

CRITÉRIOS RADIOLÓGICOS IMPACTAM A PREVISÃO DE RESSECABILIDADE EM NEUROBLASTOMAS ABDOMINAIS NA CRIANÇA COM O USO DE FATORES DE RISCO?

Do the radiological criteria with the use of risk factors impact the forecasting of abdominal neuroblastic tumor resection in children?

Ana Cláudia Soares **PENAZZI**¹, Vivian Siqueira **TOSTES**², Alexandre Alberto Barros **DUARTE**², Henrique Manoel **LEDERMAN**^{1,2}, Eliana Maria Monteiro **CARAN**^{1,2}, Simone de Campos Vieira **ABIB**^{1,2}

Trabalho realizado no ¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Cirúrgica Interdisciplinar e ²Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança Com Câncer - Graacc, Serviço de Oncologia, Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.

RESUMO - Racional: O tratamento do neuroblastoma é dependente de estadiamento primoroso, realizado no pós-cirúrgico e dependente da expertise do cirurgião. O uso de fatores de risco através da imagem ao diagnóstico surge como preditivo de ressecabilidade, complicações e homogeneidade no estadiamento. **Objetivos:** Avaliar o critério de ressecabilidade tradicional com os fatores de risco para ressecabilidade, através das imagens radiológicas, em dois momentos no diagnóstico e no pré-cirúrgico analisando a ressecabilidade, complicações cirúrgicas e índice de recidiva. **Métodos:** Estudo retrospectivo em 27 crianças com neuroblastoma estádios 3 e 4 em abdome e pelve, e com tomografia e/ou ressonância no diagnóstico e pré-cirúrgico, identificando-se a presença de fatores de risco. **Resultados:** A idade média das crianças foi de 2,5 anos ao diagnóstico, onde 55,6% estavam acima dos 18 meses, 51,9% eram meninas e 66,7% tinham estágio 4. Houve concordância da ressecabilidade do tumor pelos dois métodos avaliados (INSS e IDRFs) e em ambos os momentos da avaliação, ao diagnóstico ($p=0,007$) e pós-quimioterapia ($p=0,019$). Desta forma todos pacientes ressecáveis por IDRFs no pós-quimioterapia tiveram ressecção completa; já nos irressecáveis, 87,5% tiveram ressecção incompleta. Houve remissão em 77,8%, 18,5% recaíram e 33,3% morreram. **Conclusões:** A ressecabilidade foi semelhante em ambos os métodos tanto no diagnóstico como no pré-cirúrgico. A quimioterapia pré-operatória aumentou a ressecabilidade e diminuição do número de fatores de risco, onde a presença de ao menos um IDRF associou-se às ressecções incompletas e complicações cirúrgicas. As recidivas foram irrelevantes.

DESCRIPTORIOS - Neuroblastoma. Estadiamento de neoplasias. Fatores de risco

Correspondência:

Ana Cláudia Soares Penazzi
 E-mail: anaclaudia_ufpb@hotmail.com;
 anapenazzi@uol.com.br

