



Secretaria
de Saúde



Relatório Final de Iniciação Científica
referente ao Edital: 1º/2020

Aspectos clínico-epidemiológicos e avaliação da sobrevida de crianças com neuroblastoma acima de 18 meses – experiência de 9 anos de uma instituição brasileira.

Nome do aluno: Samara Nidale Karaja

Nome do orientador: Flávia Delgado Martins

Área do conhecimento do projeto: Oncopediatra

Brasília

Março, 2022



Sumário

1. Resumo	3
2. Introdução	3
3. Objetivos	5
4. Metodologia	6
5. Resultados e Discussão dos Resultados	10
6. Conclusões	21
7. Referências	22

1 Resumo

Introdução: Neuroblastoma é o tumor extracraniano sólido com maior prevalência em crianças. Diante do espectro amplo de apresentação da doença e do prognóstico, entende-se que o estadiamento correto e a estratificação de risco são de extrema importância para o estabelecimento de terapia. **Metodologia:** Estudo observacional, analítico, longitudinal e retrospectivo. Foram coletados dados dos pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre 01/2011 e 02/2021 com mais de 18 meses de vida ao diagnóstico. O principal objetivo foi descrever características epidemiológicas e clínicas dessa amostra. **Resultados:** 30 pacientes recrutados, sendo 20 com idade entre 18 e 69 meses. A localização mais frequente foi a abdominal e a maioria dos pacientes foram avaliados para fatores prognósticos. **Conclusão:** A coorte analisada apresenta características semelhantes às descritas na literatura, tanto no que tange às características clínico epidemiológicas, a resposta à terapia e à Sobrevida Global (SG) e Sobrevida Livre de Eventos (SLE) para pacientes com mesmos fatores prognósticos (> 60 meses, presença de metástases à distância). O TMO no primeiro tratamento demonstrou aumentar a SLE. Os pacientes com idade mais avançada ao diagnóstico, maiores que 60 meses, parecem apresentar doença de curso indolente, porém pouco quimiossensível.

Palavras-chave: neuroblastoma, prognóstico, sobrevida.

2 Introdução

O neuroblastoma é um câncer do sistema nervoso simpático constituído por uma variedade de tumores e apresentações clínicas (FETAHU e MANDL, 2021). É o tumor extracraniano sólido com maior prevalência em crianças e o segundo congênito mais comum, sendo raro em indivíduos acima de 5 anos de idade (PARK e EGGERT, 2010). Em 2011, um estudo que englobou 12 cidades e o Distrito Federal, reuniu dados populacionais que indicaram a incidência de neuroblastoma de 5,9 por milhão de habitantes com idade inferior a 15 anos (CAMARGO, 2011). Em relação ao sexo, existe leve predominância em indivíduos do sexo masculino (MATTHAY et al., 2016).

A origem dessa malignidade está nos gânglios neuronais do sistema nervoso simpático. Por volta da quinta semana de desenvolvimento embrionário, células da crista neural migram ao longo da coluna vertebral e, de acordo com a sua localidade, diferenciam-se na região torácica, em neurônios da cadeia simpática, e na região lombar, em células da medula adrenal. No neuroblastoma, células da crista neural na cadeia simpática ou na medula adrenal não se

diferenciam adequadamente, resultando em um tumor. A diferenciação inadequada não é completamente explicada, mas existem diversas alterações relacionadas ao câncer, como a amplificação no oncogene MYC e a mutação em genes supressores de tumor (PHOX2B e outros nos cromossomos 1 e 11) (NEW LOUIS e SHOHET, 2014; TSUBOTA e KADOMATSU, 2018).

A grande variedade clínica desse tumor decorre dos diversos fatores que o influenciam, como a idade do paciente, a localização tumoral, o tipo histológico, presença de metástase e síndromes paraneoplásicas (PARK e EGGERT, 2010; ORA e EGGERT, 2011). Caso o tumor esteja alojado no abdome, o tumor pode não apresentar sintomas ou causar dor e distensão abdominal. Uma vez que esses podem ser sinais de outros acometimentos, o diagnóstico torna-se difícil. Já a Síndrome de Horner, manifestada a partir do acometimento cervical pela lesão primária ou por metástases, apresenta sinais mais sugestivos: ptose, enoftalmia e anidrose (MATTHAY, 2016). Os localizados na região torácica podem produzir sintomas como tosse e dispneia menos comumente, e a extensão direta do tumor para o canal espinhal, pode causar compressão medular e consequentemente levar a déficits neurológicos (DEYL et al., 2008).

Altos níveis do ácido vanilmandélico (VMA), homovanílico (HMA) e dopamina (DA), metabólitos das catecolaminas, são encontrados em mais de 90% dos pacientes (STRENGER et al., 2007)

A confirmação de um tumor neuroblástico é definida, principalmente, pelo anatomopatológico, que pode revelar os diferentes tipos: neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma (DEYL et al., 2008). O oncogene MYCN amplificado é observado em 20% dos neuroblastomas e identifica um subtipo extremamente agressivo, levando a um prognóstico desfavorável (WESTERMANN et al., 2008).

Metástases estão presentes em 70% dos pacientes na ocasião do diagnóstico, comumente evidenciadas em ossos e medula óssea, mas podendo acometer outras partes do corpo, como sistema nervoso central, partes moles, fígado, pele e linfonodos à distância. Os sintomas dessa disseminação são febre, perda de peso, dor óssea e equimose periorbital (MATTHAY et al., 2016; DEYL et al., 2008).

O estadiamento era feito de acordo com o INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) a partir da localização ou disseminação do tumor, excisão cirúrgica ou não completa, com ou não doença microscópica residual, envolvimento ou não de linfonodos, acometimento de outros órgãos (SOKOL, 2009). Atualmente, esse sistema foi incorporado à estratificação de risco mais ampla, denominada *International Neuroblastoma Risk Group Pretreatment Classification Schema* (PINTO et al., 2015), que leva em consideração o INRGS (*International Neuroblastoma Risk Group Staging System*): quando o tumor é localizado e não envolve estruturas vitais conforme definido pela lista de IDRFS (*Image Defined Risk Factors*) e confinado a um compartimento do

corpo é classificado como L1; quando o tumor é localizado com presença de um ou mais IDRF's é classificado como L2; quando há metástases à distância como M, excluindo-se aqueles classificados como MS, em que crianças menores de 18 meses apresentam metástases confinadas à pele, fígado e/ ou medula óssea. O tumor primário pode ser estágio 1, 2 ou 3 do INSS (*International Neuroblastoma Staging System*) (PDQ® Pediatric Treatment Editorial Board, 2022).

