cada millón de niños anualmente. Los países subdesarrollados reportan una incidencia baja: generalmente no se informa más de seis casos por cada millón de niños por año. En la mayoría de las investigaciones, la edad media de presentación es de 17 meses, un 40% de los casos se diagnostica durante la etapa de lactante y el 90 % durante los primeros cinco años de vida; resulta infrecuente en niños mayores de 10 años. Se describe un ligero predominio del sexo masculino que no es representativo (3).

Se trata de un tumor de células redondas pequeñas, originado de la cresta neural, durante la formación embrionaria, y puede afectar cualquier localización ganglionar simpática desde la región cervical hasta la pélvica. Virchow describió esta afección en 1864, mientras que James Homer Wright, en 1910, planteó la denominación conceptual. En 1914, Herxheimer relacionó las manchas de óxido de plata obtenidas durante la coloración de las muestras tumorales con las fibrillas neuronales, lo cual permitía la visualización microscópica. En 1916, William Barlett, en Missouri, logró realizar la primera extirpación quirúrgica con una sobrevida de 15 años.

En una investigación reportada en 1927, Cushing y Worbach describieron la transformación de

formas inmaduras a maduras durante un periodo de observación de 10 años. En 1928, Colmes y Dresser informaron resultados no reconfortantes con la utilización de la radioterapia como modalidad terapéutica. Ya en 1957 George Mason descubrió la presencia de catecolaminas en la orina de niños afectos, ocasionado por la elevada producción hormonal. Si bien los agentes citotóxicos empezaron a emplearse en 1940, no fue hasta 1965 que comenzaron a mostrar una respuesta terapéutica favorable, cuando James y colaboradores en el St. Jude Children's Hospital utilizaron la quimioterapia combinada (4,5).

El comportamiento del neuroblastoma es desfavorable, principalmente en los casos que son diagnosticados tardíamente. Esto diverge de lo que ocurre con otras tumoraciones infantiles de origen embriológico, como son el rabdiomiosarcoma, el tumor de Wilms, el linfoma y el hepatoblastoma, en los cuales el índice de supervivencia ha aumentado considerablemente gracias a la estrategia de combinar las diferentes opciones terapéuticas oncológicas. La predicción de sobrevida de esta neoplasia continúa siendo equívoca, debido a la evidente heterogeneidad biológica, basada en un comportamiento y una evolución muy diversa, dependientes de las particularidades de cada paciente (6-10).

La mayoría de los pacientes pediátricos, cuando acuden a consulta médica, son diagnosticados en estadios avanzados de esta enfermedad oncológica y, a pesar de los numerosos esfuerzos multidisciplinarios realizados en relación con la terapéutica, no se han obtenido cambios notables en el pronóstico (11).

La histología de esta afección oncológica incluye un conjunto de tumoraciones que revelan las distintas fases de maduración y especialización de las células neuroblásticas. El neuroblastoma constituye la conformación maligna menos especializada, en contraposición al ganglioneuroma, que representa el tumor benigno bien diferenciado. Esta variedad histopatológica le confiere particularidades que influyen en la asociación a estadios metastásicos y con una evolución clínica más agresiva (12).

Dicha neoplasia tiene una característica distintiva, pues por una parte es la afección oncológica con el índice más elevado de remisión espontánea y diferenciación a tumor benigno y, por otro lado, es uno de los tipos de cáncer con la tasa de defunción más alta debido a su escasa respuesta terapéutica, en especial en niños que presentan formas metastásicas. Algunos autores lo consideran un enigma por los desafíos que representa dentro de la Oncología infantil, pues a pesar del desarrollo en el tratamiento intermodal, no se han obtenidos resultados relevantes en cuanto a la supervivencia de los niños mayores a los 18 meses y con fases diseminada del tumor (13).

La historia del manejo del neuroblastoma ha estado basada en la unificación de criterios para su clasificación y estadiaje en aras de desarrollar los protocolos terapéuticos. Primariamente, se utilizó la propuesta de Evans, que distinguía cinco grados o estadios.

Posteriormente se mejoró, modificándola en el Sistema de Estadiaje Internacional de Neuroblastoma (INSS), con el propósito de homogeneizar los diversos factores de riesgo enunciados por los diferentes equipos de salud. Sin embargo, aún así tenía desventajas: por ejemplo, la incorporación de un enfermo en un grado específico dependía del operador y de su habilidad en la resección completa o no

del tumor primitivo, lo cual muestra la subjetividad de dicho sistema, con la dificultad de tener un significado postoperatorio. Esta clasificación conservaba los cinco grupos y la distinción para el grupo IVs, pero cambiaba aspectos conceptuales de los demás estadios.

Con el desarrollo científico se incorporan los factores genéticos y se define el estadiaje del neuroblastoma en grupos de riesgos (INRGSS). Su beneficio fundamental consiste en la clasificación inicial del enfermo en un grupo de riesgo preliminar a la perspectiva terapéutica. Utiliza los factores de riesgo quirúrgico definidos por imágenes (IDRF) para categorizar los tumores locorreionales como L1 (IDRF ausente) o L2 (IDRF presente), y ha evidenciado brindar grandes ventajas pues permite planear la terapéutica más conveniente y prevenir tratamientos prescindibles (14,15).

En la actualidad se han realizado estudios para pronosticar el riesgo de recidiva tumoral, aspectos que ha facilitado la clasificación de los enfermos en grupos y así estratificar la intensidad terapéutica al riesgo. Teniendo en cuenta esta concepción, la mortalidad del neuroblastoma pediátrico ha disminuido en las últimas décadas. La estrategia terapéutica actual incluye la observación de las neoplasias circunscritas perinatales, hasta la utilización de antineoplásicos, seguida de tratamiento quirúrgico, trasplante de precursores hematopoyéticos y radiaciones locales en los enfermos con riesgo alto (16).

La respuesta terapéutica se ha sustentado en investigaciones para la detección de enfermedad mínima residual, mediante la confirmación de clones silente, responsable de la aparición de recidivas durante el seguimiento. Se han reportado otras modalidades terapéuticas como la isotretinoína y la inmunoterapia específica con anticuerpos monoclonales (17).

A nivel mundial, se han realizado diversos estudios sobre la presentación de los tumores abdominales en la infancia. En Colombia, Medina y colaboradores realizaron un estudio para describir su experiencia en el tratamiento de los pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo a los que se le aplicó la modalidad de trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas. Sin embargo, en México, Palma Padilla reportó una incidencia muy baja de esta afección, posiblemente debido a la dificultad para su diagnóstico (18,19).

En Cuba, anualmente se identifican alrededor de 300 pacientes pediátricos con neoplasias, los cuales son admitidos en cualquiera de las nueve instituciones de salud dedicados al tratamiento oncológico en el país. La mortalidad por tumores malignos ocupa el primer lugar en niños mayores de un año. De ellos, la mayor parte (70 %) son leucemias, a las que siguen los linfomas, los tumores del sistema nervioso central y, en cuarto lugar, el neuroblastoma (20).

Desde la instauración del programa nacional de Atención Integral al Cáncer Infantil, se han reportado resultados favorables en relación con la supervivencia por afecciones oncológicas, indicador que, según los últimos estudios, ha alcanzado un 55 % a los cinco años de vida. La regionalización de estos servicios ha garantizado la logística necesaria para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes y ha incrementado los aportes de la biotecnología cubana en este campo. La Sección Independiente de Control del Cáncer (SICC) constituye la entidad que rige el funcionamiento de dicho

programa con el objetivo de alcanzar un impacto superior de esta estrategia de salud pública (21).

El Hospital Pediátrico de Holguín, Cuba, es una de las instituciones de salud que funciona como centro regional para la atención a niños con cáncer. Anualmente se interna en este servicio un gran número de pacientes procedentes de las cinco provincias orientales del país. Eso da una idea de la gran magnitud de este problema de salud en la región, ya que el promedio anual de hospitalización por esta causa es de 33 pacientes.