Fonte de financiamento: não há
 Conflito de interesse: não há

Recebido para publicação: 11/11/2016
 Aceito para publicação: 09/03/2017

HEADINGS - Neuroblastoma. Neoplasm staging. Risk factors

ABSTRACT - Background: The treatment of neuroblastoma is dependent on exquisite staging; is performed postoperatively and is dependent on the surgeon's expertise. The use of risk factors through imaging on diagnosis appears as predictive of resectability, complications and homogeneity in staging. **Aim:** To evaluate the traditional resectability criteria with the risk factors for resectability, through the radiological images, in two moments: on diagnosis and in pre-surgical phase. Were analyzed the resectability, surgical complications and relapse rate. **Methods:** Retrospective study of 27 children with abdominal and pelvic neuroblastoma stage 3 and 4, with tomography and/or resonance on the diagnosis and pre-surgical, identifying the presence of risk factors. **Results:** The mean age of the children was 2.5 years at diagnosis, where 55.6% were older than 18 months, 51.9% were girls and 66.7% were in stage 4. There was concordance on resectability of the tumor by both methods (INSS and IDRFs) at both moments of the evaluation, at diagnosis ($p=0.007$) and post-chemotherapy ($p=0.019$); In this way, all resectable patients by IDRFs in the post-chemotherapy had complete resection, and the unresectable ones, 87.5% incomplete. There was remission in 77.8%, 18.5% relapsed and 33.3% died. **Conclusions:** Resectability was similar in both methods at both pre-surgical and preoperative chemotherapy; preoperative chemotherapy increased resectability and decreased number of risk factors, where the presence of at least one IDRF was associated with incomplete resections and surgical complications; relapses were irrelevant.

INTRODUÇÃO

Os tumores neuroblásticos, assim denominados por Wright em 1910, são originários das células nervosas indiferenciadas da crista neural, simpátogônias, que originam a medula adrenal e os gânglios e plexos simpáticos, o que possibilita seu surgimento em diversos locais: 48 adrenais, 25 retroperitoneais extra-adrenais, 16 no tórax e menos comum em pescoço e pelve^{1,2,3,4,11,17}. Sua causa é pouco conhecida e sugere-se associação com predisposição genética ou portadores de outras anomalias congênitas como mais incidente^{4,7,10}. É o tumor sólido mais comum extracraniano em crianças; responde por até 10 de todos os tumores e tem prevalência de um caso por 7000 nascidos vivos. É responsável por até 15 das mortes por câncer na população pediátrica^{15,17}. No estado de São Paulo, Brasil, responde por volta de 7,7 casos por milhão de crianças, dos quais 37 com até um ano e 90 com mediana de idade em torno de 19 meses^{3,4,7,8}.

O grau de diferenciação celular os torna heterogêneos e enigmáticos, e com evidências de que fatores biológicos e moleculares são preditivos para a apresentação clínica

e prognóstico^{2,3,5,9}. Os sinais e sintomas são provocados pela massa tumoral primária - que frequentemente envolve principais troncos vasculares - e pela presença de metástases. A ressecção se torna desafiadora e passível de complicações, o que torna controverso a decisão por ressecção completa^{7,11,15}. Efeitos clínicos secundários à produção, pelo próprio tumor, de catecolaminas e polipeptídeo intestinal vasoativo, provavelmente autoimune são evidentes^{3,4,7,17}. Os exames por imagem são indispensáveis para localização da massa tumoral e lesões à distância^{2,3,4} e o diagnóstico é firmado por amostra de neuroblastos na medula óssea ou no tumor^{7,10}.

O estadiamento é fator preponderante na classificação por grupos de risco, na estratégia e terapêutica individualizada; por isso, vários estadiamentos foram propostos anteriormente, mas em 1988 o INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) surgiu com o objetivo de padronizar a classificação dos portadores desta neoplasia. Ao longo do tempo este também não contempla a uniformização do estadiamento, pois é pós-cirúrgico e dependente da expertise e agressividade individual do cirurgião e do serviço. Em 2009 foi publicado pelos principais grupos cooperativos internacionais de neuroblastoma, o *International Neuroblastoma Risk Group* (INRG) que estabeleceu um novo sistema de estadiamento, o INRGSS- Neuroblastoma Risk Group Staging System, que através da imagem radiológica inicial evidencia a presença ou ausência de um ou mais de 20 fatores de risco, os IDRFs - *Image-Defined Risk Factors*, que sinalizam o risco ou dificuldades para ressecção completa ainda ao diagnóstico^{2,6,7,8,13,14,15}.