Pacientes classificados como risco muito baixo, podem ser somente observados ou submetidos a cirurgia de ressecção e/ ou quimioterapia (CHUNG e BOTERBERG, 2021). Na classificação intermediária, a criança será submetida de 2 a 8 ciclos de quimioterapia, podendo também ser submetida à ressecção de acordo com os exames de imagem. Uma vez identificado como risco alto, o tratamento torna-se multifatorial: imunoterapia, quimioterapia e cirurgia.

Em geral, quanto menor a idade ao diagnóstico, melhor é a chance de sobrevida (com exceção dos recém-nascidos). O mau prognóstico é observado em crianças com mais de 18 meses, possuindo 50% menos chance de sobreviver e apresentando maior chance de metástase para ossos e medula óssea (MATTHAY, 2004). Para crianças entre 18 meses e 5 anos de idade, a sobrevida global está entre 40-50% e a sobrevida livre de eventos é de 39%. A partir dos cinco anos, a sobrevida global é de 49%, a despeito de marcadores de pior prognóstico, tais como a amplificação do gene NMYC (SHOHET, 2021).

Devido à menor incidência em pacientes maiores de 18 meses, à diversidade com que essa patologia se apresenta, ao prognóstico variado relacionado ao diagnóstico em idades menos precoce e a importância do estadiamento e estratificação correta do risco para determinação do melhor tratamento, este estudo se propôs a analisar o perfil clínico-epidemiológico dos pacientes com mais de 18 meses de vida atendidos em um centro de referência em tratamento oncológico pediátrico no Distrito Federal.

3 Objetivos

3.1. Objetivo geral: Descrever características epidemiológicas e clínicas de portadores de neuroblastoma acima de 18 meses, admitidas pelo Hospital da Criança José de Alencar (HCB) no período de 2011 a 2021.

3.2. Objetivos específicos:

3.2.1. Analisar a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) para todos os pacientes e segundo os critérios: idade (menor ou maior que 60 meses), resposta à indução (total

ou parcial), TMO no 1º tratamento (sim ou não); VMA ao diagnóstico ($>$ ou $<$ 5); presença de amplificação do gene NMYC (sim ou não) e local primário (adrenal ou paravertebral);

3.2.2. Analisar a sobrevida global (SG) e sobrevida livre de eventos (SLE) para todos os pacientes com NMYC não amplificado (excluindo-se aqueles não avaliados e com resultado positivo para amplificação) e segundo os critérios: idade (menor ou maior que 60 meses), resposta à indução (total ou parcial), TMO no 1º tratamento (sim ou não); VMA ao diagnóstico ($>$ ou $<$ 5); presença de amplificação do gene NMYC (sim ou não) e local primário (adrenal ou paravertebral);

3.2.3. Para aqueles pacientes submetidos a TMO no primeiro tratamento, avaliar a SG e SLE relacionada à resposta à indução (total ou parcial);

3.2.4. Para aqueles pacientes com resposta parcial à indução, avaliar a SG e SLE relacionada à idade ao diagnóstico (menor ou maior que 60 meses);

3.2.5. Analisar se houve associação entre o local primário (adrenal ou paravertebral) e a idade (menor ou maior que 60 meses);

4 Metodologia

1.1 Materiais e Métodos

Trata-se de estudo observacional e analítico, com delineamento longitudinal retrospectivo. Foram coletados dados de todos os pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre 01/2011 e 02/2021 com mais de 18 meses de vida ao diagnóstico. Houve isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios de inclusão foram crianças acima de 18 meses de vida, com diagnóstico histopatológico de neuroblastoma e que receberam tratamento no HCB. Foram excluídos do estudo aqueles pacientes com prontuários inacessíveis ou com dados incompletos.

Todos os prontuários foram analisados para o preenchimento do questionário confeccionado a partir da plataforma GoogleForms. As variáveis avaliadas foram divididas em cinco grupos: (1) identificação – data de nascimento; (2) epidemiologia – idade, sexo, e procedência; (3) clínica primária – data do primeiro sintoma, data do anatopatológico, amplificação MYCN, VMA ao diagnóstico, local do tumor primário, local da metástase, INSS, INRG, data do início do tratamento, tratamento ao qual o paciente foi submetido, resposta à indução (CCG3891) e VMA após indução; (4) clínica após recaída – data da recaída, VMA após recaída

tratamento na primeira recaída; (5) status do paciente e data do último seguimento ou de óbito. Os tratamentos interrogados são os disponíveis na instituição: radioterapia, MIBG terapêutico, quimioterapia e imunoterapia, ressecção cirúrgica e transplante de medula óssea.

As análises estatísticas dos dados foram realizadas no programa IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 23, 2015. O estudo foi dividido na análise descritiva, de sobrevivência e de associação.

Quadro 1 – INSS: Sistema Internacional de Estadiamento de Neuroblastoma (PARK et al., 2010.)

Estádio	Definição
1	Tumor localizado, completamente ressecado com ou sem doença residual microscópica; representativos linfonodos ipsilaterais negativos (nódulos aderidos e removidos com o tumor podem ser positivos).
2A	Tumor localizado com ressecção incompleta; representativos linfonodos ipsilaterais não aderidos negativos para o tumor microscopicamente
2B	Tumor localizado com ou sem ressecção completa com linfonodos ipsilaterais não aderidos positivos para o tumor; linfonodos aumentados contralaterais devem ser negativos microscopicamente.
3	Tumor unilateral irressecável, estendendo-se pela linha média, com ou sem envolvimento linfonodal regional, tumor unilateral com envolvimento de linfonodos regionais contralaterais, ou tumor de linha média com extensão bilateral por meio de infiltração (irressecável) ou de envolvimento linfonodal.
4	Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos a distância, osso, medula óssea, fígado, pele, ou outros órgãos (exceto como definido no estádio 4S).
4S	Tumor primário localizado (como definido para os estádios 1, 2A ou 2B) com disseminação limitada à pele, ao fígado ou à medula óssea (limitado a crianças menores de 1 ano de idade).

