

# Neuroblastomas Retroperitoneais em Crianças: revisão da literatura e casuística

## *Retroperitoneal Neuroblastomas in Children: case report and literature review*

Deyl RT<sup>1</sup>, Pioner GT<sup>2</sup>, Averbeck MA<sup>3</sup>, Filho DS<sup>4</sup>.

Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre, RS.

### Resumo

**Introdução:** A incidência de tumores malignos na infância é de aproximadamente 1:10.000, sendo 2/3 tumores sólidos. Os dois tipos mais freqüentes são o neuroblastoma e o tumor de Wilms. A terapia multimodal é utilizada na maioria dos pacientes e propicia elevada taxa de cura. **Objetivo:** Apresentar a casuística de neuroblastomas retroperitoneais do Hospital da Criança Santo Antônio (hospital referência em oncologia pediátrica). **Materiais e Métodos:** Revisão da literatura e análise retrospectiva dos casos submetidos à cirurgia por tumores retroperitoneais de 2003 a 2008. **Resultados:** De 39 pacientes, 57 % eram meninas. A idade média foi 44,8 meses. Os órgãos mais acometidos foram glândula supra-renal (19 casos), rim (17 casos) e cadeia simpática (3 casos). O tumor mais comum foi o neuroblastoma (43%), seguido do tumor de Wilms (38%). Outros tipos histológicos achados foram: carcinoma de pequenas células, nefroma mesoblástico, adenocarcinoma de supra-renal e ganglioneuroblastoma. Quanto aos tumores de supra-renal, cinco casos apresentavam trombo de Veia Cava Inferior (3 neuroblastomas e 2 adenocarcinomas de supra-renal). Todos os casos foram tratados seguindo os protocolos da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP), após investigação hormonal, de imagem e laboratorial. Nos casos de adenocarcinoma a cirurgia foi a terapia inicial; um fato interessante é que todos os pacientes com este tumor tinham virilização. Quando os achados de imagem e laboratoriais indicavam neuroblastoma era realizada uma biópsia pelo retroperitônio seguida de quimioterapia, conforme protocolo SIOP, e posteriormente se executava cirurgia para ressecção da massa tumoral residual. Em 3 casos realizamos second look por recidiva do tumor. Quatro pacientes foram submetidos a transplante autólogo de medula devido ao estágio ou doença residual. A técnica videolaparoscópica foi utilizada em dois pacientes, o primeiro apresentava um tumor de pequenas proporções na glândula supra-renal direita, cujo exame anatomo-patológico demonstrou neuroblastoma, e o segundo paciente apresentava um tumor de Wilms sem trombo na veia cava. **Conclusão:** Os tumores retroperitoneais representam a maioria absoluta das neoplasias sólidas em crianças. O tratamento do multimodal estandardizado em protocolos visa, atualmente, uma relação balanceada entre baixa morbidade e alta possibilidade de cura.

### Unitermos

Neuroblastoma, tumor, retroperitoneo.

