

Neuroblastoma. Revisión de nuestra casuística

Neuroblastoma. Gure kasuistikaren azterketa

J. Molina Garicano¹, M. Sagaseta de Ilurdoz¹, L. Bento², C. de Miguel³, A. González⁴, J. Esparza⁴, N. Viguria¹, A. Izeta¹

¹Unidad de Oncología Pediátrica. ²Cirugía Infantil. ³Anatomía Patológica. ⁴Radiología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino, Pamplona.

Correspondencia: Molina Garicano, Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino, Irúnlarrea 4, 31008. Pamplona

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia en la ca -nostiko okerrenak azken estadioetan edo urte bat suística de neuroblastomas recogidos en la Uni -dutenen gaineko haurretan gertatzen direlarik dad de Oncología Pediátrica del H. Virgen del beste aurkezpen batzuetan irakur daiteken-ant Camino durante los años 1978 a 1998. Se reco - zera.

gen 18 tumores con esta entidad y se plantean los diferentes estudios complementarios y tratamientos llevados a cabo en este amplio período de tiempo. Se demuestra cómo con las nuevas tecnologías se pueden ir logrando unos factores pronósticos cada vez más específicos, que repercutirán de forma muy positiva en la puesta en marcha de uno u otro esquema terapéutico. Se incide en la necesidad absoluta de parti-

gaingitu dutenen kopurua onarkorra da, pro -

-nostiko okerrenak azken estadioetan edo urte bat
i dutenen gaineko haurretan gertatzen direlarik
el beste aurkezpen batzuetan irakur daiteken-ant
- zera.

GAKO-HITZAK
Neuroblastoma; Pronostiko faktoreak; Biologia molekularra; Estadioak.

GAKO-HITZAK

Neuroblastoma; Pronostiko faktoreak; Biologia molekularra; Estadioak.

INTRODUCCIÓN

co. Se incide en la necesidad absoluta de parti - El neuroblastoma (NB) es el tumor más
cipar en estudios colaborativos a nivel nacional frecuente dentro del grupo de los tumores
o internacional para llegar a conseguir valora - sólidos extracraneales en la edad infantil.
ciones más precisas. En nuestra experiencia, la Su presentación y/o características vienen
supervivencia es aceptable globalmente en to determinados clínicamente y mediante una
do el grupo, si bien destacamos, como en otras marcada heterogeneidad biológica y su pro-
grandes series, que el peor pronóstico va un idonóstico se basa en varios factores, tales co-
a estadios avanzados y en edades mayores de 1mo la edad, estadio tumoral, histología, con-
año. tenido del DNA tumoral, amplificación del

PALABRAS CLAVE

Neuroblastoma; Factores pronósticos; Biología molecular; Estadios.

LABURPENA

1978 urtetik 1998ra doan garai bitartean Virgen del Camino ospitaleko haurren onkologia unitatean izan ditugun neuroblastoma kasuen bilduma aurkeztea da gure asmoa. Hogeita hamar urte hauetan 18 haur gaixotu dira minbizi honetatik, beroiek iasan dituzten azterketa eta tra-

tamenduak denboran zehar aldatzen joan dire - Durante los años comprendidos entre la aztertzen dugularik. Azkenaldi honetako tek enero de 1978 y diciembre de 1998 hemos nologia aurrerapenek pronostiko faktore gero etaregistrado en nuestra Unidad un total de 18 zehatzagoak lorrarazten dizkigute, terapeutikacasos de tumores derivados de la cresta neu-mailako erabakietan eragin positiboa nabar eal (NB). Todos estos pacientes son resi- mentzen delarik. Estatu mailako edo nazioarte dentes en la Comunidad Navarra, excepto ko taldeen arteko ikasketa lanetan parte hartzeaun caso remitido de la Comunidad de la derrigorrezkoa dirudigu, horrek balioztapen zeRioja. De los 17 residentes navarros, diez hatzagoak lortzeko dakartzan aukerarengatikson de la Cuenca y siete de la Ribera. No Ikusi dugunez, gure talde osoan gaisotasuna habiéndose detectado ningún caso en la zo-

MATERIAL

Durante los años comprendidos entre enero de 1978 y diciembre de 1998 hemos registrado en nuestra Unidad un total de 18 casos de tumores derivados de la cresta neural (NB). Todos estos pacientes son residentes en la Comunidad Navarra, excepto un caso remitido de la Comunidad de la Rioja. De los 17 residentes navarros, diez son de la Cuenca y siete de la Ribera. No habiéndose detectado ningún caso en la zo-

na de la montaña donde, curiosamente y sin datos estadísticos, la incidencia de tumores en la edad pediátrica es algo menor.

