

Papel de la cirugía en el tratamiento del neuroblastoma

Drs. S. De Campos Vieira Abib, S.T. Schettini, M.T. de Seixas, E. Caran

Universidad Federal de San Pablo - Escuela Paulista de medicina. San Pablo, Brasil.

Resumen

Fueron evaluados 79 casos de neuroblastoma tratados en un período de 15 años, con los siguientes objetivos: determinar el papel de la cirugía en el manejo del neuroblastoma, sus complicaciones y la influencia de los factores histológicos en el pronóstico del tumor. En estos pacientes hubo predominio del sexo masculino (56,9%), del grupo étnico blanco (1,7:1), de localización abdominal (70,9%) y de estadios avanzados (81%). El tiempo de sobrevida medio fue de 30 meses y ocurrieron 40 fallecimientos (50,6%). El sexo, la etnia y las complicaciones quirúrgicas, aunque frecuentes y graves no tuvieron influencia sobre el índice de sobrevida. La edad, la localización, el estadio y la resección completa del tumor fueron estadísticamente significativos en la sobrevida. Recomendamos la biopsia a cielo abierto para el diagnóstico y la evaluación de la histología y la biología molecular como factores pronósticos. Recomendamos siempre la resección completa incluso en los estadios avanzados, aunque son más seguras si se realizan post quimioterapia. Hubo 13 complicaciones quirúrgicas: hemorragias, lesión de la vena cava inferior, hilio renal con nefrectomías, lesión de la yugular y el vago, trombosis de la aorta, lesión mesentérica y de la aorta. Las complicaciones quirúrgicas determinaron cuatro fallecimientos, que corresponden al 10% de las muertes y al 5% del total de pacientes. Parece existir una correspondencia entre la evaluación histológica del tumor, la chance de obtener una resección quirúrgica completa y el pronóstico aunque el número de pacientes con revisión histológica no fue suficiente en términos de significancia estadística.

Palabras clave: Neuroblastoma - Cirugía - Tumor - Quimioterapia.

Summary

We evaluated seventy-nine cases of neuroblastoma managed during a fifteen-year period to determine the role of surgery, complications and influence of histologic characteristics in the prognosis of this tumor. This group of patients was characterized by male sex predominance (56.9%), white descentance (1.7:1), abdominal localization (70.9%) and advanced stage of disease (81%). Median survival was 30 months with 40 deaths (50.6%). Sex, ethnic characteristics and surgical complications, though frequent, had no influence on survival. Age, tumor localization, the stage of disease and complete resection were statistically associated with survival. We recommend open biopsy for diagnosis, histologic and molecular biology evaluation as prognostic factors. We also recommend complete resection even in higher stages after receiving chemotherapy. We found thirteen surgical complications: bleeding, inferior vena cava injury, renal hilar involvement with need of nephrectomy, jugular vein and vagal injury, thrombosis of the aorta, mesenteric injury and aortic injury. Surgical complications were responsible of four deaths (10%). A correlation between histology, chance of complete surgical removal and prognosis was found though the numbers of patients was not sufficient to reach statistic significance.

