

Tumores neonatales: experiencia en una Unidad de Cirugía Oncológica

J.E. Betancourth Alvarenga¹, F. Vázquez Rueda^{1,2}, A. Escassi Gil¹, J.I. Garrido Pérez¹, V. Vargas Cruz¹, R.M. Paredes Esteban¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. ²Profesor Facultad de Medicina. Universidad de Córdoba e Investigador IMIBIC (Instituto Maimónides de Investigaciones Biomédicas de Córdoba)

RESUMEN

Objetivo. Los tumores neonatales representan menos del 2% de los tumores pediátricos, sin embargo, el comportamiento biológico difiere de los desarrollados en otros grupos de edad. Estas características, junto a la inmadurez neonatal, dificultan el tratamiento, convirtiéndolos en un grupo muy vulnerable. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, anomalías asociadas, diagnóstico y repercusión del tratamiento de los tumores neonatales.

Material. Estudio retrospectivo de pacientes ≤ 28 días diagnosticados de tumor neonatal entre 2000-2016. Se realizó análisis estadístico de las principales características clínicas, histológicas, métodos diagnósticos, tratamientos establecidos y morbimortalidad.

Resultados. Se diagnosticaron 26 recién nacidos con tumores. El 69,2% varones, con edad media al diagnóstico de $4,85 \pm 8,9$ días. El diagnóstico fue prenatal en 38,5% (n = 10) y 38,5% (n = 10) en la primera semana de vida. El 30,6% (n = 8) asoció otra malformación. Los tumores más frecuentes fueron los hemangiomas hepáticos, 23,1% (n = 6), neuroblastoma, 15,4% (n = 4) y teratoma sacrococcígeo, 11,5% (n = 3). Se realizó tratamiento médico en 7,7% (n = 5), quirúrgico en 57,7% (n = 15) y conservador en 30,8% (n = 7). La mortalidad global fue del 19,23% (n = 5), de los cuales 42,9% (n = 3/7) casos ocurrieron durante el periodo perioperatorio.

Conclusiones. El manejo de los tumores neonatales requiere un equipo multidisciplinar para minimizar las secuelas y garantizar el mejor resultado. El manejo conservador es una opción terapéutica válida en determinados tipos de tumores. La mortalidad global es baja y depende principalmente de las características fisiológicas del neonato y de sus malformaciones asociadas.

PALABRAS CLAVE: Neonato; Tumor neonatal; Diagnóstico prenatal; Mortalidad.

MANAGEMENT AND DESCRIPTION OF NEONATAL TUMOURS IN A SURGICAL ONCOLOGY UNIT

ABSTRACT

Aim. Neonatal tumours represents less than 2% of all childhood cancers. The biological behaviour of this tumours will differ in older children. The tumours's biological differences and the immature physiological characteristics of newborns represent a great therapeutically challenge making newborns vulnerable. The aim of this study is to describe the clinical characteristics, associated malformations, diagnostic methods, treatment and the outcomes of neonatal tumours.

Methods. Retrospective review of patients ≤ 28 days-old with diagnosis of neonatal tumour between 2000-2016. Statistical analysis of clinical characteristics, histology, diagnostic methods, treatment and morbimortality.

Results. A total of 26 tumours were diagnosed in newborns with a mean age of 4.85 ± 8.9 days and 69.2% of boys. Prenatal diagnosis was achieved in 38.5% (n = 10) and 38.5% (n = 10) in the first week of age. Associated malformations were found in 30.6% (n = 8). The most frequent tumours were hepatic hemangioma 23.1% (n = 6), neuroblastoma 15.4% (n = 4) and sacrococcygeal teratoma 11.5% (n = 3). Medical treatment was indicated in 7.7% (n = 5), surgical 57.7% (n = 15) and observation 30.8% (n = 7). Global mortality was 19.23% (n = 5) of which 42.9% (n = 3/7) were perioperatively.

Conclusions. The management of neonatal tumours require a multidisciplinary approach to minimize the consequences and assure the best outcome. Global mortality is low and depends primarily of the physiologic and association of other malformations of the newborn.