El último estudio realizado allí, que incluyó el tema en cuestión fue concebido para describir el comportamiento de forma general de los tumores abdominales durante el periodo de enero de 1996 hasta diciembre de 2008. Este evidenció que el neuroblastoma representó el segundo tumor más frecuente (18 % de la serie estudiada) (22).

Según el anuario estadístico de salud, evolutivamente, la incidencia de esta afección oncológica ha presentado una disminución a un 5,9 %; sin embargo, en la valoración de programas de diagnóstico temprano, no basta con mostrar que se ha mejorado la supervivencia, sino que es preciso evidenciar la reducción de las defunciones por cáncer (23).

Esto conlleva a que se deban realizar investigaciones que incluyan los factores quirúrgicos pronósticos asociados a la mortalidad de los pacientes con neuroblastoma, en medios donde aún no existe disponibilidad de estudios genéticos y moleculares, que permitan, además, la transición estandarizada hacia la utilización de la nueva clasificación pretratamiento de riesgo y así poder evaluar los resultados, realizar comparaciones tanto nacionales como internacionales y trazar estrategias de intervención para mejorar la calidad de vida de los niños que padecen esta compleja afección oncológica.

Motivados por esta situación realizamos la presente investigación, la cual tiene como objetivo: Identificar los factores quirúrgicos pronósticos del neuroblastoma en el Centro Regional Oriental de Oncología Pediátrica de Holguín, Cuba.

2. MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo (retrospectivo) para identificar los factores quirúrgicos pronósticos del neuroblastoma en el Centro Regional Oriental de Oncología Pediátrica de Holguín durante el periodo comprendido de enero de 2010 a diciembre del 2022. El universo de estudio estuvo constituido por 23 pacientes, de los cuales se excluyeron cinco pacientes que no tenían los expedientes clínicos completos, pues no reflejaban toda la información necesaria. Se estudiaron las siguientes variables: sexo, edad y elementos clínicos al diagnóstico, localización del tumor, factores de riesgo quirúrgico evidenciados por imágenes, diagnóstico patológico, estadio tumoral inicial pretratamiento y estadio quirúrgico, tipo de cirugía, metástasis y evolución. Para la comparación estadística entre los grupos de estudio se utilizó la prueba de χ^2 de Mantel-Haenszel, estableciendo significación estadística con $p < 0.05$.

3. RESULTADOS

En la tabla número 1 se describe la relación entre la edad al diagnóstico de neuroblastoma y el

sexo predominante. La mitad de los pacientes con este tumor fueron diagnosticados en la serie, cuando tenían menos de un año de vida, predominando en el sexo femenino, 12 pacientes, que representaban el 66,65 %.

Tabla n.º 1. Distribución según sexo y edad al diagnóstico de los pacientes con neuroblastoma

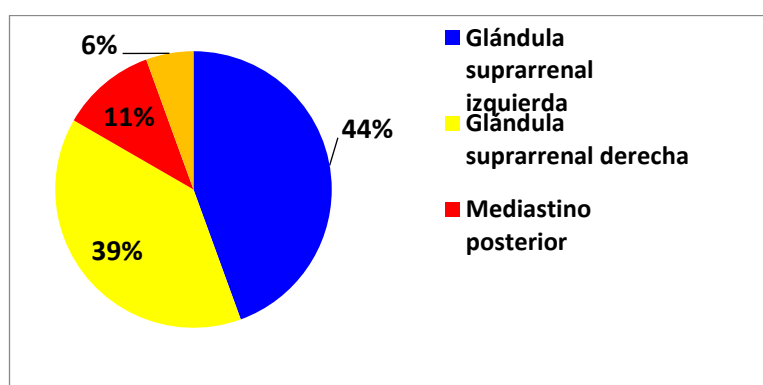
Edad al diagnóstico	Sexo				Total	
	Femenino n.º	Femenino %	Masculino n.º	Masculino %	Total n.º	Total %
< 1 año	6	33,30	3	16,70	9	50,00
1 a 4 años	3	16,70	2	11,10	5	27,80
5 a 9 años	1	5,55	1	5,55	2	11,10
10-14 años	2	11,10	0	0,00	2	11,10
Total	12	66,65	6	33,35	18	100,00

La procedencia de los pacientes atendidos por neuroblastoma en el Centro Regional de Cirugía Neonatal fue representada por niños de la provincia de Holguín (15, para un 83,2 %).

Al analizar en la serie los elementos clínicos reportados en el diagnóstico de neuroblastoma, se observó que en la mitad de los pacientes existía la presencia de un tumor abdominal palpable como signo más reportado durante la realización del examen físico a estos enfermos, asociado a distensión abdominal en seis pacientes, para un 33,30 %, así como a dolor abdominal en cinco pacientes, para un 27,80 %. La presencia de adenopatías y fiebre inexplicable estuvieron presentes en tres pacientes, para un 16,70 %. Otros elementos clínicos referidos fueron la presencia de palidez cutánea mucosa, malestar general, tos y disnea, específicamente en dos pacientes, para un 11,10 % de todos los sintomáticos.

Relacionado con la localización del tumor primario, se observó un predominio de la localización abdominal en 15 pacientes, para un 83 % de la serie. La glándula suprarrenal fue el órgano intrabdominal con un 100 % de afectación en los pacientes con tumor primario abdominal, con predominio en el lado izquierdo, para un 44 %, en relación con el lado derecho. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Localización anatómica del tumor primario



El diagnóstico imagenológico inicial del neuroblastoma se realizó basado en la combinación de los principales estudios de imágenes que están indicados en los protocolos de actuación oncológicos.

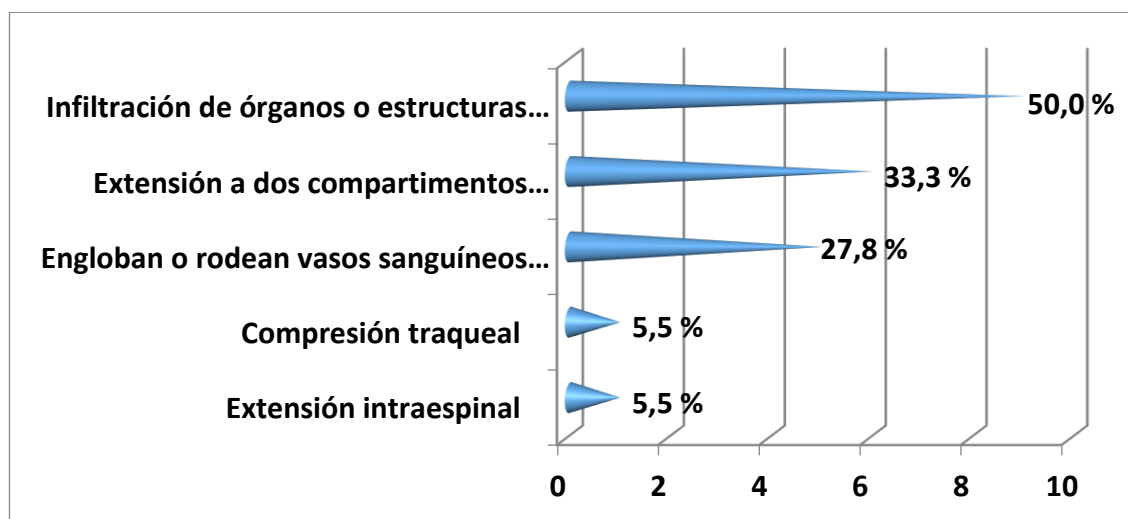
A pesar de que la ultrasonografía y la tomografía axial computarizada se realizaron en todos los pacientes, su efectividad en conjunto para el diagnóstico definitivo fue de un 94,5 %. La resonancia magnética fue usada en un solo paciente en el que no estaba definido el grado de infiltración tumoral, para un 5,50 % de la serie.

En la serie, el 78 % de los pacientes presentó factores de riesgo mostrados por imágenes, resultado

que permitió la clasificación terapéutica inicial y, por ende, la decisión de realizar la resección primaria o secundaria del tumor.