Index words: Neuroblastoma - Surgery - Chemotherapy

Resumo

Foram avaliados 79 casos de neuroblastoma tratados num período de 15 anos, com os seguintes objetivos: determinar o papel da cirurgia no diagnóstico desse tumor; qual o melhor procedimento cirúrgico para tratá-lo, avaliar as complicações cirúrgicas e a influência dos fatores histológicos no resultado do tratamento cirúrgico. Houve predominio do sexo masculino (56,9%), do grupo étnico branco (1,7:1 não branco), da localização abdominal (70,9%) e dos estádios avançados (81%). O tempo de sobrevida médio foi de 30 meses e houve 40 óbitos (50,6%). O sexo e a etnia não tiveram influência na chance de sobrevida, assim como as complicações cirúrgicas, que embora frequentes e graves, não tiveram significância estatística na chance de sobrevida. Entretanto, a idade, o local, o estágio e o tipo de procedimento cirúrgico foram estatisticamente significantes na sobrevida. Recomendamos a biópsia à céu aberto para diagnóstico e avaliação dos fatores histológicos prognósticos, assim como os de biologia molecular. Recomendamos a ressecção completa mesmo nos estádios avançados, sempre levando em consideração as complicações cirúrgicas. Achamos mais seguras as ressecções pós quimioterapia nos estádios avançados. Tivemos 13 complicações cirúrgicas: hemorragia, lesão de veia cava inferior, hilo renal, nefrectomias, lesão de jugular/vago, trombose de aorta, lesão de mesentérica e de aorta. As complicações determinaram quatro óbitos, o que corresponde a 10% dos óbitos da casuística e a 5% do total de pacientes. Parece haver uma correspondência entre a avaliação histológica do tumor, a chance de se obter uma ressecção completa à cirurgia e o prognóstico. Entretanto, devido ao fato de que não conseguimos número de pacientes com revisões de lâmina suficientes para termos significância estatística, não pudemos comprovar tal correlação.

Palavras chave: Neuroblastoma - Cirurgia - Tumor - Quimioterapia.

Introducción

El neuroblastoma es la cuarta neoplasia más frecuente en la infancia, luego de las leucemias, los tumores del sistema nervioso central y de los linfomas, correspondiendo aproximadamente al 7% de los casos. A pesar que en 1965 se inició la terapéutica con múltiples drogas¹ y desde 1971 quedó bien definido el sistema de estadificación², no se observan importantes avances en el índice de sobrevida de sus portadores, siendo el tratamiento quirúrgico aún la mejor opción terapéutica.

Aunque como principio de la cirugía oncológica son recomendadas las resecciones radicales, en los casos de neuroblastoma existe un elevado riesgo de mortalidad (inclusive intraoperatoria) en razón de la frecuencia con que este tumor circunda o invade importantes estructuras vasculares. Se observa que la mayoría de las veces, la pieza quirúrgica no presenta márgenes libres de tumor y la incidencia de complicaciones quirúrgicas es resaltada por diversos autores^{3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13}.

A pesar del consenso en cuanto al papel fundamental de la resección quirúrgica en los estadios I y II^{14,15,16,17,18,19}, existen controversias en cuanto a su pa-

papel en el estadio III^{12,13,19,20,21,23}, y principalmente en los estadios IV y IV S^{17,24,25,26}.

De esta forma tratamos en la presente casuística de esclarecer el rol de la cirugía en el tratamiento del neuroblastoma, evaluando su efecto en los resultados finales y la influencia de las características histopatológicas en el resultado obtenido con el tratamiento quirúrgico, así como el tipo, incidencia y evolución de las complicaciones resultantes del mismo.

Material y método

De un total de 83 pacientes, inicialmente considerados como portadores de neuroblastoma, tratados en nuestra institución en el período de 1982 a 1997, 4 casos fueron excluidos cuyo diagnóstico fue de ganglioneuroma. Así esta casuística se reduce a 79 pacientes portadores de neuroblastoma confirmados por la histopatología y evaluados según la edad, sexo, grupo étnico, localización del tumor, estadificación, momento del uso de la quimioterapia en relación a la cirugía, tipo de procedimiento quirúrgico realizado, complicaciones quirúrgicas, evolución y tiempo de sobrevida. El período de seguimiento varió de 1 día a 180 meses, con una media de 30 meses.

En el análisis de la edad, los pacientes fueron clasificados en mayores o menores de un año y según los estadios, agrupamos a los mismos en I, II y IV S como favorables y los III y IV como desfavorables.