MÉTODOS

Además de la distribución geográfica del total de casos, hemos analizado una serie de aspectos clásicos, pero que intentaremos exponer de forma general. Uno de los pacientes fue diagnosticado en el período neonatal mediante el estudio necrópico, fallecido por otra causa y, por tanto, no lo hemos incluido en esta revisión.

La distribución por sexos fue de 7 varones y 10 mujeres, la edad de presentación estaba comprendida entre los 5 meses y los 3 años. La localización del tumor primario fue: abdomen 12 casos, tórax 7 casos, médula ósea 7 casos, ganglios periféricos 5 casos, hígado 4 casos, seno maxilar 1 caso y subcutáneo 1 caso. Debemos tener en cuenta que en algunos de los pacientes la presentación al diagnóstico fue simultáneamente en diferentes regiones anatómicas. En la figura 1 se aprecia, de forma general, esta distribución.

Los exámenes complementarios llevados a cabo en este grupo variaron dependiendo del momento en el tiempo que se hizo el diagnóstico; es evidente que en los primeros casos las determinaciones que se hicieron fueron las correspondientes a la época en que una histología y las catecolaminas nos daban la seguridad del diagnóstico. Todos nuestros pacientes fueron diagnosticados en primer lugar, por el servicio de Anatomía Patológica de nuestro Hospital según a los aspectos histológicos, morfológicos y mediante la clasificación Shimada, cuando esto fue posible. Todos los casos incluidos en esta revisión son tumores indiferenciados, NB o ganglioneuroblastomas; hemos excluido los ganglioneuromas principalmente por no haber seguido otro tratamiento

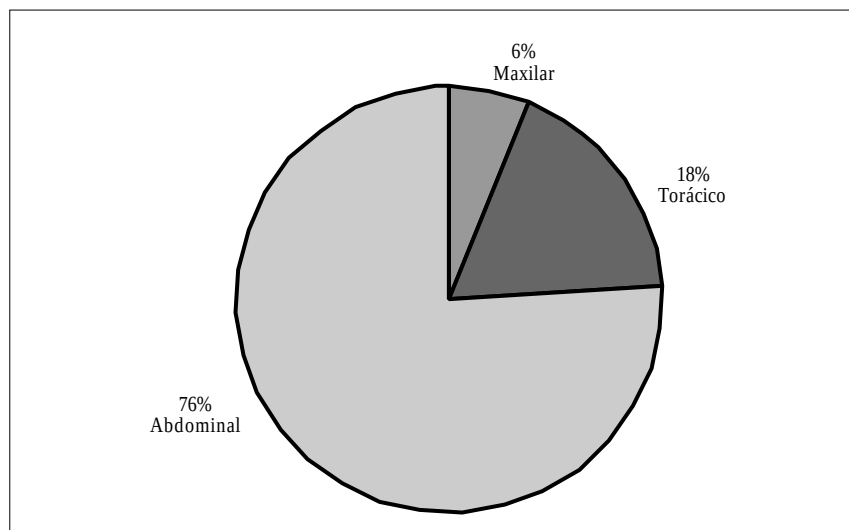


Figura 1. Localización inicial.

que la cirugía y considerarlos, como decíamos previamente, con un comportamiento benigno. Desde que fue factible el envío de muestras a centros de referencia este estudio se amplió y se confirmó en todos los casos. Entre los exámenes complementarios que se llevaron a cabo comenzamos por la cifra de catecolaminas, la cual se realizó en 15/17, estando elevadas en seis casos (5 estadios IV y 1 estadio II). La enolasa neuronal específica se llevó a cabo en 7/17, estaba en cifras altas en cinco casos (1 estadio I, 2 estadios II y 2 estadios IV). La láctico-deshidrogenasa (LDH), fue analizada en 10/17 casos y se encontraba en límites más altos de lo normal en seis pacientes (1 estadio I, 1 estadio II, 1 estadio III y 3 estadios IV). La velocidad de sedimentación se ha recogido en 13/17 casos estando por encima de 25 mm en siete casos (1 estadio II y seis estadios IV) y, por último, la determinación de ferritina se hizo en 9/17 casos estando elevada en dos estadios IV.

