



Ministério da Saúde
Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva
Coordenação de Ensino
Residência Médica em Transplante de Medula Óssea

AINÁ HENRIQUES MELGAÇO

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM NEUROBLASTOMA
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS
HEMATOPOIÉTICAS**

Rio de Janeiro
2021

AINÁ HENRIQUES MELGAÇO

**AVALIAÇÃO RETROSPECTIVA DE PACIENTES COM NEUROBLASTOMA
SUBMETIDOS A TRANSPLANTE AUTÓLOGO DE CÉLULAS
HEMATOPOIÉTICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Instituto Nacional de
Câncer José Alencar Gomes da Silva
como requisito parcial para a conclusão da
Residência Médica em Transplante de
medula óssea.

Orientadora: Prof. Dra. Simone Cunha
Maradei Pereira

Revisão final: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

Avaliação retrospectiva de pacientes com neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas / Ainá Henriques Melgaço - Rio de Janeiro, 2021.

Monografia Residência médica em Transplante de medula óssea – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, 2021.

Orientador: Simone Cunha Maradei Pereira;

1. Neuroblastoma. 2. Transplante autólogo. 3. Neoplasia maligna. Simone Cunha Maradei Pereira. II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. III. Avaliação retrospectiva de pacientes com neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas.

AINÁ HENRIQUES MELGAÇO

Avaliação retrospectiva de pacientes com neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão da Residência médica em transplante de medula óssea

Aprovado em: de de .

Banca examinadora:

Nome do Orientador

Nome do Avaliador

Nome do Avaliador

Rio de Janeiro

2021

*Dedico este trabalho à Alessandra, minha
filha, que mesmo com meses de vida já
me incentiva a seguir trilhando essa
caminhada, me fortalece nos longos
momentos que passo longe de casa, e,
mesmo assim, continua me recebendo
com sorriso esplendoroso no rosto
quando retorno.*

AGRADECIMENTOS

Gostaria de agradecer à Dra. Simone Maradei, minha grande apoiadora para realização deste trabalho, me ajudando a seguir firme nessa jornada, Dra. Arissa Ikeda, fonte de inspiração por todo seu conhecimento e calma, Dra. Maria Claudia Rodrigues, pelos seus ensinamentos diários, sempre com paciência para explicar e em prol do paciente, e agradeço a toda equipe do CEMO por todo aprendizado ao longo desse período.

Meu marido, peça fundamental, toda minha base, que permaneceu me apoiando e estimulando, não permitindo que perdesse a esperança. No final desta jornada que veio para enaltecer nossa família, fomos presenteados com Alessandra, nossa filha, com ela conheci o amor incondicional de uma mãe e, junto, percebi que tornei esse amor em empatia aos pacientes, doadores e seus parentes.

Agradeço minha mãe, com certeza sem ela e sem seu apoio, não teria chegado até esta etapa da minha formação. Agradeço a toda minha família por compreensão e paciência em todos os momentos, principalmente nas ausências.

Por fim, a todos os pacientes, sem eles não teria aprendido nada.

RESUMO

MELGAÇO, Ainá H. **Avaliação retrospectiva de pacientes com neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas.** Monografia. (Residência Médica em Transplante de medula óssea) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2021.

O neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais comum na infância, apresentando alta heterogeneidade clínica. Os pacientes estratificados como alto risco, realizam ciclos de quimioterapia e cirurgia na indução e possuem indicação de terapia de consolidação com altas doses de quimioterapia seguido de resgate celular com o transplante autólogo de células hematopoiéticas (TACH). Apesar de todo o desenvolvimento no tratamento dos pacientes, o neuroblastoma de alto risco ainda é um desafio por apresentar alta mortalidade. A partir deste estudo retrospectivo, com análise de dados clínicos e epidemiológicos coletados por consulta a prontuários médicos de pacientes com neuroblastoma submetidos a TACH no período de 2007 a 2017, no Instituto Nacional de Câncer (INCA), têm-se o objetivo de analisar a sobrevida global, a fim de melhorar o tratamento desses pacientes. Com esse estudo foi possível confirmar a alta mortalidade do neuroblastoma e que ainda há muito a ser estudado sobre essa patologia.

Palavras-chave: mortalidade; neuroblastoma; transplante de medula óssea, análise de sobrevida.