En los tumores bien localizados, la resección quirúrgica sería la primera opción terapéutica. En los casos de tumores de grandes dimensiones, con invasión de estructuras vecinas o estadio IV, fue instituido el tratamiento quimioterápico, hasta considerar al tumor resecable. En esta situación o frente a la falta de respuesta a la quimioterapia era indicado el tratamiento quirúrgico con el intento de realizar, en la medida de lo posible, la resección completa del tumor.

Los tipos de procedimiento quirúrgicos realizados fueron:

- Biopsia, (tumor, nódulo linfático o médula ósea), cuando este fue el único procedimiento posible realizado,
- Resección completa pre o postquimioterapia,
- Resección incompleta pre o postquimioterapia

El análisis histopatológico pudo ser revisado, utilizándose los preceptos del Pediatric Oncology Group (POG)¹⁶ en 35 de los 79 pacientes. En los demás el diagnóstico fue confirmado por la infiltración de la médula ósea, por biopsia ganglionar o por punción guiada por imágenes, situaciones en que la insuficiencia de material imposibilitó dicho análisis. En algunos casos del comienzo de esta casuística no pudimos recuperar el material para su revisión histológica.

En el análisis estadístico de la asociación entre la edad, estadio y localización del tumor fue utilizado el test exacto de Fischer y el Chi-cuadrado. Utilizamos también el abordaje univariado (Kaplan-Meyer) y el análisis multivariado o modelo de regresión de Cox con riesgos proporcionales, que permiten un análisis simultáneo de todos los factores.

Resultados

De los 79 pacientes, 45 (56,9%) eran varones y 34 (43,1%) mujeres con una relación de 1,3 a 1. Hubo predominio del grupo étnico blanco, correspondiendo al 63,3 % de los casos. En cuanto a la localización, 56 eran tumores abdominales (70,9%), 18 mediastinales (22,8%), 3 cervicales (3,8%) y 2 de origen indeterminado (2,5%). La distribución etaria mostró que 22 (27%) eran menores de un año y 57 (72,2%) tenían un año o más. En relación

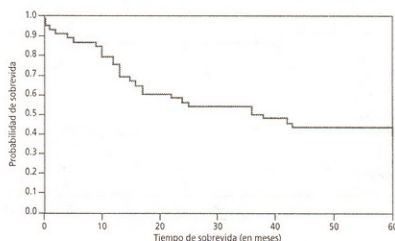


Fig. 1: curva de supervivencia global

al estadio 15 (19,5%) eran favorables y 62 (80,5%) desfavorables. De los favorables, 5 (6,3%) eran del estadio IVS.

Según el análisis estadístico no existió influencia del sexo, grupo étnico y de la aparición de complicaciones quirúrgicas en los resultados. El estadio ($p=0,013$), la edad ($p=0,007$), la localización del tumor primario, abdominal o extra abdominal ($p=0,024$) y el tipo de procedimiento quirúrgico, al comparar los pacientes sometidos sólo a biopsia con los sometidos a resección completa ($p=0,009$), mostraron incidencia en la supervivencia. La supervivencia en el primer año de observación fue de 75,9 %, cayendo a 58,5% en el segundo año, 54,4% al tercer año, 50,6% al cuarto año y 49,4% al quinto año de observación (Fig. 1).

Actualmente 29 (36,7%) de los paciente están vivos libres de enfermedad, 10 (12,7%) están vivos con enfermedad y 40 (50,6%) fallecieron. El tiempo medio de supervivencia del grupo óbito fue de 15,5 meses (error patrón de 2,17), 26,2% meses para el grupo vivo con enfermedad (error patrón de 6,0) y 51,5 meses para el grupo vivo sin enfermedad (error patrón de 6,6 meses).

Fueron verificadas 13 complicaciones quirúrgicas, correspondiendo a 18,9% de los pacientes de la casuística. La mayoría de las complicaciones (76,9%) ocurrieron en pacientes en estadio III. Las complicaciones resultaron en 4 óbitos, 10% de los óbitos de esa casuística 5% del total de pacientes tratados. Tres óbitos ocurrieron en resecciones incompletas, dos pre-quimioterapia (QT) y una post QT y el otro en una resección completa post QT.