KEY WORDS: Neonate; Neonatal tumours; Prenatal diagnosis; Mortality.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neonatales se definen como cualquier neoplasia que aparece en los primeros 28 días de vida⁽¹⁾. Estos tumores poseen unas características particulares que los diferencian de otros tumores en la infancia incluyendo localización, características histológicas, comportamiento biológico y regresión tumoral⁽²⁻⁴⁾. La incidencia se estima en 1 por cada 10.000 nacidos vivos, lo que representa un 2% de los tumores de la infancia⁽⁵⁾. Estas diferencias se deben en parte a las mismas características fisiológicas del desarrollo

Correspondencia: Dr. Josué Eduardo Betancourth Alvarenga. Hospital Universitario Reina Sofía. Avenida Menéndez Pidal, s/n. 14004. Córdoba
E-mail: josue185@gmail.com

Trabajo presentado en el LVI Congreso Nacional de Cirugía Pediátrica celebrado en Madrid en Mayo 2017

Recibido: Mayo 2017

Aceptado: Enero 2018

fetal y neonatal, con una proliferación celular acelerada⁽³⁾. El diagnóstico y el tratamiento de este grupo en particular representa un verdadero reto teniendo en cuenta la propia vulnerabilidad del neonato y la agresividad que representa el tratamiento quirúrgico y la quimioterapia. El objetivo de este estudio es describir las características clínicas, anomalías asociadas, diagnóstico y repercusión del tratamiento de los tumores neonatales.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo de todos los tumores neonatales incluyendo tumores sólidos y hematológicos que han sido diagnosticados en nuestro centro entre enero de 2000 y diciembre de 2016. Se incluyeron todos los tumores que fueron diagnosticados de manera prenatal o en pacientes ≤ 28 días de vida independientemente de su histología. Se excluyeron del análisis los hemangiomas cutáneos y las malformaciones linfáticas macroquísticas. Además, se excluyeron todos aquellos casos que, a pesar de tener un tumor congénito, no fueron diagnosticados en los primeros 28 días de vida.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables demográficas basado en la distribución y medidas de tendencia central incluyendo edad al diagnóstico, edad al tratamiento, sexo, lugar de origen, raza y factores maternos asociados. Se recolectaron los datos clínicos como la edad gestacional, el peso al nacer, comorbilidades y malformaciones asociadas. Además, se recogió el método diagnóstico utilizado, clínica al momento del diagnóstico, estudios de imagen realizados, tratamiento médico (médico y quimioterapia), tratamiento quirúrgico y manejo conservador. Se realizó un análisis por subgrupos en función de la histología y un análisis de supervivencia global y por patología y se analizó la mortalidad global y por subgrupos.

RESULTADOS

Se diagnosticaron 26 recién nacidos con tumores neonatales. El 69,2% (n = 18/26) varones, con edad media al diagnóstico de $4,85 \pm 8,9$ días con una mediana de < 24 horas de vida. El diagnóstico fue mediante ecografía prenatal en el tercer trimestre en 38,5% (n = 10/26) identificando masas suprarrenales (n = 4), sacrococcígeas (n = 2), hepáticas (n = 2), renal (n = 1) y cardíacas (n = 1).

En el resto, se realizó el diagnóstico en las primeras 24 horas en 34,6% (n = 9/26), 3,8% (n = 1/26) en la primera semana de vida y 23,1% (n = 6/26) después de la primera semana de vida. Los diagnósticos más tardíos incluyeron 2 masas hepáticas (11 y 26 días), 2 tumores del sistema nervioso central (SNC) (10 y 27 días), 1 tumor intracardiaco (10 días) y 1 tumor de partes blandas (28 días). Las características clínicas en el momento del diagnóstico postnatal se describen en la tabla I.

Tabla I. Forma de presentación clínica de los tumores neonatales al momento del diagnóstico.

	n (26)	%
Diagnóstico prenatal	10	38,5
Hallazgo clínico		
– Masa abdominal	5	19,2
– Tumor partes blandas	2	7,7
– Tumoración escrotal	1	3,8
– Clínica neurológica*	2	7,7
– Clínica cardíaca**	2	7,7
Hallazgo en estudios complementarios		
– Ecografía abdominal	1	3,8
– Ecocardiografía	2	7,7
– Hematimetría	1	3,8

*Clínica neurológica: macrocefalia, convulsiones.
**Clínica cardíaca: arritmia, soplo.

La edad gestacional media fue de $38,4 \pm 2$ semanas (rango: 32,0-42,1 semanas), con un 7,6% (n = 2/26) de prematuridad. El peso medio al nacer fue de 3.213 ± 918 g (rango: 1.380-6.600 g). El 11,4% (n = 3) nacieron con bajo peso y 22,8% (n = 6) fueron macrosómicos, sin embargo, el 7,6% (n = 2) fueron pequeños para la edad gestacional ($< p10$) y 11,5% (n = 3) grandes para la edad gestacional ($> p90$). El 30,6% (n = 8/26) presentaron una malformación congénita asociada incluyendo esclerosis tuberosa (n = 3 rabiomomas intracardiacos), dolicocefalia (n = 1 fibroma), cardiopatía compleja (n = 1 leucemia y n = 1 teratoma sacrococcígeo), síndrome de Down (n = 2 tumoraciones hepáticas). No encontramos ni asociaciones maternas ni ambientales de interés.