O avanço no tratamento deste tipo de tumor evoluiu nos últimos 60 anos através dos grupos cooperativos mundiais e terapias multimodais; assim, várias publicações surgiram fazendo referência a este novo estadiamento: INRGSS. Algumas reportam o consenso dos grandes grupos cooperativos em neuroblastoma através do estadiamento ao diagnóstico, e concluem que a presença do IDRF está associada com baixa taxa na ressecção cirúrgica completa e maior risco para complicações cirúrgicas, sendo fator preditivo para ressecção. Há recomendações na aplicabilidade destes novos critérios, pois aumentam a qualidade do tratamento cirúrgico e possibilitam comparações de ensaios clínicos em diferentes regiões do mundo pela possibilidade de padronização^{2,5,6,9,13}.

O objetivo deste trabalho foi comparar o critério tradicional de ressecabilidade dos tumores neuroblásticos (INSS) usado no passado, com a aplicação de fatores de risco baseados na imagem (IDRFs) no diagnóstico e no pré-cirúrgico, avaliar as complicações cirúrgicas e o índice de recidiva.

MÉTODOS

Este estudo foi baseado em casuística do Instituto de Oncologia Pediátrica - IOP / Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer - GRAACC, e teve a aprovação do comitê de ética em pesquisa da própria instituição e da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP. É retrospectivo e efetuado entre janeiro de 2000 e maio de 2015 com pacientes pediátricos admitidos e tratados por neuroblastoma 3 e 4 classificados pelo INSS e localização específica em abdome e pelve. Realizou-se coleta dos dados propedêuticos e dos exames por imagens de tomografia e/ou ressonância magnética em dois momentos: no diagnóstico e no pré-operatório.

Foram analisadas 198 crianças com diagnóstico inicial de tumor neuroblástico no período. Foram usados como critério de inclusão o tipo histológico neuroblastoma, pacientes tratados na instituição, tumor de localização abdominal e pélvica, estádios 3 e 4 e com exames por imagem de tomografia e/ou ressonância magnética no diagnóstico e do pré-operatório.

Foram eleitos 64 pacientes que preenchiam todos os critérios de inclusão, mas 25 foram excluídos por impossibilidade de resgatar imagens no diagnóstico ou pré-cirúrgico, nove foram tratados em outros serviços e três inicialmente diagnosticados como sendo tumor de Wilms, o que inviabilizou a coleta dos dados necessários

à pesquisa. Ao final selecionou-se o total de 27 pacientes para o estudo e a coleta realizada dos dados clínicos, tumorais, tipo de terapêutica, caracterização da operação e evolução dos doentes.

A análise das imagens radiológicas foi em dois momentos distintos: no diagnóstico e pré-operatória (pós-quimioterapia), realizada pelos pesquisadores e revisada por radiologista. O objetivo foi avaliar ressecabilidade do tumor já no diagnóstico e após citorredução com base na presença ou não de fatores de risco (IDRFs), conforme metodologia descrita por Brisse *et al* (2009) do novo método de estadiamento em neuroblastoma para critérios de ressecabilidade (INRGSS).

Análise estatística

Foi realizada pelos programas SPSS 20.0 e STATA 12 e com nível de significância de 5. Para avaliação da concordância entre critérios de ressecabilidade por INSS e o IDRF utilizou-se o coeficiente de Kappa e o McNemar na comparação da ressecabilidade ao diagnóstico e pós-quimioterapia. As análises de sobrevivência foram analisadas separadamente para cada variável preditora (análise univariada); para variáveis categóricas foi usado Kaplan-Meier e de natureza numérica, ajustados modelos de regressão de Cox.