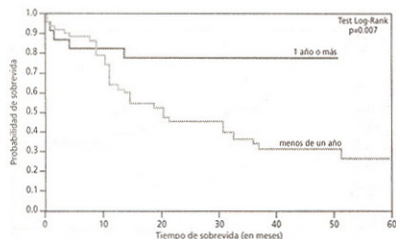


Fig. 2: supervivencia de los pacientes con neuroblastoma según edad.

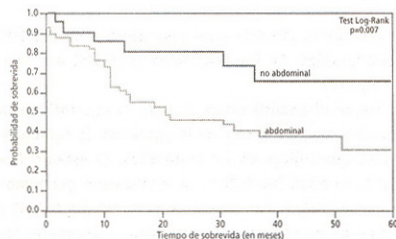


Fig. 3: supervivencia según localización del neuroblastoma.

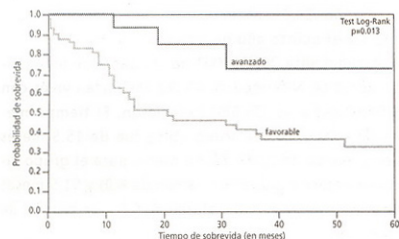


Fig. 4: supervivencia de los portadores de neuroblastoma según estadio.

En las figuras 2,3,4,5 y 6 están ilustradas las influencias significativas en relación a la chance de supervivencia, respecto: edad, localización primaria del tumor, estadio, tipo de procedimiento quirúrgico realizado y momento de la cirugía en relación a la quimioterapia.

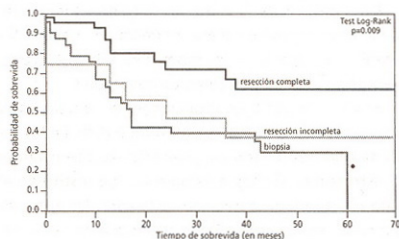


Fig. 5: neuroblastoma según el tipo de procedimiento quirúrgico y la supervivencia.

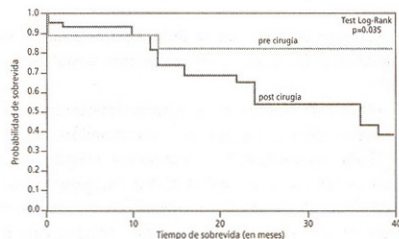


Fig. 6: supervivencia de los pacientes con neuroblastoma según el momento de la cirugía en relación a la quimioterapia.

A pesar de que en 32 pacientes fue posible la revisión histopatológica el volumen no permitió la aplicación de tests estadísticos para poder correlacionar entre la actividad biológica según la clasificación POG y la edad, localización, estadificación, tipo de procedimiento quirúrgico realizado y evolución de los pacientes. Queda la impresión de existencia de un paralelismo entre las variables asociadas a un mejor pronóstico y la clasificación histológica favorable

A pesar de no existir consenso en cuanto al rol de la cirugía en el tratamiento del

Discusión
neuroblastoma avanzado, los estudios muestran que el control de la enfermedad es esencial para la chance de curación en el estadio III²⁷. La misma afirmación sería teóricamente posible en relación al estadio IV en la medida que el control de la enfermedad pueda ser hecho con la quimioterapia^{18,19,21,27,28,29,30,31,32,33}. La

falta de consenso en cuanto al valor real de la cirugía tendría sustento si se considerara la resecabilidad o no como una medida de la característica más o menos invasiva del tumor^{27,34}. Existen estudios en los cuales no se considera que la cirugía tenga un papel fundamental en la posibilidad de curación en pacientes del estadio IV^{35,36}. De esa forma, el resultado final deberá siempre ser multifactorial teniendo importancia en la chance de curación la edad, la localización o la estadificación al momento de realizar la cirugía en relación a la quimioterapia, o al tipo de procedimiento quirúrgico si la resección es completa o incompleta y la histología del tumor. Por esa razón esas variables fueron aquí estudiadas.