Quadro 2 – IRDF: Fatores de Risco Definidos por Imagem em Tumores Neuroblásticos (MONCLAIR et al., 2009)

Local	Descrição
Pescoço	Tumor envolvendo artéria carótida e/ou vertebral e/ou veia jugular interna Tumor que se estende até a base do crânio Tumor comprimindo a traqueia
Junção cervico-torácica	Tumor envolvendo raízes do plexo braquial Tumor envolvendo vasos subclávios e/ou artéria vertebral e/ou carótida Tumor comprimindo a traqueia
Tórax	Tumor envolvendo a aorta e/ou ramos principais Tumor comprimindo a traqueia e/ou brônquios principais Tumor do mediastino inferior, infiltrando a junção costovertebral entre T9 e T12
Tóraco-abdominal	Tumor envolvendo a aorta e/ou veia cava
Abdômen/pelve	Tumor infiltrando a porta hepatis e/ou o ligamento hepatoduodenal Tumor envolvendo ramos da artéria mesentérica superior na raiz mesentérica Tumor envolvendo a origem do eixo celíaco e/ou do artéria mesentérica Tumor invadindo um ou ambos os pedículos renais Tumor envolvendo a aorta e/ou veia cava Tumor envolvendo os vasos ilíacos Tumor pélvico cruzando a incisura ciática
Extensão do tumor intraespinal, qualquer que seja a localização, desde que:	Mais de um terço do canal medular no plano axial é invadido e/ou os espaços leptomeníngeos perimedulares não são visíveis e/ou o sinal da medula espinal é anormal
Infiltração de órgãos/estruturas adjacentes	Pericárdio, diafragma, rim, fígado, bloqueio duodeno-pancreático e mesentério
Condições a serem registradas, mas não consideradas IDRFs	Tumores primários multifocais Derrame pleural, com ou sem células malignas Ascite, com ou sem células malignas

Quadro 3 – INGSS: Sistema Internacional de Estadiamento do Grupo de Risco do Neuroblastoma (MONCLAIR et al., 2009)

Estágio	Descrição
L1	Tumor localizado que não envolve estruturas vitais conforme definido por a lista de fatores de risco definidos por imagem e confinados a um compartimento do corpo

L2	Tumor locorregional com presença de um ou mais fatores de risco definidos por imagem
M	Doença metastática à distância (exceto estágio MS)
MS	Doença metastática em crianças menores de 18 meses com metástases confinadas à pele, fígado e/ou osso medula
Nota	Pacientes com primário tumores multifocais devem ser estadiados de acordo com a maior extensão da doença, definido na tabela

Quadro 4 – Esquema Internacional de Classificação de Pré-tratamento do Grupo de Risco de Neuroblastoma (PINTO et al., 2015)

INR G	Idade (meses)	Categoria histológica	Grau da diferenciação tumoral	MYC N	Aberração 11q	Ploidia	Risco
L1/L 2		GN em maturação GNB misturado					A (muito baixo)
L1		Qualquer, exceto GN em maturação ou GNB misturado		NA A			B (muito baixo) K (alto)
L2	<18	Qualquer, exceto GN em maturação ou GNB misturado		NA	Não Sim		D (baixo) G (intermediário)
			Diferenciado	NA	Não		E (baixo)
	≥ 18	GNB nodular			Sim		H (intermediário)
			Pouco diferenciado ou indiferenciado	NA A			H (intermediário) N (alto)

M	<18	NA	Hiperploídia	F (baixo)
	<12	NA	Diploidia	I (intermediário)
	12 até < 18	NA	Diploidia	J (intermediário)
	<18	A		O (alto)
	≥ 18			P (alto)
MS	< 18	NA	Não	C (muito baixo)
			Sim	Q (alto)
		A		R (alto)

Abreviaturas: GN, ganglioneuroma; GNB, ganglioneuroblastoma; INRG, Grupo Internacional de Risco de Neuroblastoma; NA, não amplificado; A, amplificado.

5 Resultados e discussão dos resultados

Conforme dados fornecidos pelo Registro de Câncer do Hospital da Criança de Brasília José Alencar, 72 pacientes com diagnóstico histopatológico de tumores neuroblásticos foram admitidos entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Após análise, foram excluídos 42 pacientes da amostra (pacientes menores de 18 meses, histologia ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma). Foram incluídos na análise prontuários eletrônicos de 30 pacientes.

As variáveis qualitativas de sócio demográficas e clínicas foram apresentadas por meio da frequência (n) e porcentagem (%) na tabela 1. As variáveis quantitativas foram apresentadas por meio das medidas descritivas média, mediana, desvio padrão, mínimo, máximo e amplitude interquartil (tabela 2).

Tabela 1. Análise descritiva das variáveis qualitativas sócio demográficas e clínicas de pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021.

	n	%
Idade	18 a 59 meses	20 66,67
	> 60 meses	10 33,33
Sexo	Masculino	16 53,33
	Feminino	14 46,67
Procedência	Distrito Federal	1 60,00
	Goiás	8 23,33
	Minas Gerais	7 13,33
	Santa Catarina	4 3,33
MYC	Não amplificado	1 94,12
	Amplificado	6 5,88
	Não se aplica	1 3
VMA ao diagnóstico	< 5	5 23,81
	> 5	1 76,19
	Não se aplica	6 9
Local primário	Adrenal	1 50,00
	Paravertebral	5 46,67
	Multifocal: Adrenal, Paravertebral	4 3,33
Metástase Osso	Não	1 43,33
	Sim	3 56,67
Metástase MO	Não	1 30,00
	Sim	2 70,00
Metástase SNC	Não	2 80,00
	Sim	4 20,00

Metástase Linfonodal	Não	1 8	60,00
	Sim	1 2	40,00
Metástase outros órgãos	Não	2 1	70,00
	Sim	9	30,00
INSS	1	1	3,45
	2B	1	3,45
	4	2 7	93,10
	Não se aplica	1	
INRG	M	2 7	93,10
	L1	2	6,90
	Não se aplica	1	
Quimioterapia: Indução (CCG 3891)	Não	3	10,00
	Sim	2 7	90,00
Ressecção no 1º tratamento	Não	1 0	33,33
	Sim	2 0	66,67
Resposta à indução (CCG3891)	Parcial	2 4	88,88
	Total	2	7,40
	Progressão	1	3,70
TMO no 1º tratamento	Não	1 2	40,00
	Sim	1 8	60,00
Radioterapia pós TMO no 1º tratamento	Não	7	38,88
	Sim	1 1	61,11
Recaída	Não	1	40,00
		2	