Dentro de los estudios de extensión, se realizó ecografía en 92,3% (n = 24), tomografía computarizada (CT) en 57,7% (n = 15) y resonancia magnética (MRI) en 23,1% (n = 6).

El 96,15% (n = 25) fueron tumores sólidos, encontrando solamente 1 caso de leucemia neonatal. Según las características histopatológicas (Tabla II), los tumores neonatales más frecuentes fueron hemangiomas hepáticos 23,1% (n = 6) incluyendo un hemangioendotelioma. Los demás tumores de características benignas incluyeron fibromas (n = 1), mioma/miofibroma cardíacos (n = 5), teratoma maduro (n = 2), teratoma inmaduro (n = 1), tumor de células de la granulosa (testicular) (n = 1) y hamartoma hipotalámico (n = 1).

El tumor maligno más frecuente fue el neuroblastoma. En todos los casos (n = 4) se diagnosticó una tumoración intraabdominal prenatal confirmando el diagnóstico al nacimiento. Todos fueron de localización suprarrenal derecha. El manejo inicial en 3 casos fue quirúrgico, incluyendo dos biopsias y una resección primaria. En un caso se observó involución completa y no requirió ningún manejo adicional (Tabla III). Dentro de los tumores malignos también se diagnosticó hepatoblastoma (n = 1), nefroma mesoblástico (n = 1), fibrosarcoma congénito infantil de la pared torácica (n = 1) y carcinoma de plexos coroideos (n = 1).

Tabla II. Variedades histológicas de los tumores neonatales.

	n (26)	%
Tumores solidos		
- Hemangioma hepático	6	23,1
- Neuroblastoma	4	15,4
- Teratoma sacrococígeo	3	11,5
- Tumores cardiacos	5	19,2
- Hepatoblastoma	1	3,8
- Renal (nefroma mesoblástico)	1	3,8
- Miofibroma cuero cabelludo	1	3,8
- Sarcoma pared torácica	1	3,8
- Tumor testicular	1	3,8
- Tumores sistema nervioso central	2	7,7
Tumores hematológicos		
- Leucemia aguda mieloide	1	3,8

En 30,8% (n = 7) se realizó manejo conservador exclusivo mediante controles clínicos y de imagen incluyendo hemangiomas hepáticos (n = 2), rabdomiomas intracardiacos (n = 4), neuroblastoma IVs (n = 1). En el caso de la leucemia neonatal, la paciente falleció previo a iniciar tratamiento (QT). En el grupo restante el tratamiento o intervención quirúrgica se inició con una mediana de 23 días después del diagnóstico (RIQ: 6-81 días). Se realizó tratamiento médico con propranolol exclusivamente para los hemangiomas hepáticos en 7,7% (n = 2). En tres casos se inició tratamiento con quimioterapia incluyendo neuroblastoma estadio IV manejado según protocolo INES 99.2 con ciclos de carboplatino y etopóxido (VP-CARBO: carbo 6,6 mg/kg días 1-3; VP 5 mg/kg días 1-3) con múltiples cuadros de infección por pancitopenia severa. Presentó una perforación pilórica que requirió intervención. Se completó tratamiento con protocolo ciclofosfamida, vincristina y doxorubicina (CADO vincristina 0,05 mg/kg días 1 y 5; ciclofosfamida 10 mg/kg días 1-5; doxorubicina 1 mg/kg días 4-5) que requirió respuesta favorable y posterior tumorectomía; hepatoblastoma según protocolo SIOPEL-6 con ciclos de cisplatino más hepatectomía derecha; y hemangioma hepático difuso con pobre respuesta al tratamiento con propranolol con posterior tratamiento con vincristina.

El tratamiento quirúrgico se realizó en 57,7% (n = 15) incluyendo biopsias, tumorectomías, colocación de catéter venosos totalmente implantables, nefrectomías, hepatectomías, cirugía extracorpórea, neurocirugía, entre otras (Tabla IV).