Nuestra casuística muestra predominio de varones en relación a 1,3:1, prácticamente igual a la referida en la literatura^{1,9,20,21,31,37}, no se observó efecto del sexo en la sobrevida. Tampoco se observó interacción entre la evolución y el grupo étnico considerado.

La edad se constituyó en importante factor pronóstico, siendo que los pacientes menores de un año tuvieron mayor chance de sobrevida. Este dato es clásicamente referido en la literatura del neuroblastoma^{21,33,38,39,40,41,42,43}. El mismo se verifica cuanto a la localización del tumor, confirmandose en esta casuística el mejor pronóstico de los tumores de localización extra-abdominal.

La estadificación tiene relación paralela a la sobrevida, siendo este un dato unánime de la literatura^{31,33,41,44,45}, así como el predominio de los pacientes en estadio desfavorable. En nuestro estudio los pacientes del estadio III y IV corresponden al 81% del total de casos, siendo que la comparación entre estadios favorables y desfavorables demostró que éstos tienen un impacto significativo en la sobrevida.

Esta bien establecido el rol del tratamiento quirúrgico y que en los tumores localizados se debe intentar la resección completa previamente a la quimioterapia. Esta sería innecesaria si los ganglios fueran negativos^{14,16,17,18,19}. La quimioterapia es necesaria cuando queda residuo tumoral aunque sea mínimo, y ganglios positivos.

El pequeño número de casos de estadios I y II en nuestra casuística no permite un análisis estadístico preciso. La necesidad de la resección del tumor primario en el estadio IV S es una controversia^{24,25,26}. Otros¹⁷ opinan que la resección quirúrgica o el trata-

miento conservador dependen de la presencia o no de la amplificación del Nmyc. Nuestros cinco pacientes estadio IV S se encuentran vivos sin evidencia de enfermedad y en sólo uno de ellos fue realizada la resección del tumor primario. En los demás hubo respuesta completa a la quimioterapia.

Otra situación frecuente es la invasión "dumbbell" del canal vertebral. Tuvimos cuatro pacientes en esta situación, tres con sintomatología neurológica desde el inicio, en los cuales fue realizada la resección completa y laminectomía en conjunto con el equipo de neurocirugía. La evolución fue buena desde el punto de vista oncológico, sin una mejoría de la sintomatología neurológica en el post operatorio en dos casos; un paciente presentó mejoría parcial.

En relación al valor de la cirugía en los estadios avanzados, la recomendación de la mayoría de los estudios es que la misma sea hecha luego de algunos ciclos de quimioterapia, la cual disminuye las chances de obtener una resección completa^{8,12,18,20,24,46}. A pesar de ser teóricamente indiscutible la mayor eficacia de la resección completa pre quimioterapia, la cual sería más efectiva al remover mayor número de células²⁰, nos adherimos a la conducta de realizar la cirugía luego del control de la enfermedad metastática o cuando hay más evidencia de respuesta a la quimioterapia^{9,13,21,22}. Algunos autores^{18,19,23,47} refieren resultados semejantes siendo la cirugía pro o post quimioterapia. En nuestra casuística fueron mejores los resultados obtenidos con la realización de la cirugía luego de la quimioterapia, y por esa razón recomendamos la realización de la cirugía post quimioterapia en los estadios avanzados del neuroblastoma, siendo esta recomendación también dada por otros autores⁸. En nuestros pacientes, la resección completa tuvo impacto significativo en la chance de sobrevida. A pesar de ser un procedimiento con mayor incidencia de complicaciones, recomendamos el intento de resección completa del neuroblastoma luego del control de las metastásis y la obtención de la máxima respuesta posible con el tratamiento quimioterápico pre operatorio.