### Abstract

**Introduction:** The incidence of malignant tumors in childhood is approximately 1:10,000, and two-thirds of them are solid tumors. The two most frequent types are neuroblastoma and Wilms' tumor. The multimodal therapy is used in most patients and provides high rate of cure. **Objective:** To present the cases of retroperitoneal neuroblastoma, treated at Hospital da Criança Santo Antônio (reference hospital in pediatric oncology). **Materials and Methods:** We reviewed the literature and analyzed retrospectively the cases undergoing surgery for retroperitoneal tumors, from 2003 to 2008. **Results:** Of 39 patients, 57% were girls. The mean age was 44.8 months. The organs most affected were adrenal gland (19 cases), kidney (17 cases) and sympathetic chain (3 cases). The most common tumor type was neuroblastoma (43%), followed by Wilms' tumor (38%). Other histological findings were: small cell carcinoma, mesoblastic nephroma, adenocarcinoma of adrenal glands and ganglioneuroblastoma. As for adrenal-gland tumors, five cases presented thrombus of inferior vena cava (3 neuroblastomas and 2 adrenal carcinomas). All patients were treated in accordance with the protocols of the International Society of Pediatric Oncology (ISPO), after hormonal, imaging and laboratory investigations. In the cases of adenocarcinoma, surgery was the initial therapy; and an interesting fact is that all patients with adenocarcinoma had virilization. When the imaging and laboratory findings indicated neuroblastoma, retroperitoneal biopsy was performed and followed by chemotherapy, according to ISPO protocol. The residual tumor mass was then surgically resected. In three patients we performed a second look due to tumor recurrence. Four patients underwent autologous bone marrow transplants because of either disease stage or residual disease. The laparoscopic technique was used in two patients, with the first showing a tumor of small proportion in the right adrenal gland, and anatomic-pathological analysis indicating neuroblastoma; and the second patient presenting Wilms' tumor, without thrombus in the vena cava. **Conclusion:** The retroperitoneal tumors represent the absolute majority of solid tumors in children. The multimodal treatment, standardized in protocols, aim at a balanced relationship between low morbidity and high possibilities of cure.

<sup>1</sup> Rafael Trindade Deyl, <sup>2</sup> Giovani Thomaz Pioner, <sup>3</sup> Márcio Augusto Averbeck, <sup>4</sup> Dante Sica Filho – Médicos do Serviço de Pediatria Oncológica do Hospital da Criança Santo Antonio, Porto Alegre - RS

### Key Words

Neuroblastoma, Tumor, Retroperitoneum.

## INTRODUÇÃO

O neuroblastoma é o tumor sólido extra-craniano mais comum da infância. Mais de 95% dos casos são diagnosticados em crianças até os 10 anos de idade. Contudo, mais de 50% destas tem doença metastática na ocasião do diagnóstico. O neuroblastoma se origina de células da crista neural que formam a medula da glândula adrenal e os gânglios simpáticos. Os tumores podem ocorrer em qualquer lugar ao longo do tronco simpático, no pescoço, tórax, retroperitônio, pelve ou glândula adrenal. Setenta e cinco por cento surgem no retroperitônio, 50% na adrenal e 25% nos gânglios paravertebrais. A variedade de localizações onde estes tumores podem surgir e o espectro de sua diferenciação resultam em uma grande diversidade de manifestações e comportamento biológico<sup>1,2</sup>. Além disso, estes tumores podem apresentar regressão espontânea<sup>2</sup>, diferenciação em tumores benignos<sup>3</sup> ou exibir comportamento extremamente maligno.

## EPIDEMIOLOGIA E GENÉTICA

O neuroblastoma compreende 8 a 10% de todos os cânceres infantis. Nos Estados Unidos, a incidência anual é de 10 casos para 1 milhão de nascidos vivos. Ele é o tumor maligno mais comum da infância, com 50% dos casos ocorrendo em crianças com menos de 2 anos e 75% diagnosticados até o quarto ano de vida<sup>4</sup>.

Casos familiares são descritos na literatura e representam um padrão autossômico dominante<sup>5,6</sup>. A idade mediana ao diagnóstico é de 21 meses, mas em casos familiares ela é de 9 meses<sup>7</sup>. No mínimo 20% dos pacientes com neuroblastoma familiar tem tumores supra-renais bilaterais ou tumores multifocais, o que é pouco usual nos casos espontâneos. O risco de desenvolvimento de neuroblastoma em irmãos ou filhos de pacientes acometidos pela doença é de menos de 6%<sup>7</sup>.

## PATOLOGIA

O Neuroblastoma, o ganglioneuroblastoma e o ganglioneuroma são tumores que apresentam um espectro histológico de maturação e diferenciação. Uma classificação dos neuroblastomas foi introduzida em 1984 por Shimada e subsequentemente modificada, passando a se chamar “International Neuroblastoma Pathology Classification”. Ela ajudou a definir os subtipos de ganglioneuroblastomas e neuroblastomas<sup>8</sup>.