El gráfico II muestra que en los 14 pacientes en los que se evidenciaron los factores quirúrgicos basados en las imágenes de los estudios diagnósticos iniciales, los principales hallazgos imagenológicos fueron: la infiltración de órganos y estructuras adyacentes, en el 64,30 % de los pacientes, seguido por la extensión a dos compartimentos contiguos y la presencia de tumores que engloban o rodean vasos sanguíneos principales, en el 42,90 % y 35, 80 % respectivamente. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Factores de riesgos quirúrgicos evidenciados por imágenes



En la tabla número 2 se muestra que, en el 66,70 % de los casos, el diagnóstico histopatológico informó neuroblastoma indiferenciado, aspecto que puede estar relacionado con el hecho de que la gran mayoría de los pacientes de la serie fueron diagnosticados en el grupo etario de lactantes, en el que las células aún no han alcanzado grados de diferenciación y maduración.

Tabla n.º 2. Distribución según grado de diferenciación tumoral del diagnóstico anatomopatológico

Diagnóstico anatomopatológico	Total
Neuroblastoma indiferenciado	1266,70
Ganglioneuroblastoma bien diferenciado	422,20
Neuroblastoma diferenciado	211,10
Total	18100,00

En la tabla número 3 se relaciona el estadio según la clasificación INSS con el diagnóstico patológico, donde se observa un predominio de los grados indiferenciados histológicamente del tumor en los estadios más avanzados, reportándose siete pacientes en los estadios III y IV, para un 38,90 %.

Tabla n.º 3. Distribución según estadio INSS y diagnóstico patológico de los pacientes con neuroblastoma

Estadio INSS	Diagnóstico Neuroblastoma n.º %	Patológico Ganglioneuroblastoma n.º %	Total n.º %
Estadio I	0 0,00	15,50	15,50
Estadio II A y B	2 11,10	00,00	211,10
Estadio III	3 16,70	316,70	633,40
Estadio IV	4 22,20	00,00	422,20
Estadio IVS	5 27,80	00,00	527,80
Total	14 77,80	4 22,20	18 100,00

En la tabla número 4 se observa la relación entre la terapéutica quirúrgica inicial y el estadiaje preoperatorio del INRG.

Tabla n.º 4. Distribución según Estadio INRG y tipo de cirugía realizada

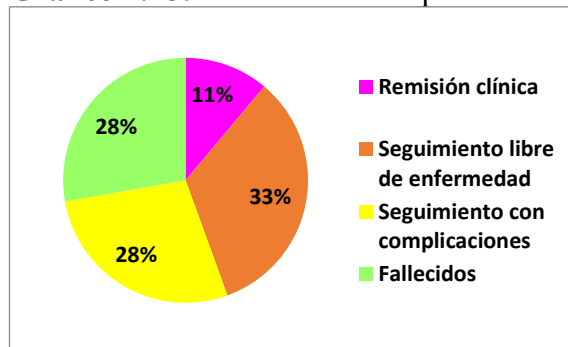
Estadio INRG	Tipo de Cirugía Primaria n.º %	de Secundaria n.º %	Cirugía No operado n.º %	Total n.º%
L1	4 22,20	00,00	0 0,00	4 22,20
L2	1 5,60	422,20	0 0,00	5 27,80
M	0 0,00	422,20	0 0,00	4 22,20
MS	0 0,00	00,00	5 27,80	5 27,80
Total	5 27,80	844,40	5 27,80	18 100,00

En los grupos de los estadios localizados (L1 y L2) se identificaron 9 pacientes, reportándose un 22,20 % y un 27,80 % de enfermos para cada uno respectivamente. Los dos estadios metastásicos (M y Ms) reportaron también 9 pacientes para un 22,20 % y un 27,80 % de enfermos respectivamente. Solo en cinco pacientes se pudo realizar la resección primaria, para un 27,80 %, en contraposición con los ocho pacientes en los que la resección quirúrgica del tumor fue secundaria, pues la misma fue diferida hasta obtener respuesta a la quimioterapia, para un 44 %. Los cinco pacientes incluidos en el grupo IVs no necesitaron ser intervenidos quirúrgicamente ya que fueron sometidos al régimen establecido por el protocolo institucional, para un 28 % de la serie.

En la serie, la mitad de los pacientes presentó metástasis por infiltración del tumor. Esto puede estar relacionado al diagnóstico tardío de grados muy evolucionados de la enfermedad oncológica. El sitio de metástasis tumoral que predominó fue el hepático en un 77,80 % de los pacientes, seguido por la afectación de la médula ósea, en un 55,60 % de los pacientes; mientras que un 33,30 % de los niños complicados tenía involucrados los ganglios linfáticos, y solamente uno infiltración ósea orbitaria, para un 11,10 %.

En el gráfico III se muestra la evolución de los pacientes diagnosticados por neuroblastoma, donde se evidencia un predominio de 11 pacientes en etapa de seguimiento médico, que incluye seis pacientes libres de enfermedad, para un 33 %, y cinco niños que han presentado complicaciones, para un 28 %. Solo dos pacientes ya están de alta con remisión clínica, para un 11 % del total. No se reportó ningún caso de abandono. (Gráfico III)

Gráfico n.º 3. Evolución de los pacientes con neuroblastoma



La mortalidad de la serie fue de 28,0 %, debido al fallecimiento de cinco pacientes. Los mismos fueron diagnosticados con neuroblastoma de alto riesgo en estadios metastásicos y con histología desfavorable y todos recibieron poliquimioterapia. Tres de ellos presentaron recaídas con infiltración

cerebral y ósea durante el seguimiento. Las causas de mortalidad de los dos enfermos restantes fueron un síndrome de interposición líquida complicado, durante la terapia con antineoplásicos, y un shock séptico por infección intrahospitalaria.

Tabla n.º 5. Principales factores pronósticos asociados a la mortalidad

Factores Pronósticos	Vivos (n=13)	Fallecidos (n=5)	Total	p<0.05
	n.º%	n.º%	n.º%	
Edad mayor de 18 meses	2 28,60	5 71,40	7 38,90	0.01
Categoría histológica desfavorable	7 58,30	5 41,70	12 66,70	0.03
Asociación de IDFR importantes	2 28,60	5 71,40	7 38,90	0.02
Estadio INGR L2 o M	4 44,40	5 55,60	9 50,00	0.03

Al analizar los principales factores pronósticos de especial relevancia y asociados a la mortalidad de la serie, en la tabla 5 se observa que estos estaban presentes en el 100 % de los fallecidos y, por ende, los de mayor significación estadística fueron: la edad mayor de 18 meses (p0,01), la categoría histológica desfavorable, los estadios INGR metastásicos (p0,03) y la asociación de IDFR importantes (p0,02).

La falta de disponibilidad diagnóstica para determinar factores citogenéticos y moleculares repercute en el progreso y sobrevida de los enfermos; no obstante, en la investigación realizada, se pudieron constatar determinadas características de las principales variables pronósticas, que permitieron una mortalidad aceptable y comparable con la reportada por casuísticas internacionales:

- El 50 % de la serie pertenece al grupo etario menor de un año y esta cifra asciende a un 61,11 % cuando se incluyen los menores de 18 meses.
- Aunque el 50 % de los pacientes se encontraba en estadios metastásicos al diagnóstico inicial, de ellos el 27,80 % pertenecía al grupo especial 4S o MS.
- El 72,20 % de los pacientes requirió poliquimioterapia de inducción, aspecto que favoreció la evolución de los neuroblastomas no maduros inicialmente a formas más diferenciadas, principalmente en los menores de 18 meses.
- Un sistema de salud fortalecido, mediante el programa materno infantil, permite, mediante una consolidada estrategia oncológica de urgencia, lograr una atención eficaz al diagnosticar e iniciar oportunamente el tratamiento de los pacientes.

4. DISCUSIÓN

La investigación realizada no coincide con los resultados reportados por Rostion Carmen y colaboradores en el Hospital Clínico del Niño de la Universidad de Chile, ya que la edad que predominó al momento del diagnóstico fue la del grupo etario de menores a cinco años, para un 50 % de los pacientes, y solo el 26 % fueron lactantes. No obstante, el estudio publicado por Ibáñez y colaboradores reporta informes similares a los obtenidos en la serie, pues la mayoría de los niños diagnosticados pertenecía al grupo etario de los primeros nueve meses de vida y solo dos pacientes eran mayores a cinco años (24,25).