En relación a la resección incompleta, no conseguimos probar su eficacia debido al pequeño número de casos, sin embargo nuestros datos indicarían su capacidad de mejorar las chances de sobrevida comparado con los casos en que se realizó únicamente la biopsia del tumor.

La resección del neuroblastoma es un procedimiento mayor y riesgoso, principalmente en los tumores de localización abdominal y mediana. Muchas casuísticas en la literatura refieren índice significativo de complicaciones en esos casos, inclusive con mortalidad intraoperatoria o por su consecuencia ^{5,8,9,11,16,17,18,20,31,46,47,48}, siendo referidas lesiones de bazo, páncreas, hilio hepático, lesión medular con paraplejía, hilio renal, riñones, directamente por isquemia de evolución progresiva en el post operatorio, uréter, colon, duodeno, intestino delgado, vena cava inferior, arteria mesentérica superior, arteria mesentérica inferior, aorta por lesión directa o por trombosis secundaria a su denervación y consecuente espasmo, ascitis quilosa, quilotórax. Este mecanismo esta bien descrito por Kaneko y col.¹³, relacionando la trombosis de los principales troncos vasculares del abdomen en la cirugía del neuroblastoma, inclusive de la aorta, la denervación y espasmo vascular debido a la resección de la adventicia de los vasos. Tuvi- mos un óbito post operatorio, secundario a trombosis de la aorta que atribuimos a ese mecanismo. En relación al abordaje del neuroblastoma cervical, frecuentemente localizado en el ganglio estrellado, en la entrada del tórax, existe el riesgo de pérdida del miembro superior por lesión de su irrigación⁴⁹.

En nuestra casuística, las complicaciones quirúrgicas ocurrieron en 13 pacientes (16,4%) y determinaron 4 óbitos originados en el tratamiento quirúrgico, representando 30,7% de las complicaciones del tratamiento del tumor, 10% del total de óbitos y 5% del total de pacientes.

Tuvimos lesión de la vena cava inferior (4 casos), vena yugular interna y nervio vago, quilotórax, lesión de la arteria mesentérica superior, aorta directamente y por trombosis, 3 casos de nefrectomía al intentar separar el tumor del hilio renal. Dos fallecimientos fueron consecuencia de la lesión de la vena cava inferior, uno por trombosis de la aorta y uno por lesión de la arteria mesentérica superior. Todas las complicaciones ocurrieron en los estadios III y IV, casi todas en el estadio III donde la resección completa es un objetivo de la cirugía, lo que significa mayor riesgo intraoperatorio. Se debe resaltar que las complicaciones no interfirieron de modo significativo en la mortalidad de la casuística. Debe admitirse que con la disminución de la mortalidad de esta enfermedad

a través de progresos del tratamiento quimioterápico, las complicaciones quirúrgicas pasaron a tener mayor significancia y el papel de la cirugía tendrá que ser reevaluado.

En relación a la actividad biológica del tumor referida por la histología según la clasificación POG el pequeño número de casos en que fue posible su estudio (32 pacientes) no permitió la asociación de las variables histológicas favorables a los demás factores asociados a mejor pronóstico y sus posibles interferencias.

Concluimos que la cirugía tiene un importante papel en el tratamiento del neuroblastoma, para recolección de material adecuado para el diagnóstico y estudio de factores pronósticos y que debemos intentar la resección completa, siempre teniendo en cuenta el riesgo de las complicaciones quirúrgicas.