	Sim	1 8	60,00
Status	Óbito	1 3	43,33
	Vivo com doença	8	26,67
	Vivo sem doença	9	30,00
	Óbito	1 7	56,67
	Sim	1 3	43,33

Tabela 2. Análise descritiva das variáveis quantitativas sócio demográficas e clínicas de pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021.

	n	Mé- di- a	Mediana	Desvio Padrão	Mínim- o	Máxim- o	Amplitude interquartil
Idade ao diagnóstico (meses)	30	61,73	47,00	41,73	25,00	177,00	30,00
Tempo - recaída (meses)	30	23,23	21,00	13,94	1,00	60,00	17,25

O Neuroblastoma (NB) é a terceira neoplasia maligna mais comum na infância e adolescência, após a leucemia e tumores do sistema nervoso central (SNC). Corresponde de 8% a 10 % dos casos de neoplasias na criança (INCA). É uma neoplasia derivada do sistema nervoso simpático e tem comportamento clínico extremamente heterogêneo.

Como descrito na literatura, a coorte avaliada apresentou maior incidência do neuroblastoma em pacientes menores que 5 anos de vida (66% dos casos), com mediana de 47 meses ao diagnóstico. Deve-se ressaltar que o objetivo do presente estudo foi avaliar os pacientes diagnosticados após os 18 meses de vida e comparar com aqueles maiores que 60 meses de vida ao diagnóstico, fase em que a doença é menos frequente. A idade ao diagnóstico é inversamente proporcional ao prognóstico, na maioria dos casos (MATTHAY, 2016). Houve discreta predominância no gênero masculino, cerca de 1:1,14, dado condizente com a literatura.

Todos os pacientes avaliados, com exceção de um, eram procedentes da região centro-oeste, ou seja, da macrorregião do Distrito Federal. Infere-se que possivelmente os pacientes

de outras regiões não tenham tido necessidade de deslocarem-se para receber tratamento, muito provavelmente encontram tratamento nas regiões de domicílio. Convém notar que, por tratar-se de doença rara e, em grande parte dos casos, demanda terapia intensiva e suporte hospitalar complexo, a centralização do tratamento desses pacientes pode impactar no prognóstico e qualidade de vida durante e após o tratamento (GRABOIS, 2013). Estudos futuros devem avaliar se os pacientes tratados em diferentes regiões apresentam o mesmo prognóstico.

No contexto dos reguladores do Neuroblastoma, a implicação do oncogene NMYC desempenha um papel crucial, uma vez que quando amplificado, está associado a mau prognóstico e a estádios tumorais avançados, sendo um dos eventos iniciadores que conduzem à transformação e progressão dos estágios de alto risco (CIACCIO et al., 2021). Em relação a pesquisa de amplificação do gene NMYC, esta avaliação foi realizada para 56% dos pacientes da amostra. Este baixo percentual de realização de exame de tamanha importância relaciona-se com a tecnologia empregada (hibridação in situ fluorescente - FISH), que demanda recursos financeiros e não é custeada pelo Sistema Único de Saúde. Adiciona-se a isto as limitações pré-analíticas à realização do exame, tais como disponibilidade e preservação do tumor a ser estudado. A amplificação de MYCN é detectada em 16% a 25% dos tumores de neuroblastoma. Entre os pacientes com neuroblastoma de alto risco, 40% a 50% dos casos apresentam amplificação MYCN (CHEUNG, 2012). Dos 17 pacientes avaliados para este fator, 15 eram metastáticos ao diagnóstico e apenas um apresentou amplificação (5,88% da amostra total estudada para este fator, 6,66% da amostra de pacientes metastáticos estudada para este fator). A positividade abaixo do esperado pode ser explicada pela pequena coorte de pacientes avaliados.

A catecolamina urinária frequentemente coletado pelo serviço é o ácido vanilmandélico (VMA). Este exame foi coletado para 21 dos 30 pacientes incluídos no estudo. Para aqueles pacientes avaliados por este critério, o VMA apresentava-se acima da normalidade em cerca de 76% dos casos, dado que se equipara à literatura (HORNBERG, 2009). Strenger et al. evidenciaram que níveis elevados de VMA foram associados a características biológicas favoráveis. Posteriormente, Woods et al. não encontraram os mesmos resultados, sugerindo que, se aumentado, é um bom exame para diagnóstico e acompanhamento, porém sem fator prognóstico (WOODS, 2021). Essa análise de associação com a SLE e SG foi realizada no presente estudo, no entanto não há conclusões, devido provavelmente ao número de pacientes estudados.

O local mais frequente de surgimento tumoral foi a região abdominal (66%), conforme também demonstrado pela literatura, inclusive nacional (LUCENA et al., 2018). Dentre os neuroblastomas intra abdominais, a glândula adrenal foi a localização mais acometida (75%), cerca de 50% de todas as localizações. A localização tem impacto prognóstico segundo diversos autores. Na maior casuística analisada, Vo et al. analisaram cerca de 8.369 casos, 47% tinham tumores

adrenais. Todas as variáveis clínicas e biológicas avaliadas diferiram estatisticamente entre os sítios primários. As características discrepantes entre locais foram doença de estágio 4, amplificação de MYCN, ferritina elevada, DHL (lactato de desidrogenase) elevada e aberrações cromossômicas segmentares, todas mais frequentes em adrenais versus tumores não adrenais ($P = 0,001$). A SLE e SG diferiram significativamente de acordo com o local primário ($P = 0,001$), mostrando-se menores para aqueles com tumores adrenais.