O Ganglioneuroma é histologicamente benigno. Não está certo se o ganglioneuroma surge “de novo” ou por maturação de um neuroblastoma ou ganglioneuroblastoma preexistente.

A classificação de Shimada é uma classificação histopatológica relacionada à idade do paciente. Um aspecto importante é determinar se um tumor é “pobre ou rico” em estroma. Pacientes que apresentam tumores com pouco estroma e características histopatológicas desfavoráveis tem um prognóstico ruim (taxa de sobrevivência inferior a 10%)<sup>9</sup>.

Os tumores com estroma rico, cerca de 20%, são subclassificados histologicamente em<sup>10</sup>:

- **Bem diferenciado:** composto por tecido ganglioneuromatoso maduro dominante.
- **Intermistivo:** tecido ganglioneuromatoso com ninhos de células neuroblásticas esparsos e variavelmente diferenciados.
- **Nodulares:** presença de uma ou poucas massas discretas de neuroblastomas de estroma pobre, contornados por matriz madura.

Os tumores de estroma pobre são subclassificados em relação ao grau de diferenciação histológica em:

- **Indiferenciado:** composto quase integralmente por neuroblastos imaturos com menos de 5% de população diferenciada.
- **Diferenciado:** composto por uma mistura de células neuroblásticas de vários graus de maturidade, com mais de 5% de população diferenciada.

Em contraste ao neuroblastoma, os ganglioneuromas são mais frequentemente diagnosticados em crianças maiores e são usualmente localizados no mediastino posterior e retroperitônio, com apenas um pequeno número surgindo nas glândulas supra-renais<sup>11</sup>. Ganglioneuromas frequentemente crescem até um tamanho muito grande antes de causarem sintomas, que são o resultado da compressão de estruturas adjacentes ou extensão ao canal espinhal<sup>12</sup>.

## ACHADOS CLÍNICOS E PADRÃO DE DISSEMINAÇÃO

As manifestações clínicas do neuroblastoma variam amplamente. Apesar de maioria das crianças apresentarem dor abdominal ou massa palpável, muitas têm manifestações de sua doença metastática, incluindo dor óssea ou articular e equimose periorbital. Lesões torácicas podem produzir sintomas respiratórios, como tosse e dispnéia. Extensão direta do tumor no canal espinhal podem dar origem a déficits neurológicos, como resultado de compressão medular.

A maioria dos tumores primários surge no abdome (65%). O exame físico freqüentemente revela uma massa abdominal fixa e endurecida. Neuroblastomas pélvicos surgem dos órgãos de Zuckerkandl (4% dos tumores)<sup>13</sup>. Compressão extrínseca do intestino e bexiga pode produzir sintomas de retenção urinária e constipação.

Metástases estão presentes em 70% dos pacientes com neuroblastoma na ocasião do diagnóstico e podem ser responsáveis por uma variedade de sintomas e sinais clínicos. Síndromes paraneoplásicas podem estar associadas com o neuroblastoma localizado ou disseminado. Sintomas produzidos por liberação de catecolaminas podem mimetizar aqueles vistos no feocromocitoma: hipertensão paroxística, palpitações, vermelhidão facial e dor de cabeça. Secreção de polipeptídeo intestinal vasoativo pelo tumor pode produzir diarreia aquosa e hipocalemia<sup>14</sup>. Outra manifestação pouco usual do neuroblastoma é a encefalopatia mioclônica aguda, na qual se desenvolvem mioclonus, movimentos multidirecionais rápidos dos olhos (opsoclonus) e ataxia. Acredita-se que esta encefalopatia seja devido à produção de anticorpos contra o neuroblastoma e tecido neural normal<sup>15</sup>. Apesar desta síndrome estar associada com prognóstico favorável em termos oncológicos<sup>16</sup>, disfunção neurológica prolongada é a regra. Déficits cognitivos são uma seqüela freqüente da síndrome. A terapia mais efetiva é o uso de hormônio adrenocorticotrópico (ACTH).

