

NEUROBLASTOMA INFANTIL: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, TRATAMENTO E PROGNÓSTICO

INFANT NEUROBLASTOMA: CLINICAL CHARACTERISTICS, TREATMENT AND PROGNOSIS

Fernanda Warlet¹, Claudio Alba¹, Vítor Soares¹, Dr. João Cyrus Bastos^{2,3}

¹ Acadêmico de Medicina da Associação Turma Médica 2018 da Escola de Medicina da PUCRS ² Cirurgião Pediátrico do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital São Lucas da PUCRS ³ Professor da Escola de Medicina da PUCRS

RESUMO

Introdução: O neuroblastoma é a mais prevalente neoplasia abdominal pediátrica com um impacto de 15% da mortalidade total por causa oncológica nessa população. Este trabalho tem como objetivo estabelecer os critérios que levam à suspeição, diagnóstico e tratamento deste tumor.

Métodos: Elaborado estudo de revisão bibliográfica entre as principais fontes científicas, realizando uma análise comparativa entre os artigos estudados, desconsiderando informações defasadas ou artigos com baixo impacto científico.

Resultados: Este trabalho conseguiu reunir as principais informações acerca do neuroblastoma, possibilitando que este artigo sirva como fonte de estudo para profissionais da saúde.

Conclusão: Deve-se suspeitar do diagnóstico de neuroblastoma quando a anamnese e o exame físico estiverem associados ao efeito de massa e a

síndromes paraneoplásicas. Apesar do neuroblastoma ser uma doença de métodos diagnósticos e tratamento há muito estabelecidos, novos protocolos de estadiamento têm surgido, aderindo novas informações acerca de fatores de risco e predisposições genéticas.

Palavras-chave: neuroblastoma, cirurgia pediátrica, massa abdominal.

ABSTRACT

Introduction: Neuroblastoma is the most prevalent abdominal neoplasia among pediatric patients, with an impact of 15% of total mortality of oncologic causes in this population. This article aims to identify the criteria that leads to the suspicion, diagnosis and treatment of the tumor.

Methods: We reviewed works in several databases, while doing a comparative analysis of the chosen articles, excluding outdated or with low scientific impact information.

Results: This article has managed to summarize the main information about neuroblastoma, allowing it to serve as a go-to source for health professionals.

Conclusion: The diagnosis of neuroblastoma should be suspected when anamnesis and physical examination are associated with mass effect and paraneoplastic syndromes. Despite neuroblastoma being a disease with diagnostic methods and treatment long established, new protocol of staging have been emerging, adding new information about risk factors and genetic predispositions.

Keywords: neuroblastoma, pediatric surgery, abdominal mass.

INTRODUÇÃO

O neuroblastoma é a neoplasia abdominal de maior prevalência nos pacientes pediátricos e representa cerca de 15% de todas as mortes por câncer nessa população. Esta patologia apresenta um amplo espectro clí-

nico, dada sua origem na crista neural, podendo se apresentar em qualquer parte dos gânglios simpáticos ou na medula da suprarrenal. O prognóstico relaciona-se com a idade, o estadiamento quando no momento do diagnóstico, determinadas características histológicas e com alterações genéticas do tumor, das quais a amplificação do oncogene N-myc é a mais estudada. Tendo em vista a prevalência oncológica nos pacientes pediátricos e as discrepâncias em relação ao prognóstico, esse trabalho teve como objetivo uma revisão da literatura acerca das atualidades em termo de diagnóstico e prognóstico da doença. (1,2,5,10)

MÉTODOS

Esta revisão bibliográfica analisou artigos em diversas bases científicas, como Uptodate, Pubmed, Medscape, fazendo então uma comparação entre os estudos, desconsiderando informações defasadas ou com baixo impacto científico, como revisões de caso e estudos inconclusivos. Foram incluídos apenas estudos da população pediátrica abaixo de 15 anos de idade.