RESULTADOS

Foram analisadas informações de 27 crianças com média de idade no diagnóstico de 2,5 anos (DP1=2,4 anos), idade mínima de 0 e máxima de 9 anos. A mediana das idades foi de dois anos e o tempo médio dos sintomas de 1,4 anos. Observou-se 51,9 de meninas, 55,6 possuíam idade no diagnóstico acima de 18 meses, 66,7 possuíam estágio 4 e verificou-se ainda, participações similares por localização do tumor (p=0,895, Tabela 1)

TABELA 1 - Distribuição dos pacientes

	n	%
Gênero	27	100,0
Feminino	14	51,9
Masculino	13	48,1
Faixa Etária	27	100,0
< 12 meses	9	33,3
De 12 a 18 meses	3	11,1
> 18 meses	15	55,6
Estadiamento	27	100,0
3	9	33,3
4	18	66,7
Local	27	100,0
SRD	8	29,6
SRE	9	33,3
R	10	37,0
Histologia	27	100,0
Desfavorável	3	11,1
Favorável	7	25,9
*Não consta	17	63,0
*(diag. por medula óssea)		
Conduta inicial	27	100,0
Quimioterapia	26	96,3
Cirurgia	1	3,8
Cirurgia (pós-quimioterapia) ⁴	26	100,0
Não	9	34,6
Sim	17	65,4
Ressecção (Cirurgia) ⁵	17	100,0
Completa	10	58,8
Incompleta	7	41,2
Complicações	27	100,0
Não	16	59,3
Sim	1	3,7
Não fez cirurgia	10	37,0
Evolução	27	100,0
VSD	14	51,9
VCD (Em quimioterapia)	2	7,4
VCD (Transplante de medula óssea)	2	7,4
Óbito	9	33,3
Recidiva	27	100,0
Não	22	81,5
Sim	5	18,5

Os pacientes foram distribuídos segundo a ressecabilidade avaliada pelos critérios INSS e IDRFs no diagnóstico (n=27) e após quimioterapia (n=26), pois para um foi indicada operação obtendo-se ressecção completa do tumor (Tabela 2).

TABELA 2 - Distribuição dos pacientes comparando INSS/IDRFs

CRITÉRIO CLÁSSICO (INSS)	n	
Ressecabilidade - Diagnóstico - INSS	27	100,0
Não	26	96,3
Sim1	1	3,7
Ressecabilidade - Pós-quimioterapia - INSS	26	100,0
Não	10	38,5
Sim2	16	61,5
IDRFs	n	
Ressecabilidade - Diagnóstico - IDRF	27	100,0
Não	23	85,2
Sim	4	14,8
Ressecabilidade - Pós-quimioterapia - IDRF	26	100,0
Não	17	65,4
Sim	9	34,6

Entre os resultados de ressecabilidade pelo critério INSS e IDRFs no momento do diagnóstico (Kappa=0,362, p=0,007) e no momento pós-quimioterapia (Kappa=0,354, p=0,019), notaram-se *concordâncias fracas, porém significantes*. Em relação à concordância entre os resultados nos dois momentos de avaliação (diagnóstico e pós-quimioterapia) por IDRFs, não se verificou existência de concordância (Kappa=0,194, p=0,107). Já pelo critério INSS não foi possível realizar o cálculo do coeficiente de Kappa uma vez que todos 26 pacientes foram classificados como não ressecáveis ao diagnóstico pelo critério clássico (Figura 1).

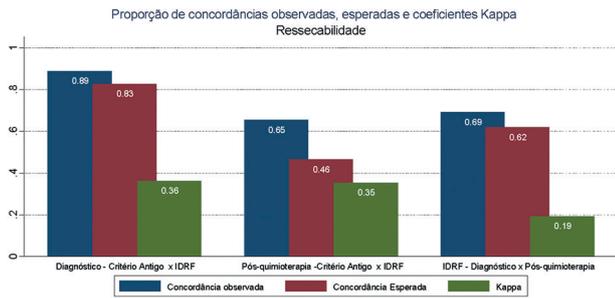


FIGURA 1 - Concordância e valores de Kappa

Quando se avaliou o tipo de ressecção do tumor no momento do diagnóstico e pós-quimioterapia, pelos dois critérios, verificou-se associação somente entre o resultado do tipo de ressecção cirúrgica e o critério de ressecabilidade no pós-quimioterapia por IDRF (p=0,001). Dessa forma, dos pacientes classificados como sendo ressecáveis por IDRFs no pós-quimioterapia, todos (100) tiveram ressecção completa na operação. Por outro lado, dos classificados como sendo não ressecáveis, 87,5 tiveram ressecção incompleta (Tabela 3).

