

Neuroblastoma na infância

Avaliação dos casos do Serviço de Pediatria do Hospital
A. C. Camargo no período de 1979 a 1982

BEATRIZ DE CAMARGO¹, CELIA BEATRIZ GIANOTTI ANTONELI²,
ELIANA MARIA MONTEIRO CÂRAN³, ALOIS BIANCHI⁴

Unitermos: Neuroblastoma — criança.

Key words: Neuroblastoma — child.

RESUMO — Os autores apresentam 44 pacientes portadores de neuroblastoma e analisam a incidência etária, sexo, local primário e estadiamento, dando ênfase especial aos fatores prognósticos.

"Se o câncer é um enigma, o neuroblastoma é o enigma dos cânceres." N. Faffe⁽¹⁴⁾

INTRODUÇÃO

O neuroblastoma é dos tumores malignos mais frequentes na infância, pertencendo a um grupo complexo de tumores denominados genericamente de neurocristopatias, visto se originarem do tecido primitivo da crista neural (tabela 1 e figura 1).

Pode ocorrer em qualquer local do organismo, apresentando diferentes graus de diferenciação: neuroblastoma (menos diferenciado), ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma (mais diferenciado)⁽¹⁵⁾.

É considerado como um grupo heterogêneo de tumores, com enorme variedade de comportamentos biológicos, podendo apresentar regressão espontânea, ou mesmo sofrer maturação, transformando-se de tumor maligno em benigno^(7,12,17).

Na maioria das vezes, as crianças com doença localizada se apresentam assintomáticas e com bom estado geral. A criança com doença localizada pode ter sinais e sin-

tomas relacionados à localização do tumor primário. A massa abdominal pode ser palpada acidentalmente; num RX de tórax ao acaso pode-se evidenciar uma massa mediastinal, ou a fraqueza dos membros inferiores pode ser descrita à extensão extradural do tumor.

TABELA 1
Neurocristopatias

Neuroblastoma
Feocromocitoma
Paraganglioma
Carcinoma medular de tireóide
Síndrome carcinóide
Melanoma
Neurofibromatose
Neoplasias múltiplas endócrinas

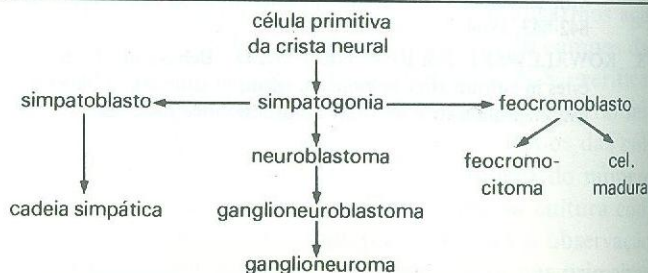


Fig. 1

Trabalho realizado no Serviço de Pediatria do Hospital A.C. Camargo — Fundação Antônio Prudente, São Paulo, SP. Recebido em 28.5.85. Aprovado para publicação em 4.9.85.

1. Médico Adjunto do Serviço de Pediatria.
2. Titular do Serviço de Pediatria.
3. Residente do 2º ano do Serviço de Pediatria.
4. Chefe do Serviço de Pediatria.

Pacientes com doença metastática apresentam sinais e sintomas relacionados com os locais metastáticos. Febre, anemia, equimose orbitária, dor nos membros inferiores e aumento de volume abdominal são os mais frequentes.

Sinais e sintomas devidos ao aumento de produção e excreção das catecolaminas, tais como hipertensão, sudorese e rubor, podem estar presentes.

Uma manifestação rara neurológica do neuroblastoma consiste na síndrome da encefalopatia mioclônica que é caracterizada por polimioclonia, ataxia cerebelar e opso-mioclonus^(2,3,6).

Diarréia crônica geralmente presente nos tumores mais diferenciados, devido à produção tumoral de VIP (proteína intestinal vasoativa), pode ser uma das queixas apresentadas^(4,16).