En los últimos 6 años y desde que la estrecha participación de los protocolos nacionales nos lo brindan, enviamos una muestra del tumor del paciente en cada caso al centro de referencia del H. Infantil de la Fe (Drs. Navarro y Castel) sede del re-

gistro del NB, con el fin de estudiar la biología molecular y complementar la histología, incluyendo, amplificación del N-myc, estudio citogenético, antígeno de proliferación nuclear, estudio Shimada, gen de resistencia a drogas etc., y de esta manera buscar todo posible determinante con implicación pronóstica que nos orientase a poder pautar uno u otro esquema terapéutico lo más específico posible.

El estudio radiológico, además de llevar a cabo las exploraciones simples, TAC y RNM, se practicó gammagrafía con metaiodobencilguanidina (MIBG) en 7/17 pacientes y los resultados fueron positivos en todos estos pacientes (1 estadio I, 2 estadios II, 1 estadio III y 4 estadios IV), lo que favoreció el control posterior en todos estos casos.

Una vez recogidos estos datos se realizó el estadiaje de la enfermedad de acuerdo con la clasificación vigente en cada momento siendo los resultados: Tres casos se etiquetaron de estadio I, cinco estadio II, 1 estadio III, 7 estadio IV y en solamente un caso lo catalogamos como estadio IVs. En la figura 2 puede verse, de forma simplificada, esta distribución por estadios.

La confirmación del diagnóstico se ba-

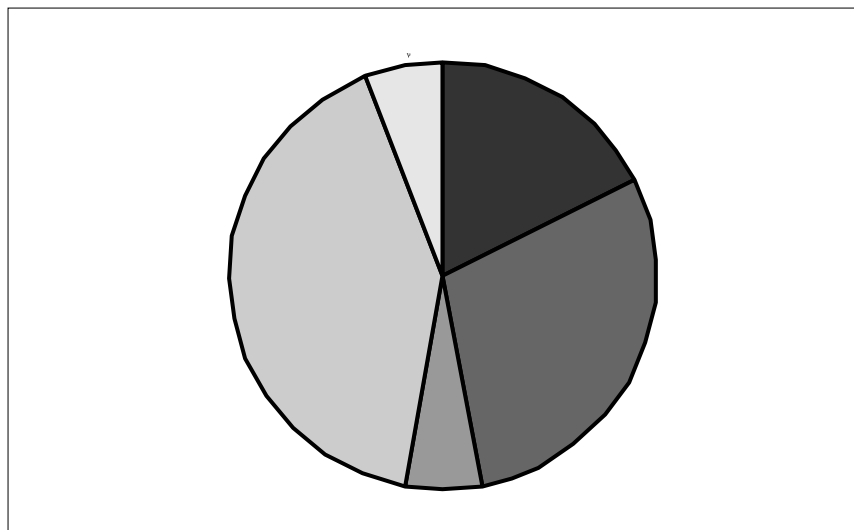


Figura 2. Estadios.

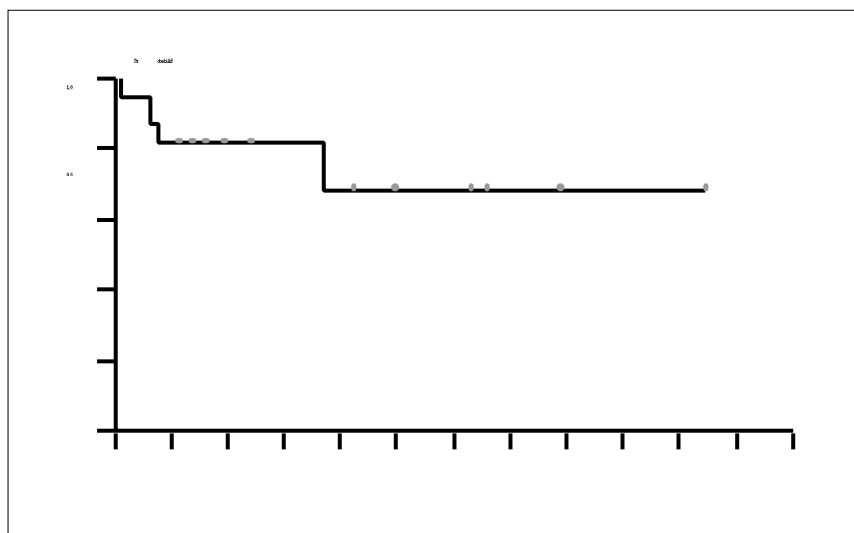


Figura 3. Neuroblastoma, supervivencia global.