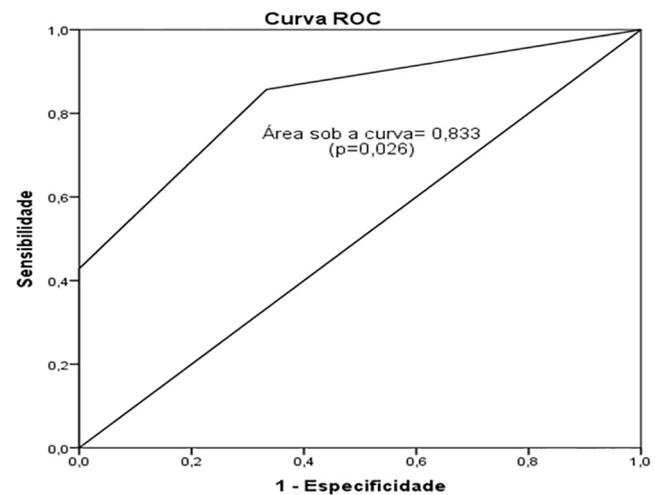
Na curva ROC obteve-se ponto de corte de 1 no IDRF pós-quimioterapia e foi associada à sensibilidade de 87,5 e especificidade de 66,7 para a ressecção incompleta. Desta forma, se todos os pacientes pós-quimioterapia com o número de IDRF igual ou superior a 1 tivessem sido classificados como ressecção incompleta, 87,5 deles estariam classificados corretamente e se classificados como ressecção completa, 66,7 estariam corretamente classificados (Figura 2).

Foi avaliado o tipo de ressecção nos pacientes que foram operados após quimioterapia (n=16) e verificou-se apenas diferenças de médias em IDRFs por status de ressecção, se completa ou incompleta (p=0,009). A média de IDRFs em pacientes com ressecção completa foi inferior ao dos com ressecção incompleta. A função de sobrevivência em relação ao número de IDRFs encontrados nas imagens foi melhor quanto menos fatores de risco (IDRFs) foram identificados (Figura 3).

TABELA 3 - Ressecabilidade: INSS/IDRFs, diagnóstico e após quimioterapia

Ressecabilidade	Ressecção (Cirurgia)				Total		p
	Completa		Incompleta		n	%	
CRITÉRIO CLÁSSICO (INSS)	n	%	n	%	n	%	
Diagnóstico - Critério INSS	10	58,8	7	41,2	17	100,0	1,000
Não	9	56,3	7	43,8	16	100,0	
Sim	1	100,0	0	0,0	1	100,0	
Pós - quimioterapia - Critério INSS	9	56,3	7	43,8	16	100,0	-
Não	-	-	-	-	-	-	
Sim	9	56,3	7	43,8	16	100,0	
IDRFs	n		n		n		p
Diagnóstico - IDRF	10	58,8	7	41,2	17	100,0	0,603
Não	7	53,8	6	46,2	13	100,0	
Sim	3	75,0	1	25,0	4	100,0	
Pós-quimioterapia - IDRF	9	56,3	7	43,8	16	100,0	0,001
Não	1	12,5	7	87,5	8	100,0	
Sim	8	100,0	0	0,0	8	100,0	

P=Nível descritivo do teste exato de Fisher



Ressecção incompleta: IDRF - QTIgual ou superior a	Sensibilidade	Especificidade
0	100,0	0,0
1	87,5	66,7
2	42,9	100,0
3	0,0	100,0