Vinte e sete pacientes, 93% da amostra, apresentavam metástases ao diagnóstico (INRG M, INSS 4), incidência pouco maior que a relatada na literatura, cerca de 70%. Deve-se este achado ao fato do presente estudo considerar apenas pacientes maiores que 18 meses de vida ao diagnóstico e, por consequente, doença mais agressiva (HORNER, 2009). Interessantemente, um dos três pacientes não metastáticos apresentava doença multifocal, com lesões de grandes proporções em regiões adrenal direita e paravertebral torácica à esquerda, além de síndrome pigmentar (Facomatose Pigmentoceratórica) em mosaico, evidenciada pelas características clínicas. Presume-se, com base na literatura, que se trate de rasopatia como síndrome de predisposição à neoplasia maligna. Futuramente, pretende-se avaliar a linhagem germinativa de no mínimo dois tecidos e somática tumoral da paciente, que se encontra em remissão da doença oncológica há um ano e 8 meses após ressecção cirúrgica das lesões, sem tratamento adjuvante. Destaca-se outro paciente (3,45% do total) com o estadiamento 2B, extremamente raro, de bom prognóstico e caracterizado por ser tumor localizado com ou sem ressecção completa com linfonodos ipsilaterais não aderidos positivos para o tumor; linfonodos aumentados contralaterais devem ser negativos microscopicamente (PARK et al., 2010; BAGATELL et al., 2009). O VMA dessa paciente era baixo (2,6) e foi classificada como INRG L1, onde o tumor é localizado e não envolve estruturas vitais. Este paciente foi submetido a ressecção tumoral e, devido ao acometimento de linfonodo ípsilateral, à quimioterapia adjuvante segundo o CCG3961, alcançando resposta total, mantida até o fechamento desta análise, 2 anos e 8 meses após o diagnóstico. Por fim, à última paciente de fato possuía metástases, no entanto havia sido diagnosticada e tratada inicialmente como portadora de rabdomiossarcoma torácico localizado e, somente no momento da recidiva e progressão para doença metastática, foi realizado o diagnóstico de neuroblastoma; assim, a avaliação para estadiamento segundo INSS e INRG e da resposta à terapia foi comprometida e optamos por censurá-la de algumas análises.

Quanto a resposta ao tratamento de indução do Protocolo CCG 3891, Matthay et al. encontrou diferença estatisticamente significativa na SLE e SG para aqueles pacientes com remissão total da doença ou resposta parcial muito boa (diminuição entre 90 e 99% da lesão primária, catecolaminas normais, ausência de progressão de metástases) (KUSHNER, 2004). em relação aqueles com resposta parcial apenas ou doença estável (MATTHAY, 2009). No presente

estudo, devido a natureza retrospectiva, não foi possível avaliar o grau de resposta parcial, sendo classificada apenas em total ou parcial.

Considerado o tratamento padrão, 18 pacientes foram submetidos ao transplante de medula óssea (TMO) autólogo após indução segundo o Protocolo CCG 3891. Destes, 11 pacientes necessitaram de radioterapia pós transplante por doença residual. A terapia mieloablativa e o resgate autólogo de células hematopoiéticas resultam em SLE significativamente melhor em 5 anos do que a quimioterapia não mieloablativa; no entanto, essa terapêutica não foi capaz de melhorar a SG.

Quanto a análise de sobrevivência, a média estimada de SG de toda a coorte foi de 40,724 meses e mediana de 45,000 meses (Figura 1) e a média estimada de SLE foi de 31,812 meses e mediana de 23,000 meses durante o follow-up do estudo (Figura 2).

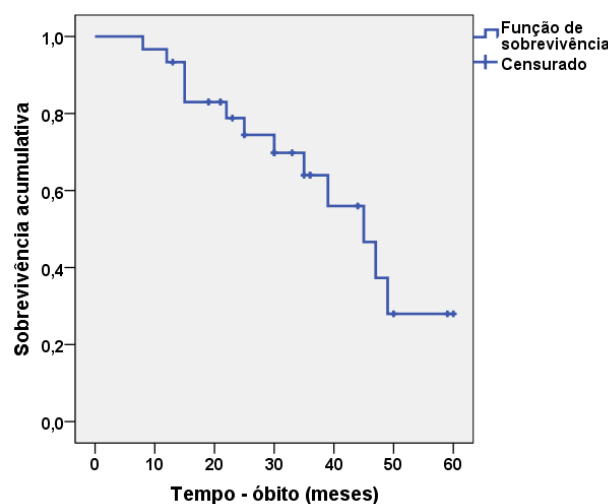


Figura 1. Curva de probabilidade de sobrevivência global, de Kaplan-Meier, para pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência acumulativa final = 0,280.

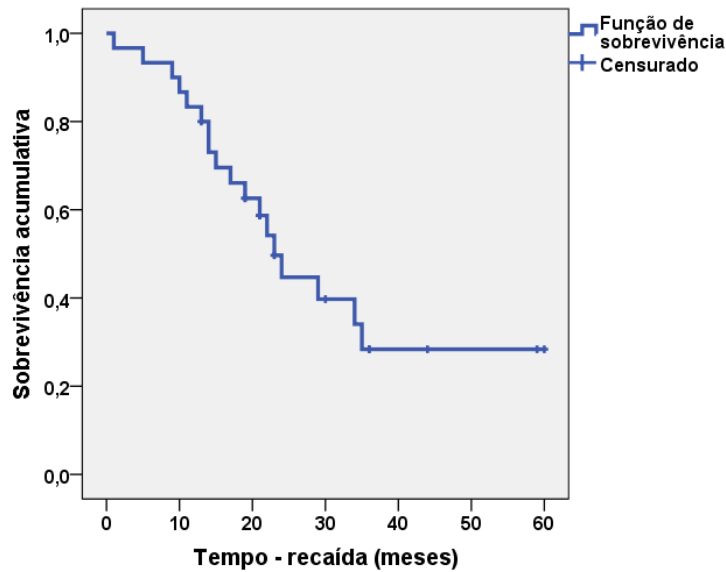


Figura 2. Curva de probabilidade de sobrevida livre de eventos, de Kaplan-Meier, para pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência acumulativa final = 0,284.

A comparação da SG e SLE encontrada em nosso estudo fica prejudicada pela faixa etária avaliada, uma vez que na grande maioria dos estudos são incluídos também aqueles pacientes menores que 12 ou 18 meses de vida, o que contribui para a melhora das taxas de sobrevida. Em comparação a estudo nacional, em que foram avaliadas as curvas de sobrevida por estadiamento, aqueles pacientes com INSS 4 apresentaram SG de cerca de 20%, equiparando-se ao nosso estudo (LUCENA et al., 2018). Ainda assim, sabe-se que, sem levar em consideração outros fatores prognósticos, a SG é inversamente proporcional a idade do paciente. Na avaliação do SEER entre 1975 e 2006, encontrou-se SG para menores que 1 ano de 90%, entre 1 a 4 anos 68% e entre 5 a 9 anos 52% (HORNER, 2009). Sendo este estudo focado na análise de pacientes acima de 18 anos, em sua maioria com metástase ao diagnóstico, 27 de 30, é esperado que a SG e SLE apresentem-se baixas.