só evidentemente como comentábamos previamente en la histología. Para la obtención de material del tumor en tres niños se obtuvo mediante biopsia de la tumoración, por ser inviable o imposible otra cirugía, en otros tres casos se pudo llevar a cabo una resección parcial del tumor; en 11 casos la cirugía fue radical, según los informes de nuestros cirujanos y, por último, en 1 paciente el diagnóstico se llevó a cabo mediante biopsia de una adenopatía periférica.

Dado lo antiguo y disperso de la serie, las terapias utilizadas no fueron uniformes y únicamente a partir del primer estudio nacional el NB 87 es cuando todos nuestros pacientes se adhieren a estos regímenes de tratamiento, basados, como es habitual, en la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia, junto a inmunomoduladores, ácido retinoico, terapia con MIBG y altas dosis de quimioterapia con rescate de progenitores de sangre periférica o de médula ósea. Es evidente, como posteriormente comentare-

mos que la terapia ha variado considerablemente en los últimos años procurando que sea cada vez más efectiva y con menos efectos indeseables.

RESULTADOS

Los resultados de los 17 casos revisados y controlados pueden verse en la figura 3. La supervivencia global es del 73%. Trece de los 17 niños están vivos, 12 libres de enfermedad con períodos superiores a los tres años y en un estadio IV los estudios con MIBG muestran enfermedad residual, aunque la paciente no sigue tratamiento en la actualidad y de la que enseguida nos referiremos.

Todos los estadios I, II, III y IVs están vivos; los cuatro pacientes fallecidos eran estadios IV y tres de ellos mayores de 1 año de edad en el momento del diagnóstico.

Un paciente, estadio IV menor de 1 año de edad y actualmente con 5 años y cuatro meses de edad, es el que hemos comentado que sigue vivo con MIBG positiva y con un comportamiento vital absolutamente normal.

Nos resulta inevitable en series largas y muy diversificadas no referir los efectos secundarios más o menos tardíos del total del grupo. En nuestra casuística de los 13 pacientes supervivientes, 2 tienen una leve sordera neurosensorial, que no repercute en su desarrollo intelectual, ni, por supuesto, en su relación social, uno presentó una incontinencia vesical durante un período de casi diez años, que posteriormente se resolvió sin consecuencias, en otro caso el que se manifestó a nivel maxilar, las secuelas de la radioterapia provocaron el llevar a cabo una cirugía reparadora cuando se concluyó el crecimiento, con excelentes resultados estéticos. Un caso de suprarrenalectomía bilateral sigue tratamiento sustitutivo sin mayores repercusiones, excep-

tuando algún desequilibrio glucémico e hidroelectrolítico más en relación con la edad por no ser posible su autocontrol. Por último una niña tratada con quimio y radioterapia, debido a un tumor torácico y de las más antiguas de la serie desarrolló, 10 años más tarde, una miocardiopatía dilatada que provocó el realizar un trasplante cardíaco con excelente tolerancia en la actualidad.

DISCUSIÓN

Dentro de la edad pediátrica y entendiéndose como tal a la población menor de 15 años de edad, la incidencia de cáncer en este grupo es de aproximadamente 12-14 casos/100.000 niños. En nuestro país el NB tiene una incidencia de 9,9/millón de habitantes. Las cifras que se recogen en nuestra serie se corresponden a las que se refieren en el registro nacional de tumores infantiles (RNTI) con sede en Valencia y que lleva vigente desde 1980, y al que estamos adheridos en cuanto al registro de todos los casos que controlamos en nuestra Comunidad⁽⁶⁾.

La edad media del diagnóstico del NB es de 22 meses. Cerca de un 40% de los casos se diagnostican antes del año de edad y el 80% antes de los cuatro años. En los últimos estudios de grandes series ha aumentado el diagnóstico del NB antes de los seis meses de vida, probablemente en relación con métodos de screening más sutiles y que fueron impulsados, principalmente, por los grupos japoneses⁽⁷⁾.