FIGURA 2 - Curva ROC para ressecção completa; IDRFs nas ressecções incompletas

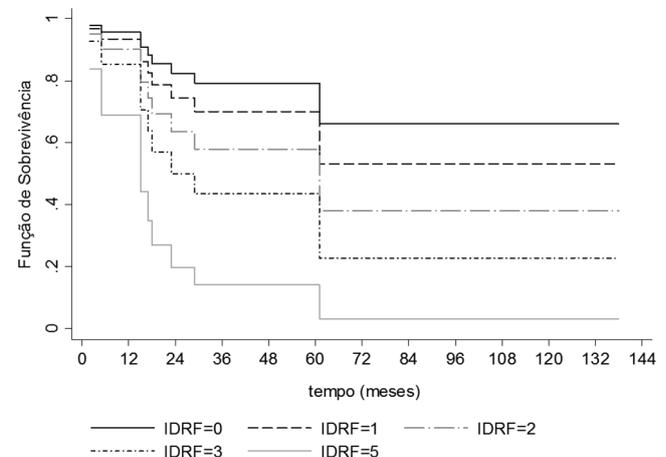


FIGURA 3 - Função de sobrevivência por IDRF

No acompanhamento dos pacientes avaliados notou-se que 77,8 (n=18) dos vivos até o momento do estudo apresentavam-se em remissão e que dentre os sobreviventes,

havia distribuição similar para os estadiamentos 3 e 4. Dos 18 pacientes que permanecem vivos, quatro estão com doença e em tratamento, e 14 sem doença já fora de tratamento, sendo: um com resposta completa e não foi operado, sete com ressecção cirúrgica completa, dois não foram operados por tumor irredutível mesmo após quimioterapia e quatro com ressecção incompleta. Os nove óbitos foram distribuídos em relação às causas: oito por progressão da doença e um por toxicidade, e todos eram estágio 4.

DISCUSSÃO

O neuroblastoma é tumor maligno com características heterogêneas e multifatoriais por sua própria biologia, influenciando no prognóstico; mas, com o uso multimodal no tratamento deste tumor é evidente a melhoria dos índices de sobrevida e cura^{5,8,9}.

A casuística mostrou distribuição do gênero com tendência ao feminino em 51,9 e sem significância ($p=0,188$) ou correlação com o prognóstico; porém, a tendência ao gênero masculino parece ser evidente nas publicações, mas sem influenciar na sobrevida^{5,13,17,18}. Já a idade no diagnóstico como variável independente e com impacto direto na sobrevida conforme o estadiamento é fato consagrado por vários autores^{5,9}, mas estes resultados estiveram discordantes na média da maioria da literatura, pois eram acima dos 18 meses em 55,6, onde a média foi de 30 meses, possivelmente refletindo a opção de estádios avançados.

Os sítios de localização do tumor primário mais prevalentes são em suprarrenais, concordando com estes resultados de 62,9, mas sem interferência na sobrevida dos pacientes ($p=0,266$)^{3,12,18}.

Embora em doença localizada haja consenso para ressecabilidade cirúrgica como tratamento inicial, geram discussões os tumores de maior volume, envolvendo estruturas adjacentes e com estádios mais avançados, quanto à escolha do tipo de terapia inicial a ser instituída. A ressecabilidade e o estadiamento sinalizam como fatores decisivos na estratégia terapêutica inicial, com influência direta no prognóstico e cura destes pacientes; em contraponto, há estudos que concluem não justificar a agressividade cirúrgica, pois referem impacto limitado no resultado em pacientes classificados como de alto risco que fizeram tratamento multimodal intensivo^{6,17}.

A importância da citorredução pré-operatória é enfatizada em estudos mais recentes em neuroblastoma com envolvimento total de vasos renais, tronco celíaco e ou artéria mesentérica superior e que realizaram quimioterapia prévia, obtendo altos índices de ressecção completa, demonstrados por tomografia pós-operatória^{5,8,9}. Em revisão sistemática buscando a melhor evidência sobre o impacto da agressividade cirúrgica na sobrevida para os estádios 3 e 4, Mullasery *et al* (2014) descreveram que há vantagens na ressecção completa para o estágio 3, mas limitado na sobrevida global para o 4.