TABELA 2
Incidência quanto à faixa etária nos 44 pacientes portadores de neuroblastoma

Idade (anos)	Nº de casos	Porcentagem
0 — 1	14	31,8
1 — 2	10	22,7
2 — 3	7	15,9
3 — 4	3	6,8
4 — 5	4	9,0
5 — 6	1	2,2
6 — 7	1	2,2
7 — 8	3	6,8
8 — 9	1	2,2

TABELA 3
Distribuição dos 44 pacientes com neuroblastoma, em relação ao estadiamento

Estádio	Nº de casos	Porcentagem
I	2	4,4
II	3	6,8
III	5	11,3
IV	33	75,0
IVs	1	2,2
Total	44	100,0

TABELA 4
Localização do tumor primário nas 44 crianças em estudo

Local	Nº de casos	Porcentagem
Abdômen	36	81,8
Mediastino	5	11,3
Gânglio	2	4,4
Reg. paravertebral	1	2,2

Na última década houve grande avanço com relação à sobrevida na maioria dos cânceres da infância, fato que não ocorreu em relação ao neuroblastoma, apesar dos mais variados esquemas terapêuticos empregados.

PACIENTES E MÉTODOS

Dos 1.202 casos recebidos durante o período de janeiro de 1979 a dezembro de 1982 no Serviço de Pediatria do Hospital A.C. Camargo, 44 pacientes eram portadores de neuroblastoma^(3,6). Os autores analisaram o comportamento desta neoplasia nos 44 casos.

Observamos que 70,4% das crianças eram menores de 3 anos de idade (tabela 2).

Em relação ao sexo, 21 crianças eram do sexo feminino e 23 do masculino.

ESTADIAMENTO

As crianças em estudo foram estadiadas segundo Evans⁽¹⁰⁾:

- I — Tumor confinado ao órgão de origem;
- II — Tumor estendendo-se além do órgão de origem, porém não ultrapassando a linha média. Os linfonodos regionais podem estar envolvidos;
- III — Tumor estendendo-se além da linha média;
- IV — Metástase à distância;
- IVs — Estádio I ou II com doença à distância, confinada a fígado e/ou pele, e/ou medula óssea, sem evidência de metástases ósseas (tabela 3).

Nos 44 casos estudados, observamos, quanto ao estadiamento, que 75% dos pacientes apresentavam doença disseminada.

Levando-se em conta o local primário, temos que a maioria das crianças estudadas apresentava tumor localizado em abdômen (tabela 4).

Na localização abdominal, em virtude de extensão tumoral ou algumas vezes pela falta de propedêutica armada, não nos foi possível determinar a localização exata do foco tumoral primário no abdômen (originário de supra-renal ou da cadeia simpática abdominal).

Os locais preferenciais de metástase ao diagnóstico foram osso (54,5%) e medula (40,9%).

Na maioria dos pacientes foi notado mais de um foco metastático.

TRATAMENTO

Quinze crianças eram virgens de tratamento, incluindo as que fizeram somente biópsia diagnóstica, portanto somente 34%.

As crianças portadoras de neuroblastoma em estádios avançados (III e IV) foram submetidas ao esquema quimioterápico baseado no N_3 , com exceção de 9 casos estágio IV, que receberam outros esquemas poliquimioterápicos (tabelas 5 e 6).

Esquema N_3 modificado

O esquema terapêutico N_3 foi utilizado no *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*, sendo utilizado por L. Heslon M.D., com os seguintes agentes quimioterápicos: ciclofosfamida, vincristina, 5-fluorouracil, aracytin, sendo as doses de ciclofosfamida aumentadas progressivamente.

N_3 protocolo para neuroblastoma

- | | |
|-------------------|--|
| 1. Vincristina | 1,5mg/m ² , dias 1 e 2 |
| 2. 5-FU | 250 mg/m ² , dias 1, 2, 3 e 4 |
| 3. Ciclofosfamida | 30 mg/kg, dias 1 e 2 |
| 4. Aracytin | 3 mg/kg, dias 5, 6 e 7 |
| 5. Hidroxiuréia | 40 mg/kg, dias 6 e 7 (do 3º ao 5º ciclo) |

O intervalo entre cada ciclo quimioterápico deverá ser de 2 a 3 semanas.

SOBREVIDA

Dos estádios I, II e IVs, todos os pacientes estão livres de doença, até o momento. Em relação ao estágio IV (vide figura 2), 30 óbitos e 2 vivos (6,6%).