Varias revisiones internacionales de estudios multicéntricos reflejan que la edad continúa siendo un poderoso factor pronóstico independiente, pues los pacientes incluidos en el grupo etario menor a 18

meses tienen una sobrevida mayor que los que sobrepasan esta etapa (26,27).

En relación con la variable sexo, los resultados coinciden con la investigación publicada por Ibáñez; se encontró un predominio de un 81 % del sexo femenino, en contraposición a lo reportado en el estudio realizado en Servicio Salud Metropolitano Norte por Carvalho Vilela, donde el 55 % de los pacientes son del sexo masculino (28).

En esta afección oncológica las manifestaciones al diagnóstico pueden ser muy diversas y van desde el descubrimiento incidental de una tumoración en un paciente sin elementos clínicos referidos, hasta un enfermo afectado con síntomas generales, como resultado de una enfermedad diseminada. La sintomatología está condicionada por factores como: la compresión e invasión de los órganos adyacentes, la propagación de la enfermedad y, en ocasiones, por síndromes paraneoplásicos. En los niños menores de un año es típico encontrar eventualmente una tumoración abdominal o torácica asintomática durante un examen físico de rutina. En los pacientes mayores aparecen con frecuencia los síntomas generales, sugerentes de una afección oncológica, caracterizados por palidez cutánea mucosa, anemia, dolor en las extremidades y febrícula.

Los resultados de la serie coinciden con las investigaciones de Ibáñez y Mosirini, los cuales reportan que en un 70 % de los pacientes el diagnóstico se realiza de forma casual y que, en los niños con síntomas, los elementos clínicos encontrados habitualmente durante el diagnóstico son la tumoración palpable a nivel del abdomen en un 20,7 % de los casos y los generales (anorexia, astenia, pérdida de peso), en el 15,7 % de los enfermos (29).

Gigliotti y colaboradores describen una incidencia de un 34,7 % de síntomas de compresión epidural al momento del nacimiento; sin embargo, Rezaimehr reporta un 10 % de pacientes con vómitos postprandiales persistentes durante esta etapa neonatal (30, 31).

Otros autores como Yeh y colaboradores describen diarrea persistente y de difícil resolución en un 7-9 % pacientes con ganglioneuroblastoma secretor de péptido intestinal vasoactivo (32).

La ubicación anatómica del tumor primitivo y la presencia de diseminación metastásica determinan las manifestaciones iniciales. Como se describe en la mayoría de las series, el sitio anatómico de predilección del tumor primario en más de la mitad de los casos es las glándulas suprarrenales, a cualquier edad y estadio tumoral. Este factor anatómico se considera importante en cuanto al pronóstico en los pacientes de alto riesgo, ya que se asocia con un pronóstico desfavorable, con la amplificación del protooncogen N-myc y con una mayor incidencia de estadios IV (33).

Estos resultados también coinciden con los obtenidos por Irwin y colaboradores, que describen una frecuencia de tumor primario a nivel suprarrenal de un 70,7 % (34).

Csanady reporta una de las series de mayor casuística de tumor de localización cervical y sugiere la estrategia integral y multidisciplinaria utilizada en estos casos (35).

En cuanto a lo que pueden aportar en estos casos los estudios de imágenes, las radiografías, por ejemplo, pueden revelar calcificaciones intratumorales que, si llegan a alcanzar un gran volumen, pueden

distorsionar la anatomía regional. Por su parte, la ultrasonografía desempeña un papel importante en el diagnóstico y el seguimiento sin irradiación. La tomografía computarizada, por otro lado, constituye un estudio necesario para la precisión de las relaciones anatómicas tumorales con las estructuras vasculares circundantes. Asimismo, la resonancia magnética nuclear es un óptimo medio para rehacer la anatomía local, específicamente en aquellas neoplasias con infiltración de la medula espinal (36).

La ultrasonografía constituye uno de los exámenes imagenológicos más usados debido a que brinda una efectividad de un 78 % para el diagnóstico inicial de estos tumores. Esto se debe a su alta disponibilidad y a que, ciertamente, es un procedimiento diagnóstico no invasivo y con gran sensibilidad; no obstante, depende del especialista que lo realiza, por lo que ocasionalmente puede conllevar a falsas interpretaciones (37).

Los resultados de la serie coinciden con investigaciones como la de Brisse y colaboradores, que definieron en su guía los aspectos esenciales de los exámenes diagnósticos imagenológicos para la estratificación inicial diagnóstica (38).

Kembhavi también destaca que la utilización conjunta de estos medios de imagen permite trazar una evaluación inicial acertada y orientadora para el diagnóstico de los tumores sólidos de la infancia (39).

Los factores de riesgo quirúrgico identificados por imágenes (IDRF) muestran la afectación tumoral de las estructuras vitales, fundamentalmente de la vía aérea o vascular. Indican riesgo alto o dificultad para realizar la exéresis quirúrgica completa en el momento del diagnóstico, y es un factor predictor del desarrollo de complicaciones dependientes de la cirugía. En la mayoría de los protocolos internacionales se utilizan los IDRF para la estratificación de riesgo y la asignación de la modalidad de tratamiento (40).

La identificación de estos factores en el diagnóstico inicial constituye un elemento que permite la individualización terapéutica preoperatoria. Actualmente la imagenología diagnóstica está adquiriendo mayor importancia en la práctica médica oncológica, en relación con la significación que antiguamente se les atribuía a los hallazgos quirúrgicos. También, estos hallazgos imagenológicos encontrados inicialmente, facilitan una exhaustiva reevaluación pronóstica posquirúrgica en el seguimiento de estos pacientes (41,42).

Este estadiaje pretratamiento basado en hallazgos de imagen permite una evaluación más objetiva, asociado al almacenaje, revisión y reevaluación de estos estudios por especialistas expertos, lo cual complementa y fomenta la clasificación quirúrgica y patológica.

Los resultados de la investigación coinciden con los expuestos por Yang y Liu, en las que se destaca el rol inicial de estos factores en la estrategia terapéutica a utilizar, ya que al estar presentes aproximadamente en el 70 % de los pacientes de ambas series se pudo evaluar el riesgo quirúrgico inicial y realizar predicción de complicaciones mayores (43, 44).

El diagnóstico definitivo es anatomopatológico, mediante el estudio de la histología y genética

tumoral. Actualmente se utiliza la clasificación INPC (*International Neuroblastoma Pathology Classification*), que se basa en una modificación del sistema Shimada. Además de su valor diagnóstico, se le atribuye significación pronóstica, pues permite diferenciar a los tumores, en función del grupo etario, el grado de diferenciación celular y la relación entre mitosis y cariorrexis (45).

Estos resultados coinciden con los aspectos esenciales a los que hacen referencia Peuchmaur y colaboradores en cuanto a la influencia del grado de diferenciación celular con el pronóstico de esta afección oncológica de la infancia, ya que un 59 % de los pacientes tenía características histológicas desfavorables (46).

El INSS es un sistema de estadificación posquirúrgico basado en la ubicación tumoral con respecto a las estructuras anatómicas de la línea media, el estado de los ganglios linfáticos y la extensión de la resección quirúrgica inicial. Este último elemento es fundamental para determinar si un tumor locorregional está en estadio INSS 1, 2A, 2B o 3. Esta clasificación también incluye la evaluación de la médula ósea para la detección de metástasis (etapa 4 o 4S) (47).

El valor pronóstico de esta clasificación patológica reporta gran significación pronóstica, tanto para los neuroblastomas en general, como para los casos localizados. Navarro y colaboradores reportaron una serie de 120 niños en estadios 2A y 2B (INSS) no amplificados, a los que se les aplicó la terapéutica referenciada internacionalmente, para un 94,1 % de casos con neuroblastoma localizado. La tasa de supervivencia fue de 97 % a los cinco años en los pacientes que tenían histología favorable y de 74 % en los casos desfavorables. Finalmente concluyen que la diferenciación histopatológica influye en la evolución de los pacientes con neuroblastomas localizados (48).