ABSTRACT

MELGAÇO, Ainá H. **Retrospective evaluation of patients with neuroblastoma undergoing autologous hematopoietic cell transplantation**. Monograph. (Medical Residency in Bone Marrow Transplant) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Rio de Janeiro, 2021.

O neuroblastoma is the most common extracranial solid tumor in childhood, with high clinical heterogeneity. Patients stratified as high risk, undergo cycles of chemotherapy and surgery during induction and have indication for consolidation therapy with high doses of chemotherapy followed by cell rescue with autologous hematopoietic cell transplantation (AHCT). Despite all the development in the treatment of patients, high-risk neuroblastoma is still a challenge, because of its high mortality. From this retrospective study, with analysis of clinical and epidemiological data collected by consulting medical records of patients with neuroblastoma who underwent AHCT, in the period from 2007 to 2017, at the Brazilian National Cancer Institute (INCA), we analyzed overall survival, in order to improve the treatment of these patients. With this study, it was possible to confirm the high mortality of neuroblastoma and that there is still much to learn about this pathology.

Keywords: bone marrow transplantation; mortality; neuroblastoma; survival analysis.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 — Classificação INRG	3
Quadro 2 — Dados dos pacientes	7
Quadro 3 — Dados relacionados ao transplante	8
Quadro 4 — Dados relacionados ao pós-transplante	9

LISTA DE ABREVIATURAS

ATRA	ácido trans-retinoico
CEMO	Centro de medula óssea
INCA	Instituto Nacional de Câncer
INRG	<i>International Neuroblastoma Risk Group</i>
INSS	<i>International Neuroblastoma Staging System</i>
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
TACH	Transplante autólogo de células hematopoiéticas

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS	4
3.	MÉTODOS.....	5
3.1.	<i>Critérios de inclusão</i>	5
3.2.	<i>Critérios de exclusão</i>	5
4.	RESULTADOS.....	6
5.	DISCUSSÃO.....	10
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	12
	REFERÊNCIAS	13
	Apêndices.....	15
	Anexos	16

1. INTRODUÇÃO

O neuroblastoma é o tumor extracraniano mais comum na infância contabilizando 8-10% dentre os cânceres pediátricos, sendo o mais comum diagnosticado no primeiro ano de vida. Sua prevalência é de 1 caso a cada 7.000 nascidos vivos e em torno de 800 casos novos por ano nos Estados Unidos, correspondendo a 10,4 por milhão de crianças menores de 15 anos. O tumor é discretamente mais comum em meninos que em meninas com uma relação entre sexos de 1.1/1 (PIZZO *et al.*, 2016).

No Brasil, um estudo em 12 cidades e o distrito federal, a incidência de neuroblastoma foi de 5,9 por milhão de habitantes com idade inferior a 15 anos (DE CAMARGO *et al.*, 2011). A massa tumoral pode se localizar em qualquer local ao longo da cadeia de gânglios simpáticos, como região paravertebral e mediastino posterior, mas principalmente na região medular da suprarrenal (PARK *et al.*, 2008). O neuroblastoma é um grande desafio na medicina por apresentar 15% de mortalidade dentre todos os cânceres pediátricos.

A etiologia do neuroblastoma ainda não é bem compreendida. Vários fatores de risco foram propostos, sendo objeto de estudo constante, devido ao seu início precoce. Diversos estudos têm investigado fatores associados ao desenvolvimento da doença na fase pré-natal, gestacional e concepção, incluindo a ocupação materna, o tabagismo, o consumo de álcool, uso de medicamentos durante a gravidez, prematuridade e aleitamento materno, porém com resultados inconclusivos, assim como fatores da dieta materna e suplementação vitamínica materna seriam sugestivos de proteção mas são necessários maiores estudos (HECK *et al.*, 2009).

Fatores prognósticos identificados até o momento, incluem idade do paciente no momento do diagnóstico, estágio do tumor e características biológicas como a presença ou ausência da amplificação do oncogene N-MYC (WHITTLE *et al.*, 2017).

Como a maioria dos cânceres, determinados pacientes com neuroblastoma possuem uma predisposição para desenvolver essa doença, que segue uma herança autossômico dominante com uma penetrância de cerca de 65% a 70%. História familiar é encontrada em 1-2% dos novos casos diagnosticados (KNUDSON; STRONG, 1972).