Pacientes menores de 1 ano de idade distribuíram-se da seguinte maneira: 2 eram estágio I, 2 II, 1 III, 1 IVs e 8 IV. Todos os pacientes dos estádios I, II e IVs estão em acompanhamento ambulatorial, livres de doença em um tempo mínimo de dois anos e máximo de 5 anos. Em relação ao estágio III, 20% sobreviveram e em 1 foi perdido seu seguimento 8 meses após diagnóstico. A sobrevida média nesse grupo foi de 24 meses (fig. 3).

TABELA 5
Local de metástase ao diagnóstico dos 44 pacientes portadores de neuroblastoma

Local	Nº de casos	Porcentagem
Osso	24	54.5
Medula	18	40.9
Mediastino	3	6.8
Gânglio à distância	5	11.3
Cérebro	2	4.4
Fígado	2	4.4

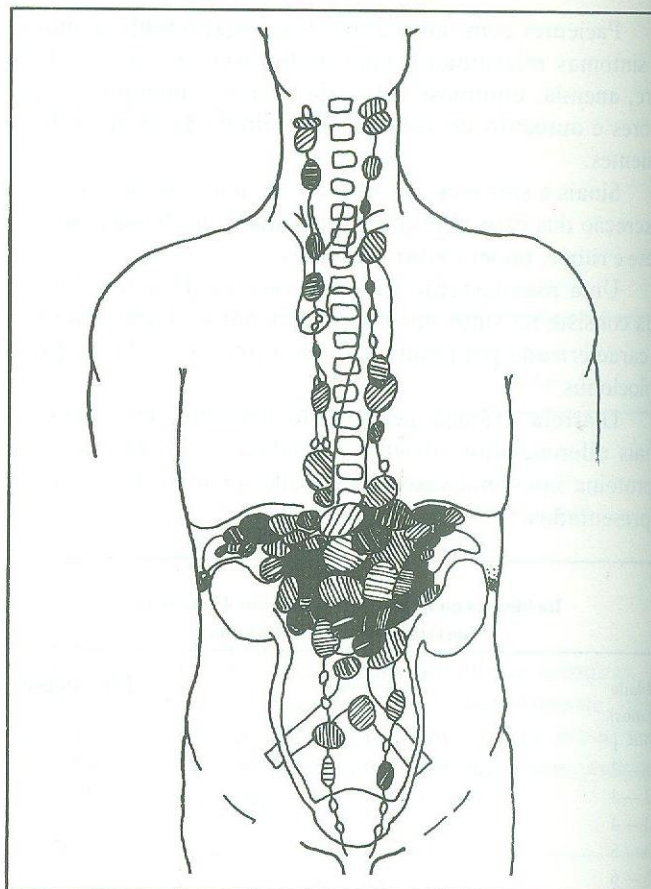


Fig. 2 — Esquema dos locais primários de neuroblastoma no sistema nervoso simpático (modificado de Voûte (18))

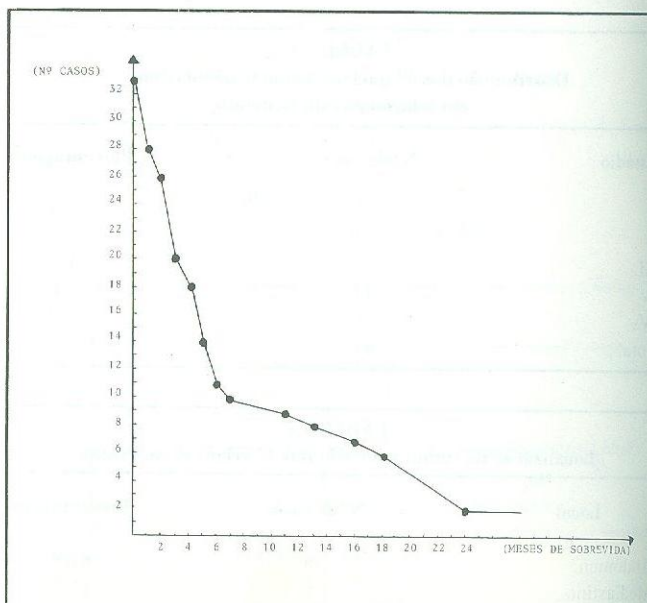


Fig. 3 — Sobrevida dos 33 casos de crianças portadoras de neuroblastoma estágio IV

Quanto ao estágio IV, uma criança do sexo feminino, com 8 meses de idade ao diagnóstico, encontra-se em remissão há 4 anos; e uma do sexo masculino, com 6 anos ao diagnóstico, encontra-se viva com doença em atividade.