La mortalidad global fue de 19,23% (n = 5) de los cuales el 42,9% (n = 3/5) casos ocurrieron durante el periodo perioperatorio: un teratoma sacrococígeo con malformación cardiaca compleja que falleció al día siguiente tras cirugía cardiaca, un miofibroma cardiaco que falleció horas después de la cirugía cardiaca con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) y un caso que falleció en postoperatorio inmediato por enclavamiento medular tras exéresis de carcinoma de plexos coroideos (Tabla V). El neuroblastoma falleció 1 mes después de la intervención tras infarto cerebral y fallo multiorgánico y la paciente con leucemia falleció 5 días después del diagnóstico sin llegar a recibir tratamiento.

DISCUSIÓN

Los tumores neonatales solo representan el 2% de los tumores pediátricos⁽⁴⁾ ocurriendo en 1-4 de cada 10.000 nacidos vivos^(5,6). Sin embargo, estos tumores poseen una serie de características que los diferencian de tumores de la misma estirpe histológica en otras edades^(3,5). Difieren tanto en su comportamiento biológico como en la respuesta al tratamiento. Adicionalmente los neonatos, gracias a su fisiología, inmadurez y rápido crecimiento celular, pueden limitar las opciones terapéuticas confiriéndole a este grupo de pacientes un mayor grado de complejidad. Afortunadamente, estos tumores suelen tener un mejor pronóstico que con otras edades⁽²⁾. Aproximadamente el 90% de los tumores diagnosticados en este grupo de edad son tumores sólidos⁽⁷⁾. En nuestra serie solamente encontramos un caso de leucemia.

El diagnóstico representa un gran reto, siendo el diagnóstico prenatal mediante ecografía y otros estudios de cribado prenatal herramientas cada vez más sensibles. Es posible la detección prenatal mediante estudio ecográfico o resonancia magnética en 50-60% de los casos^(6,7) sobre todo en neuroblastoma y tumores de células germinales, sin embargo, en nuestra serie solamente el 38,5% fueron diagnosticados prenatalmente. Cabe resaltar que todos los tumores renales y suprarrenales fueron diagnosticados prenatalmente. Los casos restantes suelen detectarse en la primera semana de vida según las manifestaciones clínicas observadas al examen físico y estudios iniciales incluyendo ecografía, tomografía y resonancia magnética.

En nuestra serie la prematuridad y el peso al nacer no se relacionaron con el tipo histológico, sin embargo, se ha descri-

Tabla III. Características clínicas de neuroblastoma neonatal.

Caso	Sexo	Localización	Estadio	Metástasis	Tratamiento	Estado actual
1	V	Suprarrenal der	I	No	Resección	SLE
2	V	Suprarrenal der	II	No	Biopsia	Exitus
3	V	Suprarrenal der	IV	Hígado, páncreas, citología +	Resección + QT*	SLE
4	V	Suprarrenal der	IVS	Hígado	Observación	SLE

V: varón; QT: quimioterapia; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

*Protocolo INES 99.2 (Carbo + VP-16).

Tabla IV. Intervención quirúrgica en pacientes con tumores neonatales.

Diagnóstico	Localización	Sexo	Tratamiento	Cirugía	Complicaciones	Estado
Hamartoma	Hipotálamo	M	-	Exéresis	Epilepsia, infarto ACM Der	Secuelas neurológicas
Carcinoma	Plexos coroideos	M	-	Exéresis	Hemorragia, hipertensión intracraneal	Exitus
Miofibroma	Cuero cabelludo	M	-	Exéresis	-	SLE
Fibrosarcoma	Torácico	V	-	Exéresis	-	SLE
Miofibroma	Ventrículo Der	V	-	Exéresis ECMO	Shock cardiogénico postoperatorio	Exitus
Teratoma maduro	Sacroccígeo	V	-	Tumorectomía	Parada cardíaca intraoperatoria	Vejiga neurógena
Teratoma inmaduro	Sacroccígeo	M	-	Tumorectomía		SLE
Neuroblastoma	Suprarrenal Der	V	-	Adrenalectomía	No	SLE
	Suprarrenal Der	V	QT	Biopsia	Hemorragia postoperatoria	Exitus
	Suprarrenal Der	V	-	Adrenalectomía	No	SLE
Nefroma mesoblástico	Renal Der	V	-	Nefroureterectomía	No	SLE
Tumor células de la granulosa	Testicular Izq	V	-	Orquiectomía	No	SLE
Hemangioendotelioma	Hepático	V	-	Bisegmentectomía II-III	No	Seguimiento
Hepatoblastoma	Hepático	V	QT	Hepatectomía Der	Absceso intraabdominal	SLE

Izq: izquierda; Der: derecha; M: mujer; V: varón; QT: quimioterapia; CVCTI: catéter venoso central totalmente implantable; ACM: arteria cerebral media; SLE: supervivencia libre de enfermedad.