No se han descrito claras asociaciones de NB con otro tipo de entidades o factores de riesgo, pero se recogen casos asociados a tratamientos maternos con hidantoínas⁽⁸⁾, síndrome de Wiedeman Beckwith⁽⁹⁾ u otras patologías⁽¹⁰⁾.

Los aspectos clínicos en cuanto al estadio de la enfermedad, estudios biológicos y anatomopatológicos en cuanto a la mayor

o menor maduración del tumor y su diferente comportamiento, así como las diversas implicaciones pronósticas son hechos cada vez más clarificadores, pero todavía en constantes estudios⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Por debajo del año de edad el NB es el tumor más frecuente⁽¹⁴⁾. Tanto en nuestra pequeña serie como en la global de nuestro país, cada vez son más habituales, como decíamos previamente, diagnósticos por debajo del año de edad^(12,15). En zonas donde este tumor tiene una incidencia más alta se realizan determinaciones a los 6 y 12 meses de edad, mediante screening de catecolaminas con el fin de detectar precozmente esta patología y reducir, de forma considerable, la presencia de estadios más avanzados, y, como consecuencia, aumentar el número de casos en edades más tempranas. Estos hallazgos también ocurren en nuestro registro nacional sin llevar a cabo métodos de screening pero observando mayor número de pacientes con NB por debajo del año de edad^(12,16,17).

En cuanto al estadiaje del NB, el grupo nacional que comprende a 28 hospitales de nuestra geografía, entre los que nos incluimos, sigue según el momento histórico que se trate la clásica clasificación de Evans^(11,12,18) o y, sobre todo actualmente y con el fin de disminuir problemas en relación con la cirugía se propugna la clasificación del INSS⁽¹²⁾.

Como ya referíamos previamente en la introducción, además de la edad y el estadio, hay otros muchos factores bioquímicos y biológicos que valoramos con gran criterio, ya que de alguna forma pueden darnos valiosa información para etiquetar de mayor a menor riesgo un determinado NB. Así, la LDH elevada suele asociarse con mayores masas tumorales y un "turnover" celular más rápido, como se pudo apreciar en los seis casos de nuestra serie. Lo mismo ocurre con las cifras elevadas de enolasa, ambas determinaciones van asociadas a un

peor pronóstico. De forma contraria ocurre con la ferritina, que se llegó a pensar en que cifras altas podrían ir con tumores de peor evolución, algo que no se ha comprobado estadísticamente^(12,19).

El oncogén N-myc amplificado en los estudios de citogenética, la clasificación Shimada desfavorable, la negatividad del Trk A, suelen ir individualmente o en conjunto asociados con estadios avanzados y, por tanto, con un peor pronóstico^(10,12,20-22).

El tratamiento del NB es multidisciplinar incluyendo cirugía, quimioterapia, radioterapia e inmunoterapia. El decidir uno u otro tipo de modalidad terapéutica y el oportuno momento en que se debe iniciar a veces no resulta todo lo sencillo que cabría esperar. Aunque la cirugía es fundamental en este tipo de tumores, existen grupos con diferenciación pronóstica de forma que la actitud y, por tanto, la respuesta y evolución lo pueden matizar⁽²³⁾. De cualquier manera, la posibilidad de llevar a cabo «second-look» siempre que sean factibles y cuando se consigan o presuman resecciones totales y no invalidantes, deberemos plantearlo como una de las primeras medidas terapéuticas^(10,12,24).

La quimioterapia es el tratamiento más específico en el NB diseminado y han sido muchos los esquemas utilizados. En nuestra Unidad desde que se pusieron en marcha los protocolos nacionales de la Sociedad española de Oncología Pediátrica (SEOP) en el año 1987, nos hemos adherido a los mismos, pues pensamos que es la mejor forma de tabular experiencias y resultados cooperativos con un volumen de pacientes lo suficientemente elevado⁽¹⁰⁻¹³⁾. Estos esquemas, en ocasiones, son exclusivamente nacionales, pero cada vez es más frecuente colaborar a nivel internacional con la propia Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).

En relación con la radioterapia, su utilidad no es actualmente como lo fue en épo-

cas precedentes, pero en las grandes hepatomegalias de los estadios IVs o en las metástasis óseas tiene una función paliativa de indudable valor. No parece que su uso en aquellos pacientes que han sido sometidos a resecciones completas, mejore las curvas de supervivencia^(9,10-12,25).