A localização mediastinal ocorreu em 5 pacientes portadores de neuroblastoma, sendo 2 estágio I; 1 estágio IVs em remissão de doença até o momento; 1 estágio IV que foi a óbito após 16 meses; e outro IV, em remissão há 48 meses, livre de doença.

A sobrevida global foi de 22,7%.

Levando-se em conta os fatores prognósticos correlacionados com a sobrevida, temos:

I) Idade

Nos menores de 1 ano, a sobrevida observada foi de 50%; de 1 a 6 anos, 8%; e acima de 6 anos, 16,6%.

II) Estadiamento

A sobrevida observada de acordo com o estadiamento foi: estádios I, II e IVs: 100%; estágio III: 20%; estágio IV: 6,6%.

III) Local primário

Mediastino com 80% de sobrevida e, outros locais, 15,3%.

DISCUSSÃO

Concluimos que os pacientes que tiveram maior sobrevida apresentaram os fatores prognósticos melhores, concordando com a literatura mundial^(5,13,17,18,20), ou seja, idade menor de 1 ano, estádios I, II e IVs, e mediastino com local primário.

Dos dois únicos pacientes estágio IV que se encontram vivos, um está fora de tratamento e livre de doença há 4 anos. Trata-se de uma criança do sexo feminino, 8 meses, com tumor primário de mediastino, metástase ós-

sea, e apresentava ao diagnóstico quadro de opsomieloclonus.

O opsomieloclonus é caracterizado por ataxia cerebelar e movimentos incoordenados dos globos oculares e tem sido descrito com certa frequência associado ao neuroblastoma^(1,3). Alguns autores sugerem que a criança portadora de opsomieloclonus deva ser acompanhada periodicamente com exames clínicos e laboratoriais (radiografia torácica, urografia excretora, dosagem de VMA, tomografias), pelo fato de terem sido descritos casos em que o opsomieloclonus precede o aparecimento de neuroblastoma até 8 anos. Sua etiologia é desconhecida. A hipótese viral ou distúrbio auto-imune como responsáveis pela disfunção cerebelar e pelo desenvolvimento do neuroblastoma permanece obscuro^(7,17). É conhecido que essas crianças apresentam melhor prognóstico, não sendo claro o motivo.

A segunda criança estágio IV encontra-se em tratamento com atividade de doença há 2 anos. Neste caso existe o fator prognóstico muito discutível, que é a idade maior que 6 anos. Num estudo do *Children's Cancer Study Group* 331-334 (1971-1975), observou-se nos estádios IV uma curva bimodal de sobrevida *versus* idade. Crianças menores de 1 ano, e maiores de 6 anos, mostravam sobrevida de aproximadamente 40%; e entre 1 e 6 anos, menor que 10%. Discute-se se esse fato se deve a aumento somente da sobrevida e não da cura⁽¹¹⁾.

A grande maioria dos nossos pacientes analisados tinha tumor avançado (III e IV) ao diagnóstico, mostrando mais uma vez a agressividade do tumor, fato este já descrito na literatura⁽⁷⁾.

Uma ressalva deve ser feita com relação ao estágio IVs, que, embora seja um tumor disseminado, porém sem metástase óssea, tem um comportamento totalmente dife-

TABELA 6
Tratamento empregado nas crianças portadoras de neuroblastoma, relacionado à evolução da doença

Estádio	Nº de casos	Tratamento	Evolução
I	2	Cirurgia	2 vivos (24 e 36 meses)
II	3	Cirurgia + vincristina + ciclofosfamida	3 vivos (38, 46 e 48 meses)
III	5	N ₃	3 óbitos 1 vivo (48 meses) 1 perdido contato (8 meses)
IV	33	N ₃	21 óbitos 1 perdido contato 1 óbito: não tratou
		Outros esquemas poliquimioterápicos	8 óbitos 1: 48 meses livre doença 1: 24 meses com doença em atividade
IVs	1	Vincristina + ciclofosfamida	1 vivo há 60 meses

rente dos estádios III e IV. Estes, muitas vezes, apresentam regressão espontânea, necessitando de pouco ou nenhum tratamento, com excelente prognóstico^(5,8,9,19).