Otro estudio significativo fue realizado por George y colaboradores en una serie de 231 pacientes; en él se determinó la presencia de amplificación del oncogen N-myc en 128, encontrándose que en el 83 % de los casos existía una correlación con histología desfavorable de la enfermedad según los criterios de Shimada. El elevado reporte de tumores indiferenciados asociados a estadios más avanzados clasificó de alto riesgo a estos pacientes y conllevó a que necesitaran poliquimioterapia de inducción (49).

Esta enfermedad oncológica está relacionada con una terapéutica muy heterogénea y con una evolución clínica que incluye la remisión espontánea hasta una diseminación resistente a las modalidades de tratamiento más agresivas (50).

El tratamiento del neuroblastoma incluye las estrategias terapéuticas fundamentales utilizadas para la atención del paciente oncológico: resección quirúrgica, antineoplásicos y radioterapia. La función de cada una de ellas está determinada por la historia natural de la enfermedad, basada en aspectos como el grupo etario, la etapa clínica y las características biológicas (51,52).

Múltiples son los factores que deben tenerse en cuenta para planificar el tipo de cirugía que se realiza en cada paciente, dentro de los que se destacan: la localización exacta del tumor, su tamaño y el grado de envoltura o atrapamiento de los vasos sanguíneos.

Para la definición de la conducta quirúrgica inicial, se toma en consideración el estadio del INRG

(*International Neuroblastoma Risk Group*), sobre la base de los factores de riesgo definidos por imagen al diagnóstico. Las tumoraciones de la glándula suprarrenal unilaterales y la enfermedad torácica o cervical (L1) deben researse inicialmente. En los niños con tumores locorreionales L1 y sin presencia de elementos de riesgo quirúrgicos notificados por estudios imagenológicos, se puede realizar satisfactoriamente la intervención quirúrgica, con escasa posibilidad de que la extirpación tumoral pueda ocasionar complicaciones quirúrgicas. A diferencia de estos, los tumores L2 son tratados inicialmente con tratamiento con antineoplásicos, teniendo en cuenta que la cirugía es considerada como riesgosa. La cirugía diferida en estos casos, se relaciona con la presencia de al menos un factor de riesgo quirúrgico revelado por imágenes (53, 54).

La evaluación de la reseabilidad quirúrgica debe incluir la presencia o no de IDRF. A medida que se incrementa el número de IDRF, se eleva la morbilidad quirúrgica y disminuye la posibilidad de exéresis tumoral completa (55, 56).

Es importante destacar que del total de los pacientes clasificados inicialmente como L2 en este estudio, solo a uno de ellos se le realizó la resección primaria, considerándose que era menor de 18 meses, solo mostraba un factor de riesgo quirúrgico evidenciado por imágenes y tenía una histología favorable (ganglioneuroblastoma bien diferenciado). Aunque la cirugía fue muy laboriosa, finalmente se logró realizar la intervención quirúrgica. Esto sugiere que para una parte de los pacientes en estadio L2, el número de IDRF puede tener mayor importancia en lo que se refiere al régimen de tratamiento.

Los resultados de la estrategia terapéutica empleada en la serie coinciden con los de la investigación realizada por Kraal y colaboradores, que tienen en cuenta variables como la edad, el tipo histológico y el estadio, además de los factores quirúrgicos evidenciados por imágenes, para decidir la terapéutica quirúrgica a emplear en cada paciente. En esta revisión multicéntrica, la extirpación completa secundaria se pudo realizar en un 84,2 % de los enfermos con IDRF, cuyos hallazgos radiológicos ya habían desaparecido o disminuido al ser sometidos a poliquimioterapia. También se destaca que el número de IDRF no se ignora, especialmente en la predicción de complicaciones quirúrgicas mayores (57).

Froeba-Pohl y colaboradores también hacen referencia a la implicación de los factores de riesgo evidenciados por estudios imagenológicos para la extensión de la exéresis quirúrgica; alegan además que el 37,5 % de los pacientes desarrolló complicaciones perioperatorias y recurrencia local durante el curso de la enfermedad y que todos tenían al menos un IDRF (58).

El papel de la exploración quirúrgica es fundamental tanto para el diagnóstico como para la terapéutica. Inicialmente permite realizar la evaluación preoperatoria, obtener tejidos para estudios histopatológicos, facilitar el estadiamiento tumoral y su extirpación, lo cual evita que se produzcan lesiones de las estructuras vitales. Postergar el tratamiento permite valorar la respuesta a la terapia antineoplásica y lograr que se extirpe todo el tumor residual posible.

Las posibilidades de reseabilidad dependen de su localización, de su relación con los grandes

vasos y de las particularidades del tejido tumoral, principalmente la presencia de friabilidad y hemorragia. El sacrificio de estructuras vitales debe evitarse en la intervención quirúrgica diagnóstica (59).

El propósito del tratamiento del neuroblastoma consiste en la extirpación tumoral completa, la que puede ser relativamente fácil en pacientes con tumores localizados; sin embargo, en ocasiones, resulta complicado llevarla a cabo sin dejar restos tumorales, debido a que la tumoración puede circundar los grandes vasos o estructuras próximas. Ocasionalmente, se precisa realizar la resección parcial, o incluso la disección a través del tumor para conseguir visibilizar las estructuras nobles que incluye y así no lesionarlas, y hacer resecciones lo más completas posibles. Para lograr la hemostasia y linfostasia, además de dejar marcada el área quirúrgica, en aras de facilitar tratamientos posteriores como la radioterapia, se pueden colocar clips de titanio en la zona del tumoral (60, 61).

De forma general, puede decirse que el ganglioneuroma se resuelve con la exéresis quirúrgica y el neuroblastoma localizado puede curarse de la misma manera, sin necesidad de terapia antineoplásica. Por otro lado, los cánceres irresecables inicialmente, tanto si son localizados o diseminados, requieren quimioterapia eficaz y, a veces, radioterapia, trasplante de médula ósea, además de la intervención quirúrgica (62,63).

El neuroblastoma es un tumor quimiosensible. Aunque no es necesario en todos los pacientes, la mayoría va a precisar un tratamiento antineoplásico. El propósito de esta terapéutica es suprimir las metástasis, disminuir el tamaño de la tumoración primaria y de los ganglios linfáticos, posibilitar su diferenciación a formas histológicas más maduras y menos invasivas, proporcionar la exéresis quirúrgica completa y evitar las recaídas (64, 65).

Las metástasis afectan generalmente la médula ósea, los huesos y los ganglios linfáticos. Los niños menores de un año pueden presentar afectación extensa con insuficiencia hepática, trastornos de la coagulación, compresión de vena cava con edema en escroto y en miembros inferiores e insuficiencia respiratoria o renal secundaria a distensión abdominal. En los enfermos menores de un año pueden aparecer nódulos subcutáneos indoloros con coloración violácea o azulada. La infiltración medular ocurre en el 80 % de los enfermos con metástasis y puede ocasionar disminución de los niveles de hemoglobina y del recuento plaquetario (66, 67).

Los resultados de la serie coinciden con los de las investigaciones realizadas por Morgenstern y DuBois que reportan una infiltración tumoral de un 49 % en los estadios metastásicos, con un predominio de las metástasis óseas en los estadios 4, mientras que en los estadios 4S las afectaciones hepáticas fueron las de mayor frecuencia (68, 69).

El curso natural de las afecciones oncológicas comprende un enfoque inicial con propósito de sanación y una propensión a la recaída, en ocasiones curable con manejo rápido. El seguimiento tiene el objetivo de evaluar la eficiencia de la terapéutica inicial, descubrir tempranamente las recaídas para instaurar una terapia de rescate apropiada y controlar el efecto tóxico que deviene de este proceso. De esta manera se proporciona a los enfermos curados modelos de salud comparables con los de sus familiares y

demás coetáneos (70, 71).