Em 2015, Irtan *et al*, tiveram como objetivo comparar os exames de imagem no diagnóstico e no pré-operatório, identificando a presença de fatores de risco (IDRFs). Demonstraram a mudança no número de IDRFs entre os dois momentos de avaliação e que a identificação destes, é importante para detalhar a localização e extensão do tumor, assim como, avaliação no impacto local da quimioterapia e preditivo de possíveis dificuldades para ressecção cirúrgica total como é objetivo principal.

Nos resultados deste estudo, corroborando com outros recentes da literatura, houve mudança a ser considerada da proporção de ressecabilidade do tumor comparando-se dois momentos: ao diagnóstico (14,8) e pós-quimioterapia (34,6) quando se aplicou os fatores de risco por imagem (IDRFs). O resultado da ressecção cirúrgica quando associado ao critério por IDRF no pós-quimioterapia, foi convergente, pois todos pacientes classificados como ressecáveis pelo novo critério, de

fato foram ressecados no passado ($p=0,001$). Já os anteriormente classificados como não ressecáveis em 87,5 tiveram ressecção incompleta.

Um estudo progressivo na instituição sobre o papel da cirurgia no tratamento do neuroblastoma mostrou que as complicações são frequentes e provocam morbimortalidade. Em estudo de Abib, em 1998, as complicações ocorreram em 16,4 com 30,7 de óbitos dos pacientes que tiveram complicações, mas com o avanço da quimioterapia e das medidas de suporte, atualmente houve apenas uma complicação cirúrgica. O mesmo se deu em relação à sobrevida dos doentes que à época era de 49,4 e neste foi de 66,6, mostrando crescimento e maturidade do serviço.

No grupo de pacientes do estudo com doença avançada, dentre os 17 que foram submetidos ao tratamento cirúrgico e aplicados os IDRFs, observou-se apenas uma complicação após quimioterapia. Neste paciente foram identificados seis IDRFs ao diagnóstico e pós-quimioterapia ainda existiam dois fatores de risco. A ressecção cirúrgica foi incompleta e houve choque hipovolêmico no pós-operatório por sangramento da cápsula residual que foi revertido. Neste caso, a presença ainda de IDRF no pós-quimioterapia corroborou para a evidência de dificuldades na ressecção e/ou complicações cirúrgicas.

O baixo índice de complicações operatórias neste grupo, mesmo em estádios mais avançados e casuística pequena, atribuiu-se justamente por ser um centro de referência e de excelência no tratamento oncológico pediátrico, e pela indicação de quimioterapia adjuvante em quase todos pacientes, favorecendo a diminuição da massa tumoral e redução de IDRFs.

A resposta ao tratamento está diretamente relacionada à classificação inicial para o grupo de risco e ao tipo de tratamento adotado, como é consenso da literatura. Houve mudanças de protocolos ao longo do período do estudo e observou-se taxa da recidiva um pouco mais baixa em relação a alguns estudos (18,5); porém, ressalta-se a casuística pequena, inserida em serviço multidisciplinar e de referência no país para o tratamento do câncer pediátrico. A sobrevida avaliada neste estudo se mostrou dentro da média dos estudos (66,6)^{1,14}.

Existem limitações nesta pesquisa por ser um estudo em serviço único, retrospectivo e sem analisar a biologia do tumor. Futuras diretrizes devem incluir estudo prospectivo do INRGSS e que permitam comparações.