Tabla V. Mortalidad de pacientes con tumores neonatales.

Nº	Sexo	Diagnóstico	Tratamiento	Supervivencia*	Causa del exitus
1	V	Teratoma sacrococcígeo Malformación cardíaca	Cirugía cardíaca previo exéresis tumoral	5 días	Shock cardiogénico tras postoperatorio de cirugía cardíaca
2	V	Miofibroma cardíaco	Exéresis ECMO	1 día	Shock cardiogénico postoperatorio
3	V	Carcinoma plexo coroideo	Exéresis	40 días	Hemorragia intraoperatoria, enclavamiento medular
4	V	Neuroblastoma (II)	Biopsia	35 días	Infarto cerebral, FMO
5	V	Leucemia mieloide	Sin tratamiento	5 días	Progresión de la enfermedad

*Supervivencia después del diagnóstico postnatal. V: Varón; M: mujer; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; FMO: fallo multiorgánico.

to la asociación entre ciertos tumores con la edad gestacional como ser el neuroblastoma en niños de término y el teratoma sacrococcígeo en prematuros⁽⁸⁾. Se ha reportado que la presencia de malformaciones y las cromosopatías aumentan el riesgo de desarrollar o presentar una neoplasia⁽⁹⁾. Más de un cuarto de los tumores neonatales asociaron malformaciones congénitas incluyendo esclerosis tuberosa, cardiopatías y cromosopatías.

En general, los hemangiomas cutáneos representan la variedad histológica benigna más frecuente⁽²⁾, sin embargo, para evitar factores de confusión, se han excluido de este estudio. En nuestra serie los hemangiomas hepáticos constituyen la variedad histológica más frecuente. A pesar de la buena respuesta de los hemangiomas al tratamiento médico, fue necesario una bisegmentectomía II-III para resección de un hemangioendotelioma hepático y vincristina para un hemangioma hepático por su pobre respuesta al propranolol.

Los tumores cardíacos se pueden detectar durante la revisión de rutina mediante una buena exploración cardiovascular, además, pueden acompañarse de cardiomegalia, derrame pericárdico, arritmias o fallo cardíaco que obligan a estudios complementarios que permiten la detección de estas lesiones. Cuando se encuentran lesiones solitarias, se debe pensar en rabiomas, teratomas o fibromas. Se espera que las lesiones en un paciente con rabiomas cardíacos involucionen con el tiempo, sin embargo, debe descartarse una esclerosis tuberosa con afectación pulmonar, renal o del sistema nervioso central⁽⁶⁾. En nuestra serie 3 de 4 rabiomas intracardíacos asociaron esclerosis tuberosa, que inicialmente solo precisaron controles y que actualmente están asintomáticos.

Los tumores malignos más frecuentes en el periodo neonatal son los neuroblastomas, sarcomas de partes blandas, tumores renales y tumores del sistema nervioso central⁽⁸⁾. En

nuestra serie obtuvimos resultados similares, siendo el neuroblastoma el más frecuente. Dos de estos casos presentaban metástasis a distancia al momento del diagnóstico, sin embargo, uno de ellos presentó una remisión espontánea sin tratamiento. Este resultado favorable es reconocido en los neuroblastomas estadio IVs. Es de suma importancia un manejo adecuado, ya que las metástasis hepáticas de estos tumores pueden crecer rápidamente resultando en un compromiso respiratorio y hemodinámico⁽⁸⁾. Estos pacientes requieren de un manejo especializado por una unidad de neonatología con experiencia en esta patología y con acceso a cuidados intensivos neonatales para minimizar la morbimortalidad⁽⁷⁾.