Por razões explicitadas anteriormente na discussão dos resultados, as curvas e estimativas de SG e SLE também foram realizadas em relação à idade ao diagnóstico (maior ou menor que 60 meses), resposta à indução (total ou parcial), TMO no primeiro tratamento (sim ou não), VMA ao diagnóstico (menor ou maior que 5), local primário (adrenal ou paravertebral), resposta à indução parcial para os que fizeram TMO no 1º tratamento (sim ou não) e idade para os com resposta à indução parcial (maior ou menor que 60 meses). O teste de Log Rank (Mantel-Cox) foi utilizado para comparação de curvas de sobrevida entre as referidas classificações.

Dentre estas análises, observou-se a média estimada de SLE para aqueles não submetidos ao TMO no 1º tratamento foi de 13,333 meses e mediana de 13,000 meses. Já para os indivíduos submetidos ao TMO no 1º tratamento foi de 38,863 meses em média e mediana de 35,000 meses, durante o follow-up do estudo, determinando diferença estatística significativa ($P < 0,001$), sendo que, pacientes que fizeram TMO no 1º tratamento apresentaram SLE significativamente maior que os que não fizeram (Figura 3), conforme demonstrado na literatura (Matthay, 2009).

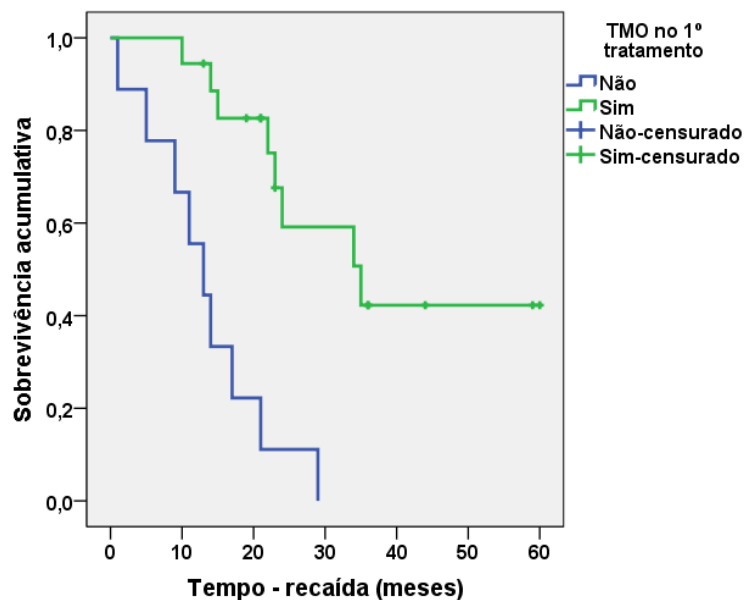


Figura 3. Curva de probabilidade de sobrevida livre de eventos por TMO no 1º tratamento, de Kaplan-Meier, para pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência acumulativa final = 0,000 para crianças que não fizeram e 0,423 para crianças que fizeram TMO no 1º tratamento.

Este resultado permaneceu demonstrando significância estatística ($P = 0,007$) quando excluídos da amostra aqueles pacientes com amplificação de NMYC não avaliada e NMYC amplificado. As médias estimadas de SLE para os indivíduos não submetidos e submetidos ao TMO no 1º tratamento foram, respectivamente, de 13,000 meses e mediana de 9,000 meses e de 33,727 meses em média e mediana de 34,000 meses (Figura 4).

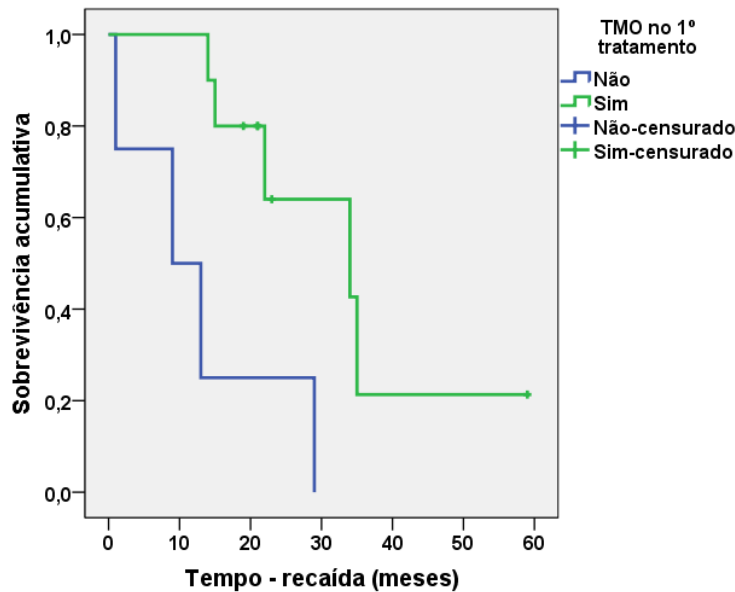


Figura 4. Curva de probabilidade de sobrevida livre de eventos por TMO no 1º tratamento, de Kaplan-Meier, para pacientes com diagnóstico de neuroblastoma (MYC não amplificado) admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência cumulativa final = 0,000 para crianças que não fizeram e 0,213 para crianças que fizeram TMO no 1º tratamento.

No que tange a análise de pacientes com resposta parcial à indução e NMYC não amplificado, evidenciou-se que a média estimada de SG em crianças com diagnóstico de neuroblastoma entre 18 a 59 meses foi de 26,429 meses e mediana de 35,000 meses. Já para as crianças maiores de 60 meses foi de 44,500 meses em média e mediana de 39,000 meses, durante o follow-up do estudo (Figura 5). Houve diferença estatística significativa para as curvas de sobrevida em relação à idade ($P = 0,024$), onde pacientes maiores de 60 meses ao diagnóstico apresentaram SG significativamente maior que os pacientes entre 18 e 59 meses de idade ao diagnóstico. Esse dado é corroborado pela literatura, em que nota-se que pacientes com idade mais avançada ao diagnóstico apresentam doença menos quimiossensível, porém de curso mais indolente (CHEUNG, 2012).