O neuroblastoma apresenta uma grande heterogeneidade clínica e sua classificação ainda é um desafio. Há pacientes menores de 18 meses, que apresentam massa que regride espontaneamente ou necessitam somente cirurgia, assim como há outros com doença extremamente agressiva, que requer terapia multimodal e têm alta mortalidade.

Os pacientes diagnosticados são estratificados por risco, sendo considerado, idade ao diagnóstico, estadiamento clínico-laboratorial segundo o *International Neuroblastoma Risk Group* (INRG), histologia do tumor, amplificação de N-MYC, diploidias e aberração 11q (COHN *et al.*, 2009) (quadro 1).

Os pacientes estratificados como alto risco, devem receber quimioterapia e cirurgia na indução e posterior consolidação com altas doses de quimioterapia mieloablativa, seguida de resgate celular com o transplante autólogo de células hematopoiéticas (TACH). A terapia pós-consolidação pode ser utilizada para tratar doença residual mínima com imunoterapia, radioterapia e ácido retinoico (PINTO *et al.*, 2015).

A partir da introdução do TACH para o neuroblastoma de alto risco foi evidenciada significativa melhora na sobrevida livre de doença e sobrevida global (MATTHAY *et al.*, 1999; MATTHAY *et al.*, 2009), o que justifica esse procedimento como parte do tratamento de consolidação para os pacientes de alto risco.

O regime de condicionamento anteriormente utilizado era baseado no uso de carboplastina, etoposídeo e melfalano, com ou sem irradiação corporal total. Em busca de melhorias na sobrevida livre de doença e sobrevida global dos pacientes, após o trial HR-NBL1/SIOPEN (LADENSTEIN *et al.*, 2011), foi evidenciada melhora na sobrevida em 5 anos, nos pacientes submetidos ao condicionamento com bussulfano e melfalano, em relação ao esquema usado anteriormente.

Atualmente, há estudos reportando benefícios na sobrevida livre de doença quando o paciente é submetido ao transplante autólogo com uso de ciclofosfamida e thiotepa seguido de carboplastina, etoposídeo e melfalano em doses reduzidas (PARK *et al.*, 2019).

Quadro 1 — Classificação INRG

INRG estágio	Idade (meses)	Categoria Histológica	Grau de diferenciação do tumor	MYC-N	Aberração 11q	Ploidia	Grupo de risco
L1/L2		GN maduro; GNB misto				A	Muito Baixo
L1		Qualquer um, exceto GN maduro ou GNB misto		NA		B	Muito baixo
				Amp		K	Alto
L2	< 18	Qualquer um, exceto GN maduro ou GNB misto		NA	Não	D	Baixo
					Sim	G	Intermediário
	> 18	GNB nodular ou neuroblastoma	Diferenciado	NA	Não	E	Baixo
			Pouco diferenciado ou indiferenciado	NA	Sim	H	Intermediário
				Amp	N	High	
M	<18			NA	Hiperdiploide	F	Baixo
	<12			NA	Diploide	I	Intermediário
	12 a <18			NA	Diploide	J	Intermediário
	<18			Amp		O	Alto
	<18					P	Alto
MS				NA	Não	C	Muito Baixo
					Sim	Q	Alto
				Amp		R	Alto

GN: ganglioneuroma; GNB: ganglioneuroblastoma; Amp: amplificado; NA: não amplificado; L1: tumor localizado sem envolvimento de estruturas vitais e confinado a um compartimento corporal; L2: tumor locorregional com presença de um ou mais fatores de risco por imagem; M: metástase à distância (exceto MS); MS: doença metastática em menores de 18 meses confinados em pele, fígado e/ou medula óssea.

2. OBJETIVOS

Esse estudo tem como objetivo avaliar a sobrevida global em pacientes diagnosticados com neuroblastoma de alto risco, que foram submetidos a altas doses de quimioterapia seguido de resgate celular, em um centro de transplante de medula óssea (CEMO) no Rio de Janeiro, compreendido no período de 2007 a 2017.

3. MÉTODOS

Foi realizado um estudo retrospectivo, onde pacientes foram selecionados a partir do registro de transplantes realizado pelo CEMO. Com base em dados preliminares de estatística de produção da unidade no período pretendido, foram selecionados 24 pacientes.