RESULTADOS

Epidemiologia: o neuroblastoma tem a maior prevalência entre os tumores sólidos extracraniais, sendo o terceiro tumor mais comum na infância. Há incidência de 600 casos diagnosticados por ano nos EUA sendo que dos pacientes menores de 15 anos, 40% são diagnosticados antes de um ano de idade e 90% antes dos cinco anos (1,2). Representa aproximadamente 15% de todas as mortes pediátricas por câncer (1).

Patologia: a classificação patológica internacional de neuroblastoma divide os tumores neuroblásticos em três categorias: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma ou ganglioneuroma (3). O neuroblastoma pode surgir em qualquer porção do sistema nervoso simpático, sendo a glândula adrenal o local mais comum (40%), seguido pelo abdome (25%), tórax (15%), cervical (5%), e gânglios pélvicos simpáticos (5%) (4). Apesar de nenhuma

alteração genética ou cromossômica ser patognomônica de neuroblastomas, algumas características moleculares e citogenéticas são correlacionadas com o prognóstico determinando nível de risco da doença para posterior tratamento (5). Inclui-se nestas alterações: amplificação MYCN, conteúdo do DNA (ploidia) e ganho ou perda (total ou parcial) de cromossomos. Manifestações clínicas: o neuroblastoma apresenta clínica heterogênea que, quando manifestada, se associa principalmente ao efeito de massa pelo tumor e à possível presença de síndromes paraneoplásicas. Destaca-se como possibilitador de suspeição diagnóstica a presença, na anamnese e no exame físico, de: dor abdominal ou constipação, massa abdominal (retroperitoneal ou hepática), proptose e equimoses periorbital (6,7); em conjunto com as síndromes paraneoplásicas, tais como: de Horner (miose, ptose, anidrose), de Kinsbourne (opsoclonia, mioclonia, ataxia) e secreção de peptídeo vasoativo intestinal (PVI) (8).

Metástases: são precoces e frequentes, ocorrendo por via hematogênica e linfática. O envolvimento de linfonodos regionais é encontrado em 35% dos pacientes com aparente doença localizada. Quando há o envolvimento de linfonodos fora da região de origem é considerado doença disseminada. Dentre as metástase hematogênica, os principais órgãos acometidos são os ossos, medula óssea, pele e fígado, podendo se disseminar para o pulmão e parênquima cerebral, mas ocorrem com maior frequência como manifestação de recidiva ou doença terminal (2, 9). Diagnósticos diferenciais: inclui uma variedade de doenças neoplásicas e não neoplásicas e varia de acordo com a localização do tumor, podendo ser um desafio diagnóstico distinguir quando o tumor não produz catecolaminas e quando o sítio primário não é aparente (2). À exemplo: nefroblastoma, hepatoblastoma, linfangite mesentérica, doença de Crohn, ascaridíase, infecções por Epstein-Barr, salmonella, sífilis e HIV.

Diagnóstico e estadiamento: a anamnese completa e o exame físico comumente propiciam o diagnóstico de suspeição de neuroblastoma. A confirmação

histológica através de biópsia é necessária para o diagnóstico definitivo. O tecido pode ser obtido por uma biópsia incisional do tumor primário ou por aspirado de medula óssea, em paciente com suspeita de metástase neste local, tendo que ter, neste último caso, concomitantemente aumento das catecolaminas urinárias para confirmação diagnóstica. Catecolaminas séricas e urinárias, ácido vanil mandélico, e ácido homovanílico podem ser obtidos para auxiliar no diagnóstico e monitorização da doença, pois seus níveis estão aumentados em mais de 90% pacientes com neuroblastoma. Ferritina e LDH também podem estar elevadas inicialmente e retornam ao normal com tratamento adequado (10). Tratamento: O tratamento atual de neuroblastoma é determinado por categorias de riscos (tabela 1) que dispõem sobre: estadiamento da doença (tabela 2), idade do paciente, aparência histológica do tumor, presença ou ausência de amplificação do oncogene MYCN e conteúdo quantitativo do DNA do tumor (index ou ploidia). Neonatos com pequenas massas adrenais detectadas por ultrassonografia pré-natal podem ser apenas observados, como alternativa segura à cirurgia, visto que muitos desses tumores regredem espontaneamente (11).