El tratamiento de los tumores neonatales debe ser orientado a minimizar las secuelas de las complicaciones que pueden incluir trastornos hemodinámicos y circulatorios, y aquellos en relación al órgano o sistema afectado⁽⁸⁾. En nuestra serie un paciente con hamartoma hipotalámico resultó con serias secuelas neurológicas por la localización del mismo a pesar de presentar una histología benigna. En los casos que precisan cirugía, se debe plantear el abordaje quirúrgico menos agresivo posible siempre que el estado clínico del paciente lo permita⁽⁸⁾. También es recomendable realizar el tratamiento quirúrgico una vez sobrepasado el periodo neonatal ya que esto permite una mejor respuesta a la terapia de soporte. La cirugía radical es recomendable en los tumores renales, del sistema nervioso central, tumores hepáticos y algunos sarcomas por su alta potencial maligno⁽⁸⁾. Las cirugías realizadas en nuestro centro incluyen procedimientos diagnósticos (biopsias), resecciones quirúrgicas, tumorectomías y exéresis radical de las lesiones⁽⁷⁾. En nuestra serie se optó por tratamiento quirúrgico más agresivo en los teratomas sacrococógeos, tumores renales, tumores hepáticos, tumores de SNC y sarcomas. Se inició quimioterapia en 3 casos: un neuroblastoma estadio IV y un hepatoblastoma en combinación con cirugía y un hemangioma hepático difuso que no respondió adecuadamente al tratamiento médico.

La supervivencia global fue de 84,0%, con excelente supervivencia de los tumores benignos. Solo 1 caso falleció tras cirugía por una lesión benigna (miofibroma cardiaco) cuya indicación quirúrgica fue la obstrucción del ventrículo derecho con repercusión hemodinámica. La mortalidad de 3/5 pacientes estuvo directamente relacionada a un procedimiento quirúrgico, dos de ellos directamente relacionados con la intervención del tumor (miofibroma cardiaco y carcinoma plexo coroideos) y el último por cirugía de malformaciones asociadas (teratoma sacrococógeo con cardiopatía compleja). Los pacientes con neuroblastoma registran la supervivencia más alta; sin embargo, casi todos los pacientes con diagnóstico de tumores cerebrales y leucemias fallecen^(6,8).

LIMITACIONES

Este estudio corresponde a una serie pequeña de una sola institución que, aunque permite observar lo heterogéneo de

este grupo particular de tumores y los retos a los que se enfrentan los servicios pediátricos y quirúrgicos, no permite tener una visión completa de lo que representan estos tumores en el periodo neonatal. Es por ello que consideramos que es necesaria la realización de estudios multicéntricos o mediante un registro nacional para ampliar y detallar esta patología tan diversa.

CONCLUSIONES

El manejo de los tumores neonatales requiere un equipo multidisciplinar para minimizar las secuelas y garantizar el mejor resultado. Es necesario establecer un diagnóstico precoz e identificar las malformaciones asociadas para establecer tratamiento adecuado. La cirugía sigue siendo una de las principales herramientas terapéuticas, sin embargo, el tratamiento quirúrgico agresivo puede resultar en secuelas importantes e inclusive la muerte. La mortalidad global es baja y depende principalmente de las características del tumor, la fisiología del neonato y las malformaciones asociadas.

Agradecimientos

Al Servicio de Neonatología y Cuidados Intensivos Neonatales, Servicio de Oncología y Hematología Infantil y a la Unidad de Radiología Infantil por su colaboración en el desarrollo de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valera IT, Fernández FMP, González MEM, Perea CH, Quiles MJ, González MDR, et al. Tumores neonatales: experiencia de un centro. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67: 15-9.
2. Tornero OB, Tortajada JFI, Colomer JD, García JAO, Guillén AM, Miralles AV. Tumores Neonatales: características clínicas y terapéuticas. Análisis de 72 casos del Hospital Infantil La Fe de Valencia. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 108-17.
3. Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol*. 2013; 14: e609-20.
4. Lakhoo K, Sowerbutts H. Neonatal tumours. *Pediatr Surg Int*. 2010; 26: 1159-68.
5. Moore SW. Neonatal tumours. *Pediatr Surg Int*. 2013; 29: 1217-29.
6. Zapata-Tarrés M, Ibarra-Ríos D, Cruz-Rodríguez IV, Juárez-Villegas LE, Peña-del Castillo H. Neoplasias malignas en el neonato. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. 2014; 71: 261-70.
7. Desandes E, Guissou S, Ducassou S, Lacour B. Neonatal Solid Tumors: Incidence and Survival in France. *Pediatr Blood Cancer*. 2016; 63: 1375-80.
8. Raciborska A, Bilska K, Weclawek-Tompol J, Ussowicz M, Pogorzala M, Janowska J, et al. Solid Cancers in the Premature and the Newborn: Report of Three National Referral Centers. *Pediatr Neonatol*. 2016; 57: 295-301.
9. Berbel Tornero O, Ortega García JA, Ferrís i Tortajada J, García Castell J, Donat i Colomer J, Soldin OP, et al. Tumores neonatales y malformaciones congénitas. *An Pediatr*. 2008; 68: 589-95.