Nuestra serie creemos que se acopla perfectamente a los resultados de la literatura. Los estadios precoces, por lo general evolucionan bien y son los más avanzados y principalmente los estadios IV y mayores de 1 año en los que las perspectivas siguen siendo sombrías.

Cada vez son mayores los esfuerzos por limitar el tratamiento en los tumores en edad pediátrica no sólo dependiendo del estadio de extensión del determinado tumor, sino principalmente según los resultados histológicos, moleculares y citogenéticos pues factores como la amplificación del N-myc, la p-glicoproteína, el antígeno de proliferación nuclear, el TRK, la delección del cromosoma 1 etc., van a ser los que nos indiquen si un NB tiene o no factores favorables o menos favorables y de esta forma evitar terapéuticas agresivas que tiempos atrás eran la única arma disponible, mientras que hoy esos mismos pacientes pueden ser candidatos a una actitud expectante con grandes posibilidades de curación.

La utilización de MIBG unido a I 131 puede y probablemente sea una opción como tratamiento neoadyuvante para facilitar la cirugía^(26,27).

En los últimos años se ha utilizado interleuquina 2 a altas dosis para reforzar la respuesta inmunológica ante las células tumorales residuales^(28,29).

En cuanto al tratamiento con ácido retinoico que al parecer provoca una diferenciación morfológica y bioquímica de las células tumorales, se desconoce con total exactitud la dosis necesaria y, sobre todo los efectos secundarios adversos^(10,30).

Quizás la terapia génica, base fundamental del tratamiento del cáncer en general, nos permita en un futuro no muy lejano actuar de forma más específica evitando efectos no deseados.

CONCLUSIONES

Nuestra aportación no es más que la experiencia de una serie limitada a una Comunidad de aproximadamente 500.000 habitantes en la que aproximadamente un 20-25% de los mismos serán menores de 15 años y donde los estudios de los NB se llevan a cabo participando en todo lo que sea posible de los protocolos nacionales o internacionales con el registro de cada uno de los tumores, su seguimiento y su tratamiento. Con estas matizaciones creemos que los resultados son adecuados a lo que se describe en la literatura.

Queremos insistir en la necesidad de formar parte en las sociedades pediátricas y comprometerse en todas sus decisiones, para poder extrapolar los resultados con garantías de fiabilidad y eficacia.

Resaltar el fundamental papel de la cirugía que es una de las armas cada vez más importante en el tratamiento de estos tumores.

Estamos hablando de un tumor que quizás sea de los más caprichosos en cuanto a su evolución, maduración y comportamiento, de ahí que cuanto más afinemos en factores con demostrada influencia pronóstica, los caminos del éxito serán más cercanos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brodeur JM, Seeger RC, Barret A. International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*1988; **6**: 1874-1881.
2. Shimada HCJ, Newton WA, Sachs N, Hamond

AB, Chilba t, Mardsen HB, Misigi K. Histo-pathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*1984; **73**: 405-416.

3. Navarro S. Posibilidades actuales en el diagnóstico del NB. Presentación de dos casos. *Pa-tología*1992; **25**(4): 356-358.
4. Corvi RLCA, Savelgena L, Gehring M, Schwab M. N - myc is retained in single copy at chromosome 2 band p 23-24 during amplification in human neuroblastoma cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; **91**: 5523-5527.
5. Schleirmacher GPM, Michon J, Hugot JP, Vielh P, Zucker JM. Two distinct deleted regions on the short arm of chromosome 1 in neuroblastoma. *Genes Chromosoma Cancer*1994; **10**: 275-281.
6. Peris R, Muñoz A, Álvarez A, González MC, Molina J, Navajas A, Sánchez de T. J. Supervivencia del cáncer infantil en España. Datos del registro nacional de tumores infantiles (RN-TI). *Oncología*1997; **20**(5): 211-218.
7. Sawada T, Sugimoto T Kawakatsu H et cols: mas screening for neuroblastomas in Japan. *Pediatr Hematol Oncol*1991; **8**: 93-109.
8. Delgado A, Molina J, Muñoz M, Egües J, Martínez P. JM. Neuroblastoma en síndrome de fenil hidantoína. *An Esp Pediatr*1980; **13**: 433-436.
9. Wiedemann H. Tumors associated with Wiedemann-Beckwith syndrome. *Eur J Pediatr*1986; **74**: 143-154.
10. López Ibor B, Moreno L. *Tumores de la cresta neural*. Madrid Ed. Ergon 1997; 501-520.
11. Castel V, García-Miguel P, Melero C, Navajas A, Molina J, Bael MD, Ruiz Jiménez JJ. On behalf of the spanish neuroblastoma study The treatment of advanced neuroblastoma. Results of the spanish neuroblastoma study group (SNSG) studies. group. *Eur J Cancer*1995; **31A**: 642-645.
12. Castel V, Melero C, García Miguel P, Navajas A, Ruiz J. JJ, Navarro S, Garin JC, Galbe M. Neuroblastomas en niños menores de 1 año., *An Esp Pediatr*1997; **47**: 584-590.
13. Castel V, García Miguel P, Cañete A, Melero c, Navajas A, Ruiz J JJ, Navarro S, Badal MD. Prospective evaluation of the international neuroblastoma staging system (INSS) and the International neuroblastoma response criteria (INRC) in a multicentric setting. *Eur J Cancer* 1999; **35**: 606-611.
14. Young JJJ, Miller RW. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatr*1975; **86**: 254-258.