Pacientes de baixo risco têm como procedimento padrão a excisão cirúrgica (12), porém alguns pacientes podem ser observados sem realizar cirurgia e outros podem necessitar de quimioterapia adicional – a quimioterapia é reservada nestes pacientes quando o tumor não pode ser ressecado – na tentativa de regressão pré-operatória – ou manifesta sintomas agressivos de compressão de medula ou comprometimento respiratório ou intestinal (13). Opostamente, nos casos considerados de elevado risco, sobretudo nas crianças maiores de 1 ano com doença metastática ou doença localizada com amplificação do oncogene MYCN, o tratamento agressivo com esquemas de quimioterapia, radioterapia, autotransplante de células estaminais e imunoterapia pode não ser curador (14).

Prognósticos: a extensão do comprometimento metastático é o fator mais importante para determinar o prognóstico dos pacientes; enquanto metástases locais não alteram prognóstico, implantações metastáticas

distantes conferem um prognóstico drasticamente pior (15). Entre outros fatores, se destacam a presença de amplificação do oncogene MYCN, marcador de mau prognóstico, tendo significativa piora nos eventos adversos e sobrevida (16) e a idade no momento do diagnóstico, sendo os pacientes de menor idade os com melhor taxa de sobrevivência – com exceção aos neonatos, que comumente apresentam tumores de rápido crescimento (17).

CONCLUSÃO

Com o aumento do uso de ultrassonografia, e disseminação de outros exames de imagem, o diagnóstico de neuroblastoma infantil tem aumentado nos últimos anos. Entretanto, os protocolos de intervenção se mantêm praticamente os mesmos, sendo o tratamento cirúrgico a opção para o tratamento dessa doença. As publicações atuais relacionadas a este tumor têm criado novos sistemas de estadiamento para esta doença, adicionando informações acerca de novos fatores de risco, principalmente genéticos, como a ampliação do gene *N-MYC*.

TABELA 1. Grupos de Risco por Childrens Oncology Group.

Baixo Risco	Todas as crianças estágio 1. Qualquer criança estágio 2A ou 2B com menos de 1 ano. Qualquer criança estágio 2A ou 2B, com mais de 1 ano, cujo tumor não tem cópias extras do gene MYCN. Qualquer criança estágio 4S, com menos de 1 ano, cujo tumor tem histologia favorável, é hiperdiploide e não tem cópias extras do gene MYCN.
-------------	--

Risco intermediário	Qualquer criança estágio 3, com menos de 1 ano, cujo tumor não tem cópias extras do gene MYCN. Qualquer criança estágio 3, com mais de 1 ano, cujo tumor não tem cópias extras do gene MYCN e tem histologia favorável. Qualquer criança estágio 4, com menos de 1 ano, cujo tumor não tem cópias extras do gene MYCN. Qualquer criança estágio 4S, com menos de 1 ano, cujo tumor não tem cópias extras do gene MYCN e tem ploidia de DNA normal e/ou histologia desfavorável.
Risco Alto	Qualquer criança estágio 2A ou 2B, com mais de 1 ano, cujo tumor tem cópias extras do gene MYCN. Qualquer criança estágio 3, com menos de 1 ano, cujo tumor tem cópias extras do gene MYCN. Qualquer criança estágio 3, com mais de 1 ano, cujo tumor tem cópias extras do gene MYCN. Qualquer criança estágio 3, com mais de 18 meses, cujo tumor tem histologia desfavorável. Qualquer criança estágio 4, cujo tumor tem cópias extras do gene MYCN, independentemente da idade.

TABELA 2. Estadiamento por Sistema Internacional de Estadiamento.

Estádio	Definição
1	Tumor localizado com excisão macroscópica completa, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos ipsilaterais representativos negativos para tumor microscopicamente (linfonodos anexados e removidos com o tumor primário podem ser positivos).
2A	Tumor localizado com a excisão macroscópica incompleta; linfonodos ipsilaterais representativos não aderentes negativos para o tumor microscopicamente.