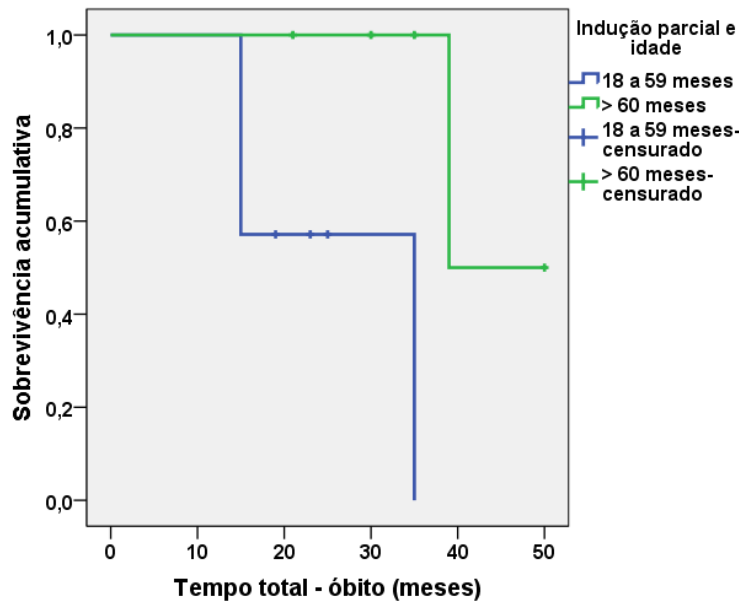


Figura 5. Curva de probabilidade de sobrevida global por idade, de Kaplan-Meier, para pacientes com indução parcial e diagnóstico de neuroblastoma (MYC não amplificado) admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021. Sobrevivência acumulativa final = 0,000 para 18 a 59 meses e 0,500 para maiores de 60 meses.

Para verificar a associação entre o local primário e a idade foi realizado o teste Qui-quadrado de Pearson calculado na forma exata, tendo em vista que ao menos uma célula apresentou frequência esperada menor que 5. Observa-se na tabela 3 que não houve associação estatística significativa entre o local primário e a idade de pacientes com neuroblastoma. Embora haja descrição na literatura da relação entre local primário e idade ao diagnóstico, esse dado não pode ser corroborado por nosso estudo, muito provavelmente por se tratar da pequena casuística avaliada (MATTHAY, 2018).

Tabela 3. Análise de associação entre o local primário e a idade de pacientes com diagnóstico de neuroblastoma admitidos no Hospital da Criança de Brasília José Alencar entre janeiro de 2011 e fevereiro de 2021.

		Local primário		Total	P*	RC	I.C.95%	
		Adrena	Paravertebral					
Idade	18 a 59 meses	n 9	9	18	1,000	0,800	0,160	-
		% 50,00	50,00	100,00				
				0			3,990	

	n	5	4	9
> 60 meses	%	55,56	44,44	100,0
				0
	n	14	13	27
Total	%	51,85	48,15	100,0
				0

* Teste Qui-quadrado de Pearson calculado na forma exata

6 Conclusão

A coorte analisada apresenta características semelhantes às descritas na literatura, tanto no que tange a características clínico epidemiológicas e a resposta à terapia;

A SG e SLE não sofreram alterações significativas quando relacionadas à idade ao diagnóstico, resposta à indução, VMA ao diagnóstico, presença de metástases ou NMYC amplificado e local primário da doença, mesmo quando excluídos os pacientes com NMYC não avaliável ou amplificado.

A SG foi influenciada pela realização de TMO no primeiro tratamento;

O TMO no primeiro tratamento demonstrou aumentar a SLE, nas duas análises realizadas, conforme status NMYC;

Os pacientes com idade mais avançada ao diagnóstico, maiores que 60 meses, parecem apresentar doença de curso indolente, porém pouco quimiossensível;

Não foi possível constatar relação entre o local primário da doença e a idade ao diagnóstico.

7 Referências

PARK, Julie; JR, EGGERT, Angelika; CARON, Huib. **Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment**. Hematol Oncol Clin North Am. Volume 35, páginas 275-278. 2010;

CAMARGO, Beatriz et al. **Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil**. BMC Cancer. Maio, 2011;

HECK, Julia et al. **Epidemiology of neuroblastoma: a review**. Pediatric Perinat Epidemiol. Maio 2009;

TAN, C et al. **Neuroblastoma: experience from National University Health System, Singapore (1987-2008)**. Singapore Med J. Vol. 53, páginas 19-25. Janeiro, 2012;

SPIX, Claudia et al. **Neuroblastoma incidence and survival in European children (1978- 1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project**. Eur J Cancer. 2006;

MATTHAY, Katherine et al. **Neuroblastoma**. Nature Reviews. São Francisco, Volume 2, paginas 1-17, novembro 2016;

NEW LOUIS, Chrystal; SHOHET, Jason. **Neuroblastoma: Molecular Pathogenesis and Therapy**. Reviews in advance. Outubro 2014;

TSUBOTA, Shoma; KADOMATSU, Kenji. **Origin and initiation mechanisms of neuroblastoma**. Cell Tissue Res. Maio, 2018;

DEYL, Rafael et al. **Neuroblastomas Retroperitoniais em Crianças: revisão da literatura e casuística**. Revista Brasileira Oncologia Clínica. Porto Alegre. Volume 5, páginas 21-28. Maio/Agosto, 2008;

ORA, Ingrid; EGGERT, Angelika. **Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: impact on future clinical and basic research**. Semin Cancer Biol. Volume 21, páginas 217-228. Outubro, 2011;

WILLIAMS, Clyde; GREER, Melvin. **Homovanillic Acid and Vanilmandelic Acid in Diagnosis of Neuroblastoma**. 1963.