15. Castel V, Cañete A, García Miguel P, Melero C, Navajas A, Badia RM. *Change in age and stage distribution of neuroblastoma patients in Spain. Localized neuroblastoma diagnosis treatment-biology and 4th International Symposium in Neuroblastoma screening* Stuttgart 1995, abstracts pp 25.
16. Esteve J, Parker L, Herman F, Duffy S, Frappaz D, Lasser C, Hill C, Philip T. Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible? *Br J Cancer* 1995; **71**: 1129-1131.
17. Esteve J, Roy P, Chauvin F y Philip T. Screening for neuroblastoma in children: Elements for a statistical evaluation. *Med Pediatr Oncol* 1998; **31**: 401-407
18. Castel V, Badal MD, Bezanilla JL. Neuroblastoma, resultados del protocolo N-I-87. *An Esp Pediatr* 1993; **38**: 471-476.
19. Hann HL, Evans AE, Siegel SE. Prognostic importance of serum ferritin in patients with stages III and IV neuroblastoma. The children cancer study group experience. *Cancer Res* 1985; **45**: 2843-2848.
20. Chan ESL, Haddad G, Thorner PS, DeBoer G, Ping Lin Y, Ondrusek N, Yeger H, Ling V. P-glycoprotein expression as a predictor of the outcome of therapy for neuroblastoma. *N Engl J Med* 1991; **325**: 1608-1614.
21. Sansone R, Strigini p, Badiali M, De Bernardi B, Tonini GP. Age-dependent prognostic significance of N-myc amplification in neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1991; **54**: 253-257.
22. Yamashiro DJ, Nakagawara A, Ikegaki N. Expression of TRKC in favorable human neuroblastoma. *Oncogene* 1996; **12**: 37-41.
23. Kiely EM The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1994; **29**: 128-131.
24. Evans AE, Baum E, Chand R: Do infants with NB need treatment? *Arch Dis Child* 1981; **56**: 2771-2774.
25. Nitschke R, Smith EI, Schochat S. Localized neuroblastoma treated by surgery. A pediatric oncology group study *J Clin Oncol* 1988; **1271-1277**.
26. Hoefnagel CA, Voute PA, DeKraker J Radio-nucleidi diagnosis and treatment of neural crest tumors using iodine 131 meta-iodobenzylguanidine. *J Nucl Med* 1987; **28**: 308-314.
27. Voute PA, Hoefnagel CA, De Kraker J. Side effects of treatment with 131 metaiodobenzylguanidine in neuroblastomas patients. In: Evans AE. *Advances in neuroblastomas Researchs*. New York, Alan Liss 1988; 679-687.
28. Pardo N, Rueda F, Villén E, y cols. Interleuquina 2 a altas dosis en neuroblastoma *An Esp Pediatr* 1998; (Supl. 113): 78.
29. Favrot MC, Michon J, Floret D. Interleukin 2 immunotherapy in children with neuroblastomas after high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Ped Hem Oncol* 1990; **7**: 275-284.
30. Finkelstein JZ, Krailo MD, Lemarsky C. 13 cis-retinoic acid with treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy report from the Children's Cancer Study Group. *Med Ped Oncol* 1992; **20**: 307-311.