2B	Tumor localizado com ou sem excisão macroscópica completa, com linfonodos ipsilaterais representativos não aderentes positivos para o tumor. Linfonodos contralaterais aumentados devem ser negativos microscopicamente.
3	Tumor unilateral irressecável, infiltrante através da linha média, com ou sem envolvimento regional de linfonodo; ou tumor localizado com envolvimento de linfonodo regional contralateral; ou tumor de linha com extensão bilateral com infiltração (ressecável) ou envolvimento de linfonodo.
4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, ossos, medula óssea, fígado, pele e outros órgãos (exceto os definidos para classificação 4S).
4S	Tumor primário localizado (como definido para as classificações 1, 2A ou 2B), com disseminação limitada à pele, fígado e medula óssea (limita a infantes menores de 1 ano de idade).

REFERÊNCIAS

Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olshan AF. Sympathetic nervous system tumors. In: Ries, LaG, Smith, Ma, Gurney, JG, Linet, M, Tamra, T, Young, JL et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda: National Cancer Institute; 1999. p. 35.

Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. p. 886.

Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer: American Cancer Society; 1999. 86(2):364.

Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. In: Kleihues P, Cavenee WK, International Agency for Research on Cancer. World

Health Organization classification of tumours: Pathology and genetics of tumours of the nervous system. Lyon: IARC Press; 2000.

Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clin. Cancer Res.*; 2004. 10(1 Pt 1):4.

Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr. Clin. North Am.*; 2002. 49(6):1369.

Angstman KB, Miser JS, Franz WB. Neuroblastoma. *Am. Fam. Physician*; 1990. 41(1):238.

Funato M, Fujimura M, Shimada S, Takeuchi T, Kozuki K, Iida Y. Rapid changes of serum vasoactive intestinal peptide after removal of ganglioneuroblastoma with watery-diarrhea-hypokalemia-achlorhydria syndrome in a child. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*; 1982. 1(1):131.

Cowie F, Corbett R, Pinkerton CR. Lung involvement in neuroblastoma: incidence and characteristics. *Med. Pediatr. Oncol.*; 1997. 28(6):429.

Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J. Clin. Oncol.*; 1993. 11(8):1466.

Nuchtern, Jed G., et al. "A Prospective Study of Expectant Observation as Primary Therapy for Neuroblastoma in Young Infants: A Children's Oncology Group Study". *Annals of Surgery*, vol. 256, nº 4, outubro de 2012 (10), p. 573–80.

De Bernardi, B., et al. "Treatment of Localised Resectable Neuroblastoma. Results of the LNESG1 Study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group". *British Journal of Cancer*, vol. 99, nº 7, outubro de 2008, p. 1027–33.

Strother, Douglas R., et al. "Outcome after Surgery Alone or with Restricted Use of Chemotherapy for Patients with Low-Risk Neuroblastoma: Results of Children's Oncology Group Study P9641". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 30, nº 15, maio de 2012, p. 1842–48.

Laprie, Anne, et al. "High-Dose Chemotherapy Followed by Locoregional Irradiation Improves the Outcome of Patients with International Neuroblastoma Staging System Stage II and III Neuroblastoma with MYCN Amplification". *Cancer*, vol. 101, nº 5, setembro de 2004

Cohn, Susan L., et al. "The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 27, nº 2, janeiro de 2009, p. 289–97

Bagatell, Rochelle, et al. "Significance of MYCN Amplification in International Neuroblastoma Staging System Stage 1 and 2 Neuroblastoma: A Report from the International Neuroblastoma Risk Group Database". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 27, nº 3, janeiro de 2009, p. 365–70

London, W. B., et al. "Evidence for an Age Cutoff Greater than 365 Days for Neuroblastoma Risk Group Stratification in the Children's Oncology Group". *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, vol. 23, nº 27, setembro de 2005, p. 6459–65