MATTHAY, Katerine. **Neuroblastoma: evolving therapies for a disease with many faces**. Pediatric Drugs. 2004;

PARK, Julie et al. **Children's Oncology Group's 2013 Blueprint for Research: Neuroblastoma**. Pediatric Blood Cancer. Volume 60, páginas 985–993. 2013;

WESTERMANN, Frank et al. **Distinct transcriptional MYCN/c-MYC activities are associated with spontaneous regression or malignant progression in neuroblastomas**. Genome Biology. Volume 9. Outubro, 2008;

SOKOL, Elizabeth; DESAI, Ami. **The Evolution os Risk Classification for Neuroblastoma**. Children. 2009;

COHN, Susan et al. **The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification System: An INRG Task Force Report**. Journal of Clinical Oncology. Volume 27, páginas 289-296. Janeiro, 2009;

SHWAB, Manfred et al. **Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system**. World Health Organization, IARC, Lyon, France 2000;

ESIASHVILI, Natia; KATZENSTEIN, Howards. **Neuroblastoma**. Curr Probl Cancer. Volume 6, páginas 333-360. 2009;

DAVIDOFF, Andrew. **Neuroblastoma**. Seminars in Pediatric Surgery. Volume 2, páginas 2 a 14. 2012;

SCHOR, nina. **Neuroblastoma**. Disease Models. Volume 3, páginas 387-390. 2006;

SHOHET, Jason et al. **Treatment and prognosis of neuroblastoma**. UpToDate, 2021.

GRABOIS, Marilia; OLIVEIRA, Evanelina; CARVALHO, Marilia. **Assistência ao**

câncer entre crianças e adolescentes: mapeamento dos fluxos origem-destino no Brasil. Rev Saúde Pública. Volume 2, páginas 368-378. 2013;

DANG-TAN, Tam; FRANCO, Eduardo. **Diagnosis delays in childhood cancer.** Volume 110, páginas 703-713. 2007;

FAJARDO-GUTIÉRREZ, Arturo et al. **Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer.** Volume 39, páginas 25-31. 2002;

METZGER, Monika et al. **Outcome of childhood acute lymphoblastic leukaemia in resource- poor countries.** Volume 362, páginas 706-708. 2003;

FETAHU, Irfete S.; TASCHNER-MANDL, Sabine. **Neuroblastoma and the epigenome.** Cancer and Metastasis Reviews, v. 40, n. 1, p. 173–189, 2021;

CHUNG, Christine et al. **Neuroblastoma.** Pediatric Blood & Cancer, v. 68, n. S2, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.28473>>. Acesso em: 19 Jan. 2022;

VAN HEERDEN, Jaques et al. **Age at diagnosis as a prognostic factor in South African children with neuroblastoma.** Pediatric Blood & Cancer, v. 68, n. 4, 2021. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/pbc.28878>>. Acesso em: 1 Feb. 2022;

TOLBERT, Vanessa P; MATTHAY, Katherine K. **Neuroblastoma: Clinical and Biological Approach to Risk Stratification and Treatment.** Cell and tissue research, v. 372, n. 2, p. 195–209, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5918153/>>. Acesso em: 25 Feb. 2020;

CIACCIO, Roberto et al. **Targeting Oncogenic Transcriptional Networks in Neuroblastoma: From N-Myc to Epigenetic Drugs.** International Journal of Molecular Sciences, v. 22, n. 23, p. 12883, 2021;

HASHIMOTO, H; DAIMARU, Y; ENJOJI, M; et al. **N-myc gene product expression in neuroblastoma.** Journal of Clinical Pathology, v. 42, n. 1, p. 52–55, 1989;

POON, Evon et al. **Orally bioavailable CDK9/2 inhibitor shows mechanism-based therapeutic potential in MYCN-driven neuroblastoma.** Journal of Clinical Investigation,

v. 130, n. 11, p. 5875–5892, 2020. Disponível em: <<https://www.jci.org/articles/view/134132>>. Acesso em: 2 Feb. 2022;

ZIMMERMAN, Mark et al. **c-MYC drives a subset of high-risk pediatric neuroblastomas and is activated through mechanisms including enhancer hijacking and focal enhancer amplification.** *Cancer discovery*, v. 8, n. 3, p. 320–335, 2018. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5856009/>>. Acesso em: 21 Apr. 2021.

BERTHOLD, Frank et al. **Neuroblastoma Screening at 1 Year of Age: The Final Results of a Controlled Trial.** *JNCI Cancer Spectrum*, Vol. 5, No. 4. Maio, 2021;

WOODS, William G. **Screening for Neuroblastoma Using Urinary Catecholamines: The End of the Story.** *JNCI Cancer Spectrum*, v. 5, n. 4, 2021;

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*, v. 27, n. 3, p. 365–370, 2009;

MONCLAIR, Tom et al. **The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 2, p. 298–303, 2009;

BERTHOLD, Frank 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. Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(05\)70291-6/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(05)70291-6/fulltext)>. Acesso em: 20 Feb. 2022;

STRENGER, Volker et al. **Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients.** *Pediatric Blood & Cancer*, v. 48, n. 5, p. 504–509, 2007. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/pbc.20888>>. Acesso em: 1 Mar. 2022;

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

MONCLAIR, Tom *et al.* **The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report.** *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, n. 2, p. 298–303, 2009;

QUAGLIA, Michael. **State of the art in oncology: High risk neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor.** 2014;

LUCENA, Januária Nunes *et al.* **Aspectos Clínicos, Epidemiológicos E Sobrevida De Crianças Com Neuroblastoma: 21 Anos De Experiência Do Instituto De Oncologia Pediátrica, São Paulo.** *Revista Paulista de Pediatria*, v. 36, n. 3, p. 254–260, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/rpp/a/bQWwcQQgs75y4tw7xJ9YJqG/?lang=pt>>. Acesso em: 2 Mar. 2022;

HORNER, Marie-Josophe *et al.* **SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006**, National Cancer Institute, 2009;

CHEUNG, Nai-Kong *et al.* **Association of Age at Diagnosis and Genetic Mutations in Patients With Neuroblastoma.** *JAMA*, v. 307, n. 10, p. 1062, 2012. Disponível em: <<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1105070>>. Acesso em: 2 Mar. 2022;

KUSHNER, Brian H. **Neuroblastoma: A Disease Requiring a Multitude of Imaging Studies.** *Journal of Nuclear Medicine*, v. 45, n. 7, p. 1172–1188, 2004. Disponível em: <<https://jnm.snmjournals.org/content/45/7/1172>>. Acesso em: 2 Mar. 2022.