A coleta de dados foi feita através de revisão de prontuários com preenchimento de formulário (Apêndice I). As variáveis analisadas foram: idade; sexo; data do diagnóstico; tratamento inicial; estadiamento inicial; amplificação de N-MYC; quantidade de recaídas anteriores ao TACH; tipo de recaída (local, metastática ou ambas); submetido à irradiação; submetido à cintilografia com Metaiodobenzilguanidina (MIBG); status pré-TACH (remissão parcial ou remissão completa); regime de condicionamento; fonte de célula; data do TACH; data da pega de plaquetas; data da pega de neutrófilos; uso de ácido trans-retinoico (ATRA); data do início do ácido retinoico; status da doença pré- e pós-TACH; data do óbito; causa do óbito e tempo do TACH até o óbito.

A pega de neutrófilos da medula foi definida como o terceiro dia consecutivo com neutrófilos maior que $500/\text{mm}^3$. A pega de plaqueta foi definida com 10 dias consecutivos sem necessidade de transfusão de plaquetas.

Foi realizada uma análise descritiva das características dos pacientes. Todos os dados obtidos a partir dos prontuários foram organizados, colocados em uma base de dados, analisados com auxílio do programa Microsoft Excel® e apresentados em número e percentual. Os procedimentos estatísticos utilizados foram as medidas descritivas: média e mediana.

3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Pacientes com diagnóstico de neuroblastoma de alto risco submetidos ao transplante de células hematopoiéticas autólogo no INCA, no período de 1/1/2007 a 31/12/2017.

3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo, os pacientes que faleceram 3 dias após a infusão da medula óssea, devido à dificuldade de identificar a causa do óbito.

4. RESULTADOS

Do total de 24 pacientes selecionados inicialmente, três foram excluídos, sendo dois prontuários de pacientes inelegíveis por não apresentarem o diagnóstico de neuroblastoma e um prontuário não encontrado.

Dentre os 21 pacientes, a grande maioria se encontrava dentro da faixa etária de 1-4 anos (66,7%).

Foi observada discreta prevalência no sexo masculino (57%), com relação de 1,3:1 (M/F).

O protocolo de tratamento mais utilizado foi o NEURO IX, por 19 pacientes (90%).

No estadiamento conforme o INRG, 19 (90%) foram classificados como alto risco e, no estadiamento INSS (ANEXO A), 17 pacientes foram classificadas como estágio 4 (81%).

O oncogene N-MYC foi encontrado em 5 pacientes (23,8%), entretanto, 13 pacientes não foram testados (61,9%).

Do total de pacientes, quatorze (66,7%) pacientes apresentaram uma recaída antes do TACH, 6 (28,6%) pacientes tiveram duas recaídas e um paciente teve mais de duas recaídas antes de ser submetido ao TACH.

Quanto à localização da recaída, em 14 (66,7%) pacientes foi detectada somente massa no local do diagnóstico, 3 (14,3%) pacientes tiveram metástase à distância e em 4 pacientes (19%) foram visualizados disseminação no local associada com metástase.

Nenhum dos pacientes foi submetido a radioterapia antes do transplante.

A cintilografia com MIBG, foi realizada em oito (38,1%) pacientes e três (14,3%) dos pacientes foram submetidos ao uso terapêutico do MIBG.

Em relação ao status de doença antes do transplante, 7 (33,3%) pacientes estavam em remissão completa da doença de base e 14 (66,7%) pacientes estavam em remissão parcial. Os dados dos pacientes estão representados no quadro 2.

Já em relação ao transplante, o condicionamento mais utilizado foi o CEM (carboplastina/etoposídeo/melfalano), em 20 (95,2%) pacientes, e somente um paciente recebeu BuMel (bussulfano/melfalano).