## DIAGNÓSTICO

### Avaliação Laboratorial

Níveis aumentados dos metabólitos das catecolaminas (ácido vanilmandélico e homovanílico) são encontrados em 90 a 95% dos pacientes<sup>17</sup>.

A anemia ocorre em crianças com envolvimento difuso da medula óssea. Estudos sugerem que a biópsia é superior ao aspirado de medula óssea na detecção de disseminação neoplásica<sup>18</sup>. Recomenda-se a realização de 2 aspirados e de duas biópsias de medula óssea.

### Imagem

Estudos de imagem têm um importante papel na avaliação das crianças com neuroblastoma. Rx simples pode demonstrar massas abdominais ou torácicas calcificadas. Cintilografia óssea pode ser realizada para detecção de metástases corticais ósseas<sup>19</sup>. Lesões metastáticas ocorrem mais comumente nos ossos longos e crânio. Cintilografia com metaiodobenzilguanidina (MIGB) pode ser usada para determinar a extensão da doença e também detectar recorrência do tumor depois do tratamento inicial<sup>20</sup>.

Ultrassonografia, tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) podem trazer informações sobre a extensão local do tumor primário. Invasão do parênquima renal não é comum, mas pode ser detectada radiograficamente pela TC<sup>21</sup>. A RN tem vantagens sobre a TC na avaliação da extensão intraespinal do tumor e na demonstração da relação entre os grandes vasos e o tumor.

## Estadiamento

O estadiamento do neuroblastoma é um aspecto importante no seu manejo. O estágio da doença é uma variável prognóstica significativa que determina a terapia adjuvante. O "International Neuroblastoma Staging System" (INSS) é baseado em variáveis clínicas, radiográficas e cirúrgicas das crianças com neuroblastoma<sup>22</sup>.

### International Neuroblastoma Staging System

**Estádio 1** - tumor localizado, confinado à área de origem; ressecção macroscopicamente completa, com ou sem doença residual microscópica; linfonodos ipsi e contralaterais identificados livres de comprometimento neoplásico.

**Estádio 2A** - tumor unilateral com remoção macroscopicamente incompleta; linfonodos ipsi e contralaterais identificados livres de comprometimento neoplásico.

**Estádio 2B** - tumor unilateral com remoção macroscopicamente completa ou incompleta; linfonodos ipsilaterais comprometidos; linfonodos contralaterais identificados e livres de comprometimento neoplásico.

**Estádio 3** - tumor infiltrando-se através da linha mediana, com ou sem envolvimento de linfonodos regionais; tumor unilateral com linfonodos contralaterais positivos; ou tumor mediano com envolvimento ganglionar bilateral.

**Estádio 4** - metástases a linfonodos distantes, osso, medula óssea, fígado e outros órgãos (exceto os definidos como 4S).

**Estádio 4S** - tumor primário localizado conforme descrito para estágio 1 ou 2, com metástases hepáticas, pele e/ou medula óssea (infiltração < 10% de células neoplásicas).

### Outros fatores prognósticos<sup>10</sup>

**Idade:** a idade do paciente ao diagnóstico é inversamente correlacionada com a sobrevida. Crianças com idade inferior a 1 ano ao diagnóstico apresentam maior sobrevida, independentemente do estágio.

**Localização da moléstia:** tumores retroperitoneais e particularmente de adrenais têm pior prognóstico, enquanto os mediastinais têm melhor sobrevida.

**Metabólitos das catecolaminas na urina:** a excreção urinária de catecolaminas e seus metabólitos, particularmente ácido vanilmandélico (VMA) e ácido homovanílico (HVA), constituem fatores indicativos de prognóstico. A excreção urinária de VMA ou de HVA contribui para a estimativa de sobrevida em pacientes com doença localizada<sup>4</sup>; mas o indicador prognóstico mais acurado, destes metabólitos, é a relação entre a excreção de VMA e HVA. Quando maior que um associa-se a maior sobrevida, e vice-versa.