Bibliografía

1. Fortner J; Nicastrì A & Murphy ML. Neuroblastoma: natural history and results of treating 133 cases. *Ann Surg* 167:132-42, 1968.
2. Evans AE; D'Angio GT & Randolph J. A proposed staging system for children with neuroblastoma. *Children's Cancer Study Group A*. *Cancer* 27:374-8, 1971.
3. Pellerin D; Fekete CV; Reivillon Y & Fernandes P. Place de la chirurgie dans le traitement du neuroblastome. *Chir Pédiatr* 29: 3-9, 1985.
4. Azizkhan R & Haase GM. Current biological and therapeutic implications in the surgery of neuroblastoma. *Semin Surg Oncol* 9:493-501, 1993.
5. Ogita S; Tokiwa K & Takahashi T. Renal artery spasm: a cause of acute renal failure following abdominal surgery for neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 24: 215-7, 1989.
6. Day DL; Johnson T; Odresin GT et al. Renal atrophy or infarction in children with neuroblastoma. *Radiology* 180:493-5, 1991.
7. Haberkern CM; Coles PG; Morray JP et al. Intraoperative hypertension during excision of neuroblastoma. Case report and review of 20 years experience. *Anesth Analg* 75:854-9, 1992.
8. Castleberry RP; Winick N; Mc Williams N et al. Infants with neuroblastoma and regional lymph node metastasis have a favorable outlook after limited postoperative chemotherapy: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 10: 1299-304, 1992.
9. Kiely EM. Radical surgery for neuroblastoma. *Semin Surg*

- Oncol 9: 489-92, 1993.
10. Albregts AE; Cohen MD & Galliani CA. Neuroblastoma invading the kidney. *J Pediatr Surg* 29:930-3, 1994.
 11. Shamberger RC; Smith EI; Joshi VV et al. The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 33: 161-4, 1998.
 12. Shamberger RC; Allarde- Segundo A; Kozakewich HPW & Grier HE. Surgical management of stage III and IV neuroblastoma: resection before or after chemotherapy? *J Pediatr Surg* 26:1113-8, 1991.
 13. Kaneko M; Ohakawa H & Iwakawa M. Is intensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 32:1616-9, 1997.
 14. Hayes FA; Green A; Huster HO & Kumar M. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastasis. *J Pediatrics* 102: 59-62, 1983.
 15. Ninane J & Wese FX. Treatment of localized neuroblastoma. *Am J Ped Hematol Oncol* 8: 148-52, 1986.
 16. Nitschke R; Smith EI; Schochat S et al. Localized neuroblastoma treated by surgery: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 6: 1271-9, 1988.
 17. Losty P; Quinn F; Breatnach F et al. Neuroblastoma- a surgical perspective. *European J Surg Oncol* 19:33-6, 1993.
 18. Haase GM; O'Leavy MC; Ramsey NKC et al. Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 26: 1119-27, 1991.
 19. Tsuchida Y; Yokoyama J; Kaneko M et al. Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: a report from the study group of Japan. *J Pediatr Surg* 27: 616-22, 1992.
 20. La Quaglia MP; Kushner BH; Helter G et al. Stage IV neuroblastoma diagnosed at more than one year of age: gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg* 29: 1162-6, 1994.
 21. Matsumura M; Atkinson JB; Hays DM et al. An evaluation of the role of surgery in metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 23: 448-53, 1988.
 22. Bowman LC; Castleberry RP; Cantor A et al. Genetic Staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a Pediatric Oncology Group Study. *J of Nat Cancer Institute* 89: 373-80, 1997.
 23. Shorter NA; Davidoff AM; Evans AE et al. The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma: a single institution study. *J Med Ped Oncol* 24: 287-91, 1995.
 24. Hays DM. Surgery in childhood cancer patients. *Pediatric Annals* 11: 937-44, 1982.
 25. Stroke SH; Thomas PRM; Perez CA et al. Stage IV neuroblastoma. Results with definitive therapy. *Cancer* 53:2083-6, 1984.