Quadro 2 — Dados dos pacientes

	n (21)	%
Sexo		
Feminino	9	42,9
Masculino	12	57,1
Idade		
0-1 ano	1	4,8
1-4 anos	14	66,7
5-9 anos	4	19
>9 anos	2	9,5
Protocolo		
Neuro IX	19	90,5
Outros	2	9,5
INRG		
Alto	19	90,5
Intermediário	2	9,5
Estadiamento		
4	17	81
3	4	19
N-MYC		
Amplificado	5	23,8
Não amplificado	3	14,3
Não avaliado	13	61,9
Recaídas antes do TACH		
1	14	66,7
2	6	28,6
>2	1	4,8
Irradiação pré transplante de medula óssea		
Sim	0	0
Não	21	100
Localização da recaída		
Local	14	66,7
Metastática	3	14,3
Ambos	4	19
MIBG pré TACH		
Sim	8	38,1
Não	10	47,6
Terapêutico	3	14,3
Status pré TACH		
RC	7	33,3
RP	14	66,7

A fonte das células hematopoiéticas em cinco (23,8%) pacientes foi a medula óssea, em quatorze (66,7%) pacientes foi utilizado sangue periférico e dois (9,5%) dos pacientes receberam ambas as fontes de células.

O uso do retinoide após o transplante foi aplicado em vinte (95,2%) pacientes e somente um (4,8%) paciente não utilizou.

Dos vinte e um pacientes avaliados, quinze (71,4%) evoluíram com progressão de doença, indo a óbito. Até o momento da avaliação dos prontuários seis pacientes estavam vivos. Os dados relacionados aos transplantes estão demonstrados no quadro 3.

Quadro 3 — Dados relacionados ao transplante

	n (21)	%
Condicionamento		
CEM	20	95,2
BuMel	1	4,8
Fonte de células		
Medula óssea	5	23,8
Sangue periférico	14	66,7
Ambos	2	9,5
Uso de ATRA		
Sim	20	95,2
Não	1	4,8
Óbito		
Sim	15	71,4
Não	6	28,6

Dos pacientes avaliados, a pega de plaqueta ocorreu no entre o D+15 e D+73, sendo a mediana D+25. Já a pega de neutrófilos foi vista entre o D+11 e D+43 com mediana no D+13. A sobrevida média após o TCTH foi 757,6 dias. O quadro 4 apresenta os dados relacionados ao pós- transplante.

Quadro 4 — Dados relacionados ao pós- transplante

Dias (D+)	
Pega de plaquetas	
mínimo	15
máximo	73
mediana	25,5
Pega de neutrófilo	
mínimo	11
máximo	43
mediana	13
Sobrevida média pós TCTH	
média	757,6
mediana	711

5. DISCUSSÃO

O neuroblastoma de alto risco é definido como um tumor que pode apresentar amplificação do oncogene N-MYC. Ocorre em crianças de qualquer idade, com doença localizada irresssecável, histologia desfavorável ou doença metastática em crianças com mais de 18 meses, no momento do diagnóstico.

Múltiplos fatores genéticos e biológicos contribuem para o risco de falha do tratamento e adaptar a terapia para refletir esses fatores é um desafio contínuo (MORGENSTERN *et al.*, 2019; LIANG *et al.*, 2020). Apesar da terapia multimodal agressiva, as taxas de sobrevivência atuais permanecem inaceitavelmente baixas (aproximadamente 50%) (COUGHLAN *et al.*, 2017; FISCHER *et al.*, 2017), e os melhores resultados têm um custo de toxicidade precoce e tardia significativa.

Há a necessidade de padronizar um novo grupo de paciente, o de ultra alto risco, para os pacientes com doenças refratárias/recaídas, com o intuito de lhes oferecer terapias alternativas, mas isso permanece um desafio. Para esse grupo, a identificação de novos agentes para tratamentos direcionados a vias biologicamente relevantes e de novas terapias que aproveitam o sistema imunológico inato, poderão fornecer novas oportunidades e melhores resultados (MORGENSTERN *et al.*, 2019).

Como confirmado nos resultados desse estudo, a mortalidade dos pacientes com neuroblastoma alto risco submetidos ao TACH, apesar de melhor quando comparada ao tratamento com doses convencionais de quimioterapia, ainda encontramos uma baixa taxa de sobrevivência.