Para evaluar los resultados de los tratamientos, se analiza la tasa de supervivencia, considerada como la proporción de pacientes que sobreviven del total de todos los afectados por la enfermedad en un periodo de tiempo de observación determinado. La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años en enfermos en estadios 1, 2 y 4S es de un 75 a un 90 %; sin embargo, en los pacientes en etapas 3 y 4 el pronóstico depende del grupo etario al que pertenezca. De esta forma, los niños menores de un año con tumoraciones en estadio 3 tienen una SLE a los 3 años del 80 %, mientras que, en los enfermos mayores de esta edad, es menor del 50 %. En las etapas avanzadas como el grado 4, la SLE es de 50-60 % en lactantes y no alcanza el 15 % en los enfermos con edades superiores (72,73).

Con tales criterios, teniendo en cuenta que una parte de estos pacientes aún se encuentra en tratamiento, y que no se dispone de los elementos suficientes para la caracterización genética y molecular tumoral, se limitó el seguimiento a solo un año, con una supervivencia similar a la que se reporta en la literatura internacional, cuyas principales investigaciones de evolución pronóstica están representadas por autores como Bender, Lavediere y Li (74, 75, 76).

Therasse y Eisenhauer realizaron estudios multicéntricos con el objetivo de evaluar la respuesta terapéutica de los tumores sólidos en la infancia y reportaron que el neuroblastoma metastásico no logra más del 60 % de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años, ni en las mejores series, a diferencia de tumores embrionarios renales, que muestran índices de curabilidad por encima del 90 %, independientemente del estadio (77, 78).

La edad constituye una variable componente clave para la clasificación del riesgo, ya que el pronóstico se agrava progresivamente a medida que aumenta la misma. En un estudio multicéntrico, Ahmed y colaboradores reportaron una supervivencia global de 70 % en los enfermos menores de 1 año y medio de edad al diagnóstico, similar a la publicada por otras series internacionales. Estos resultados indican que la edad constituye un importante factor pronóstico independiente (79).

La estratificación en grupos de riesgo, basándose en factores pronósticos, resulta esencial para la selección de la terapéutica adecuada. La clasificación del neuroblastoma en INRG se instauró observando 35 elementos potenciales y asociándolos con la supervivencia libre de evento a los 5 años (SLE 5a). Luego del análisis de dichos factores, se escogieron los que mostraban una mayor correlación pronóstica y guiaban hacia un algoritmo pretratamiento de grupos de riesgo.

Phelps y colaboradores determinaron, además del estadio que se basa en los factores de riesgo definidos por imagen al diagnóstico, otros siete elementos pronósticos: grupo etario, histología tumoral y categoría de diferenciación, ploídia de ADN, amplificación de n-MYC y estado del cromosoma 11q. La clasificación pretratamiento define cuatro grupos de riesgo: muy bajo (SLE 5a > 85%), bajo (SLE 5a >75 a ≤ 85%), intermedio (SLE 5a ≥ 50 a ≤ 75%) y alto riesgo (SLE 5a < 50%) (80).

Al agrupar los grupos por riesgo, las particularidades histológicas son decisorias para todos los tumores en estadio locoregionales, pues la categoría de diferenciación celular divide a los neuroblastomas

de los ganglioneuroblastomas nodulares en aquellos enfermos con edad superior al año y medio de vida. Es importante destacar que la clasificación INSS incluye los niños que tienen hasta 1 año de vida en el estadio 4S, mientras que el estadiaje INRGSS incluye pacientes hasta el año y medio en el estadio MS. Una tumoración primaria del INSS es semejante al estadio 1, 2 del INRGSS, mientras que ese mismo tumor en MS se puede ubicar en un estadio 3 del INSS.

Bagatell y colaboradores demostraron la relación entre el pronóstico y la taxonomía histopatológica en una serie de 182 niños enfermos, evidenciando una sobrevida de 7 años y 5 meses en los casos favorables y de solo 4 años y 9 meses en los pacientes con histología perjudicial. Además, en este último grupo de enfermos se reportó una propensión a presentar amplificación N-Myc o delección 1p. Los estadios metastásicos y los grados no diferenciados constituyeron los elementos predictivos fundamentales (81).

5. CONCLUSIONES

La mayoría de los neuroblastomas se diagnostica en pacientes menores de un año como hallazgo incidental en pacientes asintomáticos, en estadios avanzados, con afectación de la glándula suprarrenal y como formas inmaduras de diferenciación celular.

La combinación de la ecografía y la tomografía como modalidades diagnósticas tiene alta sensibilidad en el estadiaje inicial pretratamiento, el cual está determinado por la presencia o no de metástasis, así como de factores de riesgo quirúrgico determinados mediante los estudios de imágenes.

Si bien la cirugía constituye el pilar fundamental del tratamiento de los neuroblastomas pediátricos, la estratificación de riesgo permite elegir su mejor opción quirúrgica ya sea primaria o secundaria.

Debido a su complejidad, la terapéutica de este tumor aún continúa siendo un desafío quirúrgico pues, aunque la resección de este, asociada a una quimioterapia intensa, ha conseguido una aceptable supervivencia, los resultados en las etapas III y IV con factores de riesgos desfavorables incluyen la mayoría de los pacientes fallecidos.

En ausencia de determinantes moleculares y citogenéticos, los factores clínicos e histopatológicos constituyen los de especial relevancia y correlación pronóstica.

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

En concordancia con la taxonomía establecida internacionalmente para la asignación de créditos a autores de artículos científicos (<https://credit.niso.org/>). Los autores declaran sus contribuciones en la siguiente matriz:

<i>Participar activamente en:</i>	<i>Wilmer Quintero</i>	<i>María Jiménez</i>	<i>Yoselin Nohemi</i>	<i>Edwin Rafael</i>	<i>María Isabel</i>	<i>Melanie Corina</i>
<i>Conceptualización</i>	X	X				
<i>Análisis formal</i>	X	X				
<i>Adquisición de fondos</i>	X	X				
<i>Investigación</i>	X	X				
<i>Metodología</i>	X	X				
<i>Administración del proyecto</i>	X	X				
<i>Recursos</i>	X	X				
<i>Redacción –borrador original</i>	X	X	X	X	X	X
<i>Redacción –revisión y edición</i>	X	X	X	X	X	X
<i>La discusión de los resultados</i>	X	X	X	X	X	X
<i>Revisión y aprobación de la versión final del trabajo.</i>	X	X	X	X	X	X

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pelizzo G, Veschi V, Mantelli M, Croce S, Di Benedetto V, D'Angelo P, et al. Microenvironment in neuroblastoma: isolation and characterization of tumor-derived mesenchymal stromal cells. *BMC Cancer*. 2018 Nov 27;18(1):1176. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30482160>
2. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;48(3):214-241. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29378002>
3. Cunningham RM, Walton MA, Carter PM. The Major Causes of Death in Children and Adolescents in the United States. *N Engl J Med* 2018; 379:2468-2475 <https://doi.org/10.1056/NEJMSr1804754>
4. Hallet A, Traunecker H. A review and update on neuroblastoma. *Pediatr Child Health*. 2012; 22: 103-7. <https://doi.org/10.1016/j.paed.2011.08.005>
5. Maguire LH, Thomas AR, Goldstein AM. Tumors of the neural crest: Common themes in development and cancer. *DEVELOPMENTAL DYNAMICS*. 2015; 244:311–322. <https://doi.org/10.1002/dvdy.24226>
6. Balis F, Green DM, Anderson C, Cook S, Dhillon J, Gow K, et al. Wilms Tumor (nephroblastoma), Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Aug 1; 19(8): 945-977. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34416707>
7. Iacob ER, Popoiu CM, Nyiredi A, et al. Mesenchymal hamartoma of the left liver lobe in an 18-month-old female patient. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2016; 57(2):841-847. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27833980>
8. Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, Tiao GM. Hepatoblastoma-The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)*. 2018 Dec 21;6(1):1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30577683>
9. Gerstung M, Jolly C, Leshchiner I, Drento SC, Gonzalez S, Rosebrock D, et al. Evolution & Heterogeneity Working Group; Consortium. The evolutionary history of 2,658 cancers. *Nature*. 2020 Feb; 578(7793): 122-128. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32025013>
10. Schultz LM, Majzner R, Davis KL, Mackall C. New developments in immunotherapy for pediatric solid tumors. *Curr Opin Pediatr*. 2018 Feb; 30(1): 30-39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29189429>
11. Matthay K, Maris J, Schleiermacher G. Neuroblastoma. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 16078. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.78>
12. Tomolonis JA, Agarwal S, Shohet JM. Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cell Tissue Res*. 2018; 372(2):245. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29222693>
13. Chatten J, Sather HN, Wong KY, Siegel SE, Hammond GD. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Human Pathol*. 2016;