**Enolase neuroespecífica:** níveis mais elevados de enolase neuroespecífica (NSE) são encontrados em crianças com doença avançada, correlacionando-se com um prognóstico desfavorável. Os níveis de NSE normalizam-se após o desaparecimento do tumor.

**Ferritina sérica:** crianças com níveis normais de ferritina sérica apresentam prognóstico melhor, comparativamente àquelas com níveis elevados. Raramente está alterada em crianças com doença localizada. Há normalização dos valores durante a remissão da doença.

**Desidrogenase láctica:** o nível de desidrogenase láctica (DHL) no soro dos pacientes, ao diagnóstico, tem correlação com o prognóstico. Níveis sanguíneos superiores a 1500 U/ml ou 2,7 vezes o limite superior da normalidade estão associados com doença mais agressiva. Os elevados níveis enzimáticos refletem uma rápida multiplicação celular e/ou a presença de grandes massas tumorais.

**Gangliosídeos:** os gangliosídeos, particularmente o GD2, são encontrados nas membranas de células de neuroblastomas indiferenciados; a avaliação da presença no sangue apresenta possibilidade de diagnóstico e também de prognóstico. Níveis séricos baixos dos gangliosídeos GT1b e GD1b correlacionam-se com evolução desfavorável<sup>8</sup>.

**Histologia:** a presença de estroma neuromatoso (estroma rico) ou ausência de estroma (estroma pobre) correlaciona-se ao prognóstico, e originou a classificação de Shimada. Atualmente, o uso do marcador biológico N-myc (amplificação do oncogêne N-myc) tem sido usado para determinar pior prognóstico.

## TRATAMENTO

As opções terapêuticas usadas no manejo do neuroblastoma são: cirurgia, quimioterapia e radioterapia. A indicação de cada modalidade terapêutica depende do

estadiamento tumoral, idade do paciente e outros fatores prognósticos.

## CIRURGIA

Os objetivos do tratamento cirúrgico são estabelecer o diagnóstico, determinar o estadiamento, excisar o tumor (se localizado) e obter tecido para a realização de estudos biológicos. A ressecabilidade do tumor primário depende de fatores como a localização, mobilidade, relação com estruturas vitais e grandes vasos, e prognóstico do paciente.

## DOENÇA DE BAIXO-RISCO (ESTÁGIOS I, II E IV-S)

Crianças com neuroblastoma estágio I têm uma taxa de sobrevida livre de doença superior a 90% com o tratamento cirúrgico isolado<sup>23, 24, 25</sup>. A quimioterapia é indicada apenas se há recorrência, a não ser que a criança apresente amplificação do oncogêne N-myc ou histologia desfavorável.

O *Pediatric Oncology Group* revisou 101 crianças com neuroblastoma localizado que foram submetidas à excisão macroscópica completa do tumor primário<sup>24</sup>. Nove pacientes apresentaram recidiva, mas seis foram salvas com a quimioterapia de resgate. A radioterapia não indicação neste subgrupo de pacientes.

Em estudo do *Children's Cancer Group*, 374 pacientes com neuroblastoma estágio I e II foram tratados com ressecção do tumor primário<sup>26</sup>. Tratamento adjuvante foi necessário em apenas 10% no estágio I e 20% no estágio II. Amplificação do oncogêne N-myc, histologia desfavorável, idade superior a 2 anos e linfonodos positivos estiveram associados com uma menor sobrevida.

A ressecção radical, resultando em remoção de órgãos normais, particularmente o rim, não se justifica neste grupo de pacientes. A radioterapia foi indicada para o tratamento da doença residual nos tumores estágio II. Contudo, uma revisão de 156 pacientes com neuroblastoma estágio II encontrou uma taxa de sobrevida livre de progressão em 6 anos de 90%, mesmo sem uso de radioterapia<sup>27</sup>. Desta forma, a radioterapia deve ser reservada para pacientes que apresentam falha com o tratamento quimioterápico primário ou secundário.