Os resultados de sobrevida foram melhores alcançados usando uma abordagem multimodal agressiva que inclui quimioterapia, ressecção cirúrgica, TACH, radioterapia, uso do ácido trans-retinoico e imunoterapia. Antes de instituir essa abordagem, a probabilidade de sobrevivência a longo prazo para crianças com doença de alto risco era inferior a 15% (PINTO *et al.*, 2015; MATTHAY *et al.*, 1999). Os dados de estudos randomizados demonstraram, consistentemente, uma melhora na sobrevida livre de progressão em pacientes que receberam quimioterapia mieloablativa com o resgate de células-tronco (MATTHAY *et al.*, 1999; BERTHOLD *et al.*, 2005) e alguns desses estudos demonstraram uma melhora na sobrevida global em certos grupos de pacientes (BERTHOLD *et al.*, 2005; PRITCHARD *et al.*, 2005).

Nos pacientes com doença de alto risco, o transplante duplo autólogo de células-tronco hematopoiéticas (ou em tandem) para consolidação tem sido associado a melhores resultados em relação a transplantes únicos.

Em um estudo multicêntrico COG (ANBL0532), foram avaliados 355 pacientes com neuroblastoma de alto risco, que foram aleatoriamente designados em dois grupos após a terapia de indução, sendo um grupo submetido a transplante único com condicionamento usando carboplatina, etoposídeo e melfalano (CEM) e outro grupo recebeu transplante em tandem, sendo o primeiro condicionamento com thiotepa e ciclofosfamida, seguido por um novo transplante com condicionamento modificado CEM (PARK *et al.*, 2019). Após um acompanhamento médio de aproximadamente cinco anos e meio, enquanto o grupo de transplante em tandem experimentou uma melhora na sobrevida livre de progressão de três anos, em comparação com aqueles que receberam transplantes únicos (61 versus 48 %), a diferença na sobrevida global em três anos não atingiu significância estatística (74% contra 69%). Para o subconjunto de pacientes que receberam imunoterapia, os transplantes em tandem foram associados a melhorias em EFS (73% versus 55%) e sobrevida global (84% versus 74%). As taxas cumulativas de toxicidade grave da mucosa, infecciosa ou hepática e mortalidade relacionada ao regime foram semelhantes entre os grupos. Além disso, conforme a intensidade da dose do tratamento aumenta, a necessidade de monitorar os efeitos tardios, incluindo cânceres secundários, torna-se ainda mais importante.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme confirmado nesse estudo, o neuroblastoma ainda precisa ser alvo de estudos para melhorar o tratamento oferecido com redução de toxicidade. Assim, talvez o futuro seja promissor para avanços consideráveis no seu tratamento. As aberrações genéticas e proteômicas críticas, que causam diretamente o neuroblastoma ou influenciam sua resposta à terapia padrão, estão sendo rapidamente identificadas, fornecendo os principais alvos moleculares para o desenvolvimento futuro de drogas e estratégias de tratamento individualizadas.

Uma ampla gama de novas terapias está atualmente passando por avaliação clínica e pré-clínica e as extensas colaborações nacionais e internacionais, atualmente focadas no estudo desta doença, irão fornecer oportunidades para testar essas novas abordagens em ensaios clínicos cuidadosamente controlados, que devem resultar em regimes terapêuticos mais eficazes. A estratificação dos pacientes com base em critérios clínicos e biológicos estabelecidos servirá para garantir que os pacientes recebam a terapêutica apropriada.

REFERÊNCIAS

- BERTHOLD, F. *et al.* Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. **The Lancet Oncology**, v. 6, n. 9, p. 649–658, 2005.
- COHN, S. L. *et al.* The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 2, p. 289–297, 2009.
- COUGHLAN, D. *et al.* Treatment and survival of childhood neuroblastoma: Evidence from a population-based study in the United States. **Pediatric Hematology and Oncology**, v. 34, n. 5, p. 320–330, 2017.
- DE CAMARGO, B. *et al.* Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. **BMC Cancer**, v. 11, n. 1, p. 160, 2011.
- FISCHER, J. *et al.* Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. **BMC Cancer**, v. 17, n. 1, p. 520, 2017.
- HECK, J. E. *et al.* The epidemiology of neuroblastoma: a review. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 23, n. 2, p. 125–143, 2009.
- KNUDSON, A. G.; STRONG, L. C. Mutation and cancer: neuroblastoma and pheochromocytoma. **American Journal of Human Genetics**, v. 24, n. 5, p. 514–532, 1972.
- LADENSTEIN, R. L. *et al.* Busulphan-melphalan as a myeloablative therapy (MAT) for high-risk neuroblastoma: Results from the HR-NBL1/SIOPEN trial. **Journal of Clinical Oncology**, v. 29, n. 18_suppl, p. 2–2, 2011.
- LIANG, W. H. *et al.* Tailoring Therapy for Children with Neuroblastoma on the Basis of Risk Group Classification: Past, Present, and Future. **JCO Clinical Cancer Informatics**, n. 4, p. 895–905, 2020.
- MATTHAY, K. K. *et al.* Treatment of High-Risk Neuroblastoma with Intensive Chemotherapy, Radiotherapy, Autologous Bone Marrow Transplantation, and 13- cis-Retinoic Acid. **New England Journal of Medicine**, v. 341, n. 16, p. 1165–1173, 1999.