- 19: 1187-98.
14. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res.* 2018 May;372(2):277-286. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29305654>
 15. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell Tissue Res.* 2018 May; 372(2): 195-209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5918153>
 16. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, Ferrarotto R, Busaidy NL, Lu C, et al. Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid.* 2019 Aug;29(8):1036-1043. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31319771>
 17. Hossam E, Ahmed G, Elmenawi S, Naglaa E, Refaat A, Soliman S, et al. Survival outcome of intermediate risk neuroblastoma at Children Cancer Hospital Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute.* 2018; 30(1): 21-26. <https://doi.org/10.1016/j.jnci.2018.01.001>
 18. Medina D, Martínez LF, Dávalos DM, Manzi E, Rosales MC. Trasplante autólogo de células madre hematopoyéticas en pacientes con diagnóstico de neuroblastoma de alto riesgo en la Fundación Valle del Lili, Cali-Colombia. *RevColombCancerol.* 2017; 21(1):3-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rccan.2017.02.080>
 19. Palma-Padilla V, Juárez-Ocaña S, González-Miranda G, Siordia-Reyes AG, Mejía-Arangur JM, Carreón-Cruz R, Fajardo-Gutiérrez A. Incidence and trends of neuroblastoma in Mexican children attending at Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2010 Mar-Apr;48(2):151-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20929618>
 20. Verdecía C. Cáncer pediátrico en Cuba, Servicio de Oncología. Hospital Pediátrico Universitario William Soler. La Habana, Cuba. *Rev Cubana Pediatr.*2018; (89): 56-61. https://www.researchgate.net/publication/317512304_Cancer_pediatrico_en_Cuba
 21. Ministerio de Salud Pública. Sección Independiente de Control del Cáncer. Programa Integral para el Control del Cáncer en Cuba. Estrategia Nacional para el Control del Cáncer [Internet]. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2020. http://www.bvs.sld.cu/libros/programa_integral_control_cancer_cuba/programa_control_cancer_e_strategia_nacional.pdf
 22. Ramírez A. Procedimiento Quirúrgico actual en el Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Sólidos Malignos en la Infancia. Servicio de Cirugía pediátrica. Enero 1996 a Diciembre 2008 (Tesis). Holguín.Hospital Pediátrico Provincial Octavio de la Concepción y de la Pedraja. 2008.
 23. Ministerio de Salud Pública; Dirección Nacional de Estadísticas y Registros Médicos. Anuarios Estadísticos de Salud 2010-2022. La Habana. (Cuba): MINSAP; 2010-2022. <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/>
 24. Rostián CG, Jáuregui L, Broussain V. Neuroblastoma: Forma de presentación y probabilidad de resección quirúrgica. *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2005; 2 (2): 908-918. ISSN 0718-0918 <http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2005/vol2num2/pdf/Neuroblastoma.pdf>
 25. Ibañez M, Abad P. Neuroblastoma: Marcadores Biológicos, Cirugía y Evolución. *CirPediatr.* 2000; 13: 47-53 <https://www.secipe.org/coldata/upload/revista/2000;13.47-53.pdf>
 26. London WB, Castleberry RP, Matthay KK. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J ClinOncol.* 2005; 23 (27): 6459-65 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16116153>
 27. Ward E, DeSantis C, Robbins A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2017. *J Clin Cancer.*2014; 64 (2): 83-103 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24488779>
 28. Carvalho V, Correa de Araujo C. Aspectos Quirúrgicos del Neuroblastoma. *Rev. Ped. Elec.* [en línea] 2009; 6 (3): 121-129. ISSN 0718-0918

<http://www.revistapediatria.cl/volumenes/2009/vol6num3/pdf>

29. Morosini F, Castiglioni M, Pages G, Simon E, Zuccolo S, Silveira A, et al. Neuroblastoma de Alto Riesgo en Uruguay. ¿Dónde estamos? *Revista Brasileira de Cancerología* 2018; 64(1): 19-26 https://www.researchgate.net/publication/328411041_Neuroblastoma_de_alto_Riesgo.
30. Gigliotti A, De Ioris M, De Grandis E, Podda M, Cellini M, Sorrentino S, et al. Congenital neuroblastoma with symptoms of epidural compression at birth. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2016; 1: 1-9. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26901768>
31. Rezaimehr Y, Bhargava R. Neuroblastoma as Persistent Postprandial Emesis in a Neonate. *Pediatric Emergency Care*. 2007; 29: 1273-1275. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24300469>
32. Yeh P-J, Chen S-H, Lai J-Y, Lai M-W, Chiu C-H, Chao H-C, Et al. Rare Cases of Pediatric Vasoactive Intestinal Peptide Secreting Tumor with Literature Review: A Challenging Etiology of Chronic Diarrhea. *Front. Pediatr*. 2020; 8:430. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00430>
33. De Preter K, Mestdagh P, Vermeulen J. Expression profiling enables risk stratification in archived and fresh neuroblastoma tumor samples. *Clin Cancer Res*. 2011; 17:7684-92. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-11-0610>
34. Irwin MS, Park JR. Neuroblastoma: Paradigm for precision medicine. *PediatrClin North Am*. 2015; 62(1):225-56. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25435121>
35. Csanady M, Vass G, Bartyik K, Majoros V, Rovó L. Multidisciplinary management of cervical neuroblastoma in infants. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2014; 78: 2103-2106. <https://sci-hub.se/10.1016/j.ijporl.2014.09.015>
36. Swift CC, Eklund MJ, Kraveka JM, Alazraki AL. Updates in diagnosis, management and treatment of neuroblastoma. *Radiographics*. 2018; 38: 566-80. <https://sci-hub.se/10.1148/rg.2018170132>
37. Pfluger T, Piccardo A. Neuroblastoma: Imaging and new tracers. *SeminNucl Med*. 2017; 47: 143-157. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28237003>
38. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243-57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21586679>
39. Kembhavi SA, Shah S, Rangarajan V, Qureshi S, Popat P, Kurkure P. Imaging in neuroblastoma: An update. *Indian J Radiol Imaging*. 2015 Apr-Jun;25(2):129-36. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25969636>
40. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma:the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J ClinOncol*. 2005; 23(33): 8483-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16293878>
41. Fumino S, Kimura K, Iehara T, Nishimura M, Nakamura S, Souzaki R et al. Validity of image-defined risk factors in localized neuroblastoma: A report from two centers in Western Japan. *Journal of Pediatric Surgery*. 2015;50(12):2102-2106. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.08.039>
42. Günther P, Holland-Cunz S, Schupp CJ, Stockklausner C, Hinz U, Schenk JP. Significance of image-defined risk factors for surgical complications in patients with abdominal neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg*. 2011 Oct;21(5):314-7. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1280824>
43. Yang DD, Liu C, Gao J, Hu QJ, Liang Y, Liu J. Association of image-defined risk factors with clinical features, tumor biology, and outcomes in neuroblastoma: a single-center retrospective study. *Eur J Pediatr*. 2023 May;182(5):2189-2196. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36856889>
44. Liu T, Zhibao LV, Weijue X, Jiangbin L, Qingfeng S. Papel de los factores de riesgo definidos