 26. Guglielmi M; De Bernardi B; Rizzo A et al. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV neuroblastoma: does it affect the clinical course? *J Clin Oncol* 14: 1537-44, 1996.
 27. Haase GM; Wong KY; De Lorimier AA et al. Improvement of survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 24: 194-20, 1989.
 28. Haase GM; Atkinson JB; Stram DO et al. Surgical management and outcome of locoregional neuroblastoma: comparison of the Children's Cancer Study Group and the International Staging System. *J Pediatr Surg* 30:289-95, 1999.
 29. Garaventa A; De Bernardi B; Pianca C et al. Localized but unresectable neuroblastoma: treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 11: 1770-9, 1993.
 30. O'Neill JA; Littman P; Blitzer P et al. The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 20: 708-12, 1985.
 31. Le Tourneau JN; Bernard JL; Hendren WH et al. Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 20: 224-9, 1985.
 32. Cechetto G; Luzzatto C; Carli M et al. The role of surgery in non-localized neuroblastoma: analysis of 59 cases. *Tumor* 69: 327-9, 1983.
 33. Sitarz A; Finklestein J; Grosfeld J et al. An evaluation of the role of surgery in disseminated neuroblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* 18: 147-51, 1983.
 34. Miyauchi J; Matuoka K; Oka T et al. Histopathologic findings of advanced neuroblastoma after intensive induction chemotherapy. *J Pediatr Surg* 32: 1620-3, 1997.
 35. Kiely EM. The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 29: 128-33, 1994.
 36. Adams GA; Schochat J; Smith EI et al. Thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Pediatr Surg* 28: 372-8, 1993.
 37. Grüssner R; Nii- Amon Kotei D; Gutjahr R & Hofman-v. Kapperr S. Der Stellenwert der chirurgischen Behandlung des Neuroblastoms. *Z Kinderchir* 37: 56-61, 1982.
 38. Koop GE. The role of surgery in resectable, nonresectable and metastatic neuroblastoma. *JAMA* 205:157-8, 1968.
 39. Tefft M & Wittenborg MH. Radiotherapeutic management of neuroblastoma in childhood. *JAMA* 205:159-60, 1968.
 40. Martin LW. Surgical management of solid tumors in childhood. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 105: 105-9, 1969.
 41. Wagner HP & Käse H. The role of surgery, radio and chemotherapy in the treatment of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Prog Ped Surg* 16: 1-6, 1983.
 42. Thomas PRM; Lee JY; Fineberg BB et al. An analysis of neuroblastoma at a single institution. *Cancer* 53: 2079-82, 1984.
 43. Saito T; Tsunematsu Y; Saeki Y et al. Trends of survival in neuroblastoma and independent risk factors for survival at a single institution. *Med Ped Oncol* 29: 197-205, 1997.
 44. Evans AE, Albo V; D'Angio GJ et al. Factors influencing sur-

- vival of children with metastatic neuroblastoma. *Cancer* 38: 661-6, 1976.
45. Smith IE; Haase GM; Seeger RC & Brodeur GM. A surgical perspective on the current staging in neuroblastoma- The International Neuroblastoma Staging System proposal. *J Pediatr Surg* 24: 386-90, 1989.
46. De Cou JM; Bowman LC; Rao BN et al. Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 30: 937-41, 1995.
47. Berthold F; Ütsch S & Holschneider AM. The impact of chemotherapy on the resectability of primary tumor and complication rate in metastatic neuroblastoma. *Z Kinderchir* 44: 21-4, 1989.
48. Utrilla JG; Monereo J, Dominguez J et al. Abordaje quirúrgico de los neuroblastomas retroperitoneales en la infancia. *Arch Esp Pediatr* 36: 36-40, 1976.
49. Pelton JJ & Ratner IA. Neuroblastoma of the thoracic inlet. *J Pediatr Surg* 25: 547-9, 1990.

Trabajo presentado en el 20 Congreso Brasileiro de Cirurgia Pediátrica, Octubre de 1999, Recife, Brasil

Dr. S. De Campos
R. José João Tibirica 149
05077-000 São Paulo SP
Brasil