Na doença estágio III, ou no estágio II com doença extensiva ao redor do rim ou vasos renais, tratamento pré-operatório com quimioterapia reduz significativamente o risco de nefrectomia como resultado da ressecção do tumor primário<sup>28</sup>.

O comportamento geralmente favorável do neuroblastoma estágio IV-S tem sido explicado pelos marcadores bio-

lógicos. A grande maioria destas crianças tem tumores com marcadores inteiramente favoráveis. Contudo, uma pequena percentagem tem marcadores de mal prognóstico, e são estas crianças que tem progressão da doença. A ressecção do tumor primário não é mandatária<sup>29</sup>. Pacientes com doença metastática extensiva e amplificação do oncogene N-myc representam um grupo de alto risco<sup>30</sup>. Estes pacientes devem receber um tratamento mais agressivo, com terapia multimodal<sup>31</sup>. Aqueles com marcadores biológicos favoráveis e assintomáticos podem ser monitorados. Quimioterapia limitada e radioterapia hepática podem ser indicadas para crianças com sintomas significativos. Quimioterapia intensiva é reservada para os pacientes com marcadores adversos.

### DOENÇA DE ALTO RISCO (ESTÁGIOS III E IV)

A extensão do tratamento cirúrgico indicado para os tumores estágio III é motivo de debate. Um relato de 58 pacientes com doença estágio III (*Children's Cancer Group*) determinou que 8 de 12 pacientes como excisão inicial completa e 12 de 14 pacientes com ressecção completa após uma segunda intervenção apresentaram sobrevida a longo-prazo<sup>32</sup>. Uma morbidade significativa foi associada ao tratamento cirúrgico agressivo, incluindo 21 complicações maiores. O *Italian Cooperative Group for Neuroblastoma* relatou melhores taxas de sobrevida com a ressecção completa do tumor após quimioterapia, quando comparada com a ressecção parcial<sup>33</sup>.

Sugeriu-se que algumas crianças com doença estágio III não necessitem de quimioterapia citotóxica, se o marcador biológico N-myc não está presente<sup>34</sup>. Estes resultados não são amplamente aceitos e estudos confirmatórios são necessários antes desta estratégia ser aceita.

A evidência também é conflitante na doença estágio IV entre os estudos que apoiam<sup>35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43</sup> e aqueles que refutam<sup>44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51</sup> o papel da ressecção extensa.

Em um estudo retrospectivo<sup>40</sup>, comparou-se os resultados da ressecção radical do tumor primário com aqueles da cirurgia convencional em pacientes com estágio III e IV. Não se encontrou diferença na sobrevida entre 46 crianças tratadas com cirurgia radical e 34 pacientes tratados com cirurgia convencional. Shorter et al<sup>52</sup> também não encontraram evidência de que a ressecção cirúrgica radical tenha um impacto na sobrevida dos pacientes estágio IV. Nestes estudos não-randomizados, é difícil determinar se a melhor sobrevida naqueles pacientes com ressecção radical é devida à biologia intrínseca mais favorável ou à ressecção completa do tumor.

A combinação de ressecção macroscópica total e radioterapia tem atingido controle local em 84% a 90%

dos pacientes<sup>53</sup>. Em outras séries, quimioterapia intensiva seguida de transplante de medula óssea, ressecção cirúrgica agressiva e radioterapia, resultou em uma taxa de sobrevida global de 56% e uma taxa de recorrência local de apenas 2,6%<sup>54, 55</sup>.

Usualmente, o manejo mais seguro para tumores avançados é quimioterapia seguida de cirurgia<sup>1</sup>. Após a quimioterapia, os tumores ficam menores e mais firmes, com menor risco de ruptura e hemorragia. Desta forma, há um risco reduzido de complicações, particularmente nefrectomia. Uma complicação específica que é encontrada após a ressecção do tumor que envolve o tronco celíaco e a artéria mesentérica superior é a diarreia. Parece ser o resultado da lesão dos nervos autonômicos intestinais<sup>56</sup>.