CONCLUSÃO

Os resultados quanto à ressecabilidade foram semelhantes no método tradicional (INSS) e com o uso de IDRFs no diagnóstico e após quimioterapia. A quimioterapia pré-operatória aumentou a ressecabilidade do tumor, diminuindo o número de IDRFs entre o diagnóstico e pós-quimioterapia (14,8 - 34,6). A presença de ao menos um fator de risco (IDRF) esteve associado às ressecções incompletas; as complicações cirúrgicas foram irrelevantes, assim como, o número de recidivas.

REFERÊNCIAS

1. Abib SCV, Schettini ST. Papel da cirurgia e no tratamento do neuroblastoma. Revista de Cirurgia Infantil. 1999; 9:197-204.
2. Brisse JH; McCarville BM; Granada C; Krug BK; Woothon-Gorges LS; Kanegawa K; Glammarile F; Schimidt M; Shulkin LB; Matthey KK; Lewigton JV; Sarnacki S; Hero B; Kaneko M; London BW; Pearson JDA; Cohn LS; Monclair T. Guidelines for imaging and staging of Neuroblastoma risk group project. Radiology: volume 261: number 1-Oct 2011. Radiology. rsna.org.
3. Canever M. Neuroblastoma em crianças: análise de 32 casos [TCC]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2008. <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/119477/263014.pdf?sequence=1>.

4. Cartum J. Variáveis de prognóstico em crianças maiores de um ano portadores de neuroblastoma disseminado [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2010. www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5141/tde-18022011-152029/.../JairoCartum.pdf
5. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, Horcher E, Neuenschwander S, Tomà P, Rizzo A, Michon J, Holmes K. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2005;23(33), 8483-8489.
6. Cohn SL, Pearson ADJ., London WB, Monclair T., Ambros P. F., Brodeur GM., et al. The international Neuroblastoma risk group (INRG) classification system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: number 2-Jan 289-297.
7. Colon CN.; Chung HD. Neuroblastoma. *Advances in pediatrics*. 2011; 58: 297-311.
8. Davidoff MA. Neuroblastoma. *Seminars in Pediatrics Surgery*. 2012; 21: 2-14.
9. Irtan S., Brisse HJ., Minard-Colin V., Schleiermacher G., Galmiche-Rolland L., Le Cossec C., et al. Image-defined risk factor assessment of neurogenic tumors after neoadjuvant chemotherapy is useful for predicting intra-operative risk factors and the completeness of resection. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:1543-1549.
10. Kembhavi SA., Shah S., Rangarajan V., Qureshi S., Popat P., Kurkure P. Imaging in neuroblastoma: An update. *The Indian journal of radiology & imaging*, 2015; 25(2), 129.
11. Kubota M. The role of surgery in the treatment of Neuroblastoma. *Surg. Today*. 2010; 40: 526-532.
12. La Quaglia MP., Kushner BH., Su W., Heller G., Kramer K., Abramson S., Rosen N., Wolden S., Cheung NKV. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*, 2004; 39(3), 412-417.
13. Monclair T., Brodeur GM., Ambros PF., Brisse HJ., Cecchetto G., Holmes K. et al. The international Neuroblastoma risk group (INRG) staging system: An INRG task force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: number 2-Jan 298-303.
14. Monclair T., Mosseri V., Cecchetto G., De Bernardi B., Michon J., Holmes K. Influence of image-defined risk factors on the outcome of patients with localised Neuroblastoma. A Report from the LNESG1 study of the European international society of pediatric oncology Neuroblastoma group. *Pediatr Blood Cancer*. 2015; 62:1536-1542.
15. Mullasery D., Farrelly P., Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatric hematology and oncology*, 2014; 31:703-716.
16. Rich SB.; McEvoy PM.; Kelly EN.; Oh E.; Abramson JS.; Price PA.; Chung V. K-N.; La Quaglia PM. Resectability and operative morbidity after chemotherapy in neuroblastoma patients with encasement of major visceral arteries. *Journal of Pediatric Surgery*. 2011; 46:103-107.
17. Siegel MJ., Jaju A. MR Imaging of neuroblastoma masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16:499-513.