- por imagen en la predicción de complicaciones quirúrgicas del neuroblastoma localizado. *Pediatr Surg Int.* 2020; 36: 1167-1172 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32851471>
45. Park JR, Bagatell R, Cohn SL, Pearson AD, Villablanca JG, Berthold F, et al. Revisions to the International Neuroblastoma Response Criteria: A Consensus Statement from the National Cancer Institute Clinical Trials Planning Meeting. *J Clin Oncol.* 2017 Aug 1;35(22):2580-2587. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28471719>
 46. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi V. Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in neuroblastoma. *Cancer.* 2003; 98 (10): 2274-81 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14601099>
 47. Nickerson HJ, Nesbit ME, Grosfeld JL, Baehner RL, Sather H, Hammond D. Comparison of stage IV and IV-S neuroblastoma in the first year of life. *Med Pediatr Oncol.* 1985;13(5):261-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4033540>
 48. Navarro S, Piqueras M, Villamón E, Yáñez Y, Balaguer J, Cañete A, Noguera R. New prognostic markers in neuroblastoma. *Expert Opin Med Diagn.* 2012 Nov;6(6):555-67. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23480837>
 49. George RE, Perez-Atayde AR, Yao X. Tumor histology during induction therapy in patients with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 59 (3): 506-10 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22162143>
 50. Fritsch P, Kerbl R, Lackner H. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 43 (6): 679-82 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15390301>
 51. Pinto N, Applebaum M, Volchenboum S, Matthay K, London W, Ambros P, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2015; 1: 1-11. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304901>
 52. Meany HJ. Non-High-Risk Neuroblastoma: Classification and Achievements in Therapy. *Child Basel Switz.* 2019 Jan 8;6(1). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626019>
 53. Luo Y-B, Cui X-C, Yang L, Zhang D, Wang J-X. Advances in the Surgical Treatment of Neuroblastoma. *Chin Med J (Engl).* 2018 Oct 5;131(19):2332-7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30246719>
 54. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):298-303. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19047290>
 55. Avanzzini S, Pio L, Erminio G, Granata C, Holmes K, Gambart M, et al. Image-defined risk factors in unresectable neuroblastoma: SIOOPEN study on incidence, chemotherapy-induced variation and impact on surgical outcomes. *Cancer.* 2017; 56 (12): 1548-1552 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440012>
 56. Zhang AA, Pan C, Xu M, Wang XX, Ye QD, Gao YJ, Tang JY. Association of image-defined risk factors, tumor resectability, and prognosis in children with localized neuroblastoma. *World J Pediatr.* 2019 Dec;15(6):572-579. doi: 10.1007/s12519-019-00274-y. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31342464. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31342464>
 57. Kraal K, Blom T, van Noesel M, Kremer L, Caron H, Tytgat G, et al. Treatment and outcome of neuroblastoma tumors: A systematic review. *Pediatric Blood & Cancer.* 2017; 64:1-12. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28150396>
 58. Froeba-Pohl A, von Schweinitz D, Muehling J, Paolini M, Hubertus J. Implication of Image-Defined Risk Factors for the Extent of Surgical Resection and Clinical Outcome in Patients with Pelvic Neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg.* 2021 Aug;31(4):362-366. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862422>

59. Barret D, Bagatelli R. The beginning of the end of package deal therapy for patients with high-risk neuroblastoma? *Journal of Clinical Oncology*. 2016;34(21):2437-9 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27161969>
60. Sánchez-Galán A, Barrena S, Vilanova-Sánchez A, Martín SHA, Lopez-Fernandez S, García P, et al. Ganglioneuroma: to operate or not to operate. *Eur J Pediatr Surg*. 2014 Feb; 24(1):25–30. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24327216>
61. Yang T, Huang Y, Xu T, Tan T, Yang J, Pan J, Hu C, Li J, Zou Y. Surgical management and outcomes of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed. *Pediatr Surg Int*. 2017 Sep;33(9):955-959. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28608056>
62. Decarolis B, Simon T, Krug B, Leuschner I, Vokuhl C, Kaatsch P, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer*. 2016 27; 16:542. 7. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465021>
63. Alexander N, Sullivan K, Shaikh F, Irwin MS. Characteristics and management of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed in children and adolescents. *Pediatr Blood Cancer*. 2018 May; 65(5): e26964. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29369484>
64. Twist CJ, Naranjo A, Schmidt ML, Tenney SC, Cohn SL, Meany HJ, et al. Defining Risk Factors for Chemotherapeutic Intervention in Infants with Stage 4S Neuroblastoma: A Report from Children's Oncology Group Study ANBL0531. *J Clin Oncol*. 2019 Jan 10;37(2):115-124. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444686>
65. Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *J Clin Oncol*. 2012 May 20;30(15):1842-8. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22529259>
66. London WB, Zhang Y, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Cohn SL, et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: a report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):589-592 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18649370>
67. Taggart DR, London WB, Schmidt ML, DuBois SG. Prognostic value of the stage 4S metastatic pattern and tumor biology in patients with metastatic neuroblastoma diagnosed between birth and 18 months of age. *J Clin Oncol*. 2011; 29(33):4358-64. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21969516>
68. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, Volchenboum SL, Hero B, Di Cataldo A, Nakagawara A, Shimada H, Ambros PF, Matthay KK, Cohn SL, Pearson AD, Irwin MS. Metastatic neuroblastoma confined to distant lymph nodes (stage 4N) predicts outcome in patients with stage 4 disease: A study from the International Neuroblastoma Risk Group Database. *J Clin Oncol*. 2014 Apr 20;32(12):1228-35. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24663047>
69. DuBois SG, Bagatelli R. Improving Outcomes in Children with High-Risk Neuroblastoma: The Role of Randomized Trials. *J Clin Oncol*. 2021 Aug 10; 39(23): 2525-2527. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34152837>
70. Cereceda, L. Emergencias oncológicas. *Rev. Med. Clin. Condes*. 2011; 22: 665-67 <https://pesquisa.bvsalud.org/gim/resource/en/lil-677272>
71. Pi J, Kang Y, Smith M, Earl M, Norigian Z, McBride A. A review in the treatment of oncologic emergencies. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2016; 1: 1-14. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26447101>
72. Burca G, Tezer M, Buyukpamukeu M, Akyuz C, Yalcin B, Varan A. Complications of neuroblastic tumors: experience of a single center. *Childs Nerv Syst*. 2010; 26: 359-365. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19714340>
73. Elston DM. Mechanisms of regression. *Clin Med Res*. 2004 May;2(2):85-8.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1069076>

74. Bender HG, Irwin MS, Hogarty MD, Castleberry R, Maris JM, Kao PC, et al. Survival of Patients with Neuroblastoma After Assignment to Reduced Therapy Because of the 12- to 18-Month Change in Age Cutoff in Children's Oncology Group Risk Stratification. *Journal of Clinical Oncology*. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41(17): 3149-3159. <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01946>
75. Zheng DJ, Krull KR, Chen Y. Long-term psychological and educational outcomes for survivors of neuroblastoma: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2018 Aug;124(15):3220-3230. <https://europepmc.org/article/MED/29888538>
76. Li Q, Wang J, Cheng Y, Hu A, Li D, Wang X, et al. Long-Term Survival of Neuroblastoma Patients Receiving Surgery, Chemotherapy, and Radiotherapy: A Propensity Score Matching Study. *J Clin Med*. 2023 Jan 17;12(3):754. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36769402>
77. Therasse Pm, Arbuck SG, Eisenhauer EA. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors: European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*. 2000; 92:205-216. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10655437>
78. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1) *Eur J Cancer*.2009; 45:228-247. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19097774>
79. Ahmed A, Zhang L, Reddivalla N and Hetherington M. Neuroblastoma in children: update on clinic pathologic and genetic prognostic factors. *Pediatric Hematology and Oncology*. *Pediatric Hematology Oncology*. 2017; 29:7-21. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28662353>
80. Phelps HM, Ndolo JM, Van Arendonk KJ, Chen H, Dietrich HL, Watson KD, et al. Association between image-defined risk factors and neuroblastoma outcomes. *J PediatrSurg*. 2019; 21 (1): 94-99 <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2019.02.040>
81. Bagatell R, McHugh K, Naranjo A. Assessment of Primary Site Response in Children with High-Risk Neuroblastoma: An International Multicenter Study. *J ClinOncol*. 2016; 34 (7): 740-6 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26755515>