MATTHAY, K. K. *et al.* Long-Term Results for Children With High-Risk Neuroblastoma Treated on a Randomized Trial of Myeloablative Therapy Followed by 13- cis -Retinoic Acid: A Children's Oncology Group Study. **Journal of Clinical Oncology**, v. 27, n. 7, p. 1007–1013, 2009.

MORGENSTERN, D. A. *et al.* The challenge of defining “ultra-high-risk” neuroblastoma. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 66, n. 4, p. e27556, 2019.

PARK, J. R. *et al.* Effect of Tandem Autologous Stem Cell Transplant vs Single Transplant on Event-Free Survival in Patients With High-Risk Neuroblastoma: A Randomized Clinical Trial. **JAMA**, v. 322, n. 8, p. 746, 2019.

PARK, J. R.; EGGERT, A.; CARON, H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. **Pediatric Clinics of North America**, v. 55, n. 1, p. 97–120, 2008.

PINTO, N. R. *et al.* Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. **Journal of Clinical Oncology**, v. 33, n. 27, p. 3008–3017, 2015.

PIZZO, P. A. *et al.* (EDS.). **Principles and practice of pediatric oncology**. Seventh edition ed. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2016.

PRITCHARD, J. *et al.* High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: Results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. **Pediatric Blood & Cancer**, v. 44, n. 4, p. 348–357, 2005.

WHITTLE, S. B. *et al.* Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. **Expert Review of Anticancer Therapy**, v. 17, n. 4, p. 369–386, 2017.

APÊNDICE A — Formulário de estudo

Formulário de estudo			
Idade		Data de nascimento	___/___/___
Sexo	(1) Masculino	(2) Feminino	
Data de diagnóstico	___/___/___		
Tratamento inicial	_____		
INRG	(1) alto	(2) muito alto	
INSS	(1) 4	(2) 3	
Amplificação N-MYC	(1) amplificado	(2) não amplificado	(3) não avaliado
Quantidade de recaídas anteriores ao TACH	(1) 1	(2) 2	(3) >2
Submetido a irradiação antes do TACH	(1) Sim	(2) Não	
Tipo de recaída	(1) local	(2) metastática	(3) ambos
Submetido a MIBG antes do TACH	(1) Sim	(2) Não	(3) terapêutico
Status pré TACH	(1) RC	(2) RP	
Regime de condicionamento	(1) CEM	(2) BuMel	
Fonte de célula	(1) medula óssea	(2) sangue periférico	(3) ambos
Data do transplante de medula óssea	___/___/___		
Data da pega de plaqueta	___/___/___	D+ ___	
Data da pega de neutrófilos	___/___/___	D+ ___	
Óbito precoce	(1) Sim	(2) Não	
Uso de ácido retinoico	(1) Sim	(2) Não	
Data do início do ATRA	___/___/___		
Óbito	(1) Sim	(2) Não	Data
Causa do óbito			
Status atual			

ANEXO A — CLASSIFICAÇÃO INSS

Stage	Description
L1	Localized tumor not involving vital structures as defined by the list of image-defined risk factors and confined to one body compartment
L2	Locoregional tumor with presence of one or more image-defined risk factors
M	Distant metastatic disease (except stage MS)
MS	Metastatic disease in children younger than 18 months with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow

NOTE. See text for detailed criteria. Patients with multifocal primary tumors should be staged according to the greatest extent of disease as defined in the table.

MONCLAIR, T. *et al.* The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. **J Clin Oncol**, v. 27. n. 2, p. 298-303, 2009.