Pode se tratar de uma análise retrospectiva, na qual a grande maioria dos casos já havia recebido tratamento prévio; não podemos tirar conclusões quanto à eficácia da terapêutica empregada, embora saibamos que o prognóstico do neuroblastoma avançado (III e IV) não se altera, apesar das várias formas de terapêutica multimodal adotadas por diversos centros desenvolvidos do mundo.

O prognóstico do neuroblastoma, portanto, depende mais dos fatores associados do que da terapêutica, permanecendo ainda como desafio para os oncologistas pediátricos.

SUMMARY

The authors analyzed 44 children with neuroblastoma and the relationship with age, sex, primary site of the tumor and staging, emphasizing the prognostic factors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALTMAN, JA & BAEHNER, LR Favorable prognosis for survival children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer*, 37: 846-852, 1976.
2. BRAY, PF; ZITER, FA; LAHEY, ME; MYERS, GG The coincidence of neuroblastoma and acute cerebellar emcephalopathy. *J. Pediatr.* 75: 983-990, 1969.
3. BRISSAUD, HE & BEAVUAIS, P Opsoclonus and neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 180: 1.242, 1969.
4. COONEY, RD; VOORHESS, LM; FISHER, EJ Vasoactive intestinal peptide producing neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 17: 821-825, 1982.
5. D'ANGIO, GJ; EVANS, E; KOOP, CE Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet*, I: 1.046-1.049, 1971.
6. DELALIERUV, C; EBINGER, C; MAURUS, R; SLIWOUSKI, H Myoclonic encephalopathy and neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 292: 46-47, 1975.
7. EVANS, EA Natural history of neuroblastoma in advances neuroblastoma research. New York, Raven, 1980, p. 3-11.
8. EVANS, EA; BRAUZ, E; CHARD, R Do infants with stage IVs neuroblastoma needs treatment? *Arch. Dis. Child.* 56: 271-274, 1981.
9. EVANS, EA; CHATTEN, J; D'ANGIO, GJ; GERSON, MJ; ROBINSON, J; SCHWANSER, L A review of 17 IVs neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer*, 45: 833-839, 1980.
10. EVANS, EA; D'ANGIO, GJ; RANDOLPH, J A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer*, 27: 374-378, 1971.
11. FIMKLESTEIN, J *Med. Pediatr. Oncol.* 6: 179-188, 1979.
12. GROSFELD, LJ & BAEHNER, LR Neuroblastoma: an analysis of 160 cases. *World J. Surg.* 4: 29-38, 1980.
13. HASSEMBUSCH, S; KAIZER, H; WHITE, J Prognostic factors in neuroblastic tumors. *J. Pediatr. Surg.* 11: 287-297, 1976.
14. JAFFE, N Neuroblastoma: review of the literature and an examination of factors contributing to its enigmatic character. *Cancer Treat. Rev.* 3: 61-82, 1981.
15. SCHIMKE, NR The neurocristopathy concept: fact or fiction. In: EVANS AUDREY, E *Advances in neuroblastoma research*, New York, Raven, 1980, p. 13-24.
16. SHATIE, EM & SAMUEL, D Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 18: 34-36, 1983.
17. SUTOW, SS Neuroblastoma. In: *Malignant solid tumors in children: a review 1981*, New York, Raven, 1981. P. 75-103.
18. VOÛTE, AP Neuroblastoma. In: SUTOW, WW *Clinical pediatric oncology*, 3rd Ed., New York, C.V. Mosby, 1984, p. 567.
19. VOÛTE, AP & DELEMANE, MFJ The persistent challenge of neuroblastoma in status of the curability of childhood cancers. In: EYES, JV & SULLIVAN, MP *New York, Raven*, 1980, p. 145-161.
20. YOUNG, GD Thoracic neuroblastoma/ganglioneuroma. *J. Pediatr. Surg.* 18: 37-41, 1983.