A cirurgia é geralmente realizada 13 a 18 semanas após o início da quimioterapia (após a realização de 3 a 4 cursos de tratamento quimioterápico)<sup>57</sup>. Alguns tumores permanecem inoperáveis mesmo após a quimioterapia. Outra tentativa de controle local para tumores irresssecáveis é o uso de radioterapia intraoperatória. Esta técnica tem a vantagem de fornecer doses maiores de radioterapia ao campo operatório, enquanto polpa tecidos normais adjacentes<sup>58</sup>.

Infantes com menos de 1 ano de idade com doença local extensa ou doença estágio IV representam um subgrupo especial de pacientes. Marcadores biológicos podem ser usados para identificar quais pacientes têm doença de alto risco e necessitam de terapia intensiva.

### QUIMIOTERAPIA

Uma variedade de agentes quimioterápicos foram desenvolvidos para tratar os pacientes de alto-risco com neuroblastoma. Apesar da resposta inicial ser animadora, a recidiva continua a ser um problema importante, com uma taxa de sobrevida de 4 anos de 20% para pacientes com doença estágio IV<sup>59</sup>.

A dose de quimioterapia necessária para controle tumoral local resulta em mielosupressão significativa, limitando a quantidade de terapia que pode ser dada. O uso de quimioradioterapia mielo-ablativa seguida de transplante autólogo de medula óssea tem resultado em remissão completa em até 50% dos pacientes com doença recorrente estágio IV<sup>60, 61, 62, 63, 64, 65</sup>. Contudo, permanece como problema significativo a recidiva tardia. A presença de doença residual volumosa resulta em maiores taxas de falência do tratamento. Desta forma, o "debulking" cirúrgico ou radioterápico é indicado antes do transplante autólogo de medula óssea. No contexto desta modalidade terapêutica, é necessário lembrar que a toxicidade pode ser letal e as complicações a longo-prazo são incertas.

## NOVAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

O uso de “modificadores” biológicos está sendo investigado para o tratamento do neuroblastoma<sup>66</sup>. O ácido 13-cis-retinóico produz diferenciação do neuroblastoma em meio de cultura celular. Ele foi administrado a crianças com doença avançada por 6 meses após a terapia citotóxica e diminuiu significativamente a frequência de recidiva<sup>67</sup>.

Outras modalidades terapêuticas incluem vacina e terapia com anticorpos contra o marcador de superfície G02 (estudos de fase I e II). Um novo retinóide sintético, o fenretinide, produziu apoptose nas linhagens celulares do neuroblastoma.

A inibição da angiogênese é outra possibilidade terapêutica para este tipo de tumor, particularmente quando há doença residual mínima. A terapia anti-angiogênica se mostrou efetiva em modelos animais, mas ainda não foi usada clinicamente.

O uso de 131I-MIBG (metaiodobenzilguanidina marcada com 131 I) também foi estudada<sup>68</sup>. O tumor primário e as áreas metastáticas captam este radiotraçador, possibilitando efeitos terapêuticos. Análises preliminares sugerem respostas objetivas em termos de redução de volume tumoral.

## RADIOTERAPIA

A radioterapia é efetiva para o controle local do neuroblastoma e o risco de recidiva local pode ser correlacionado com os marcadores biológicos tumorais. Apesar da radioterapia não promover benefícios em tumores de baixo-risco, ela tem aumentado as taxas de controle local da doença em estágio IV ou tumores volumosos (bulky) estágio III<sup>27</sup>.

As doses radioterápicas comumente usadas variam entre 15 e 30 Gy, dependendo da idade do paciente, localização e extensão da doença residual. Apesar da possibilidade de radioterapia intra-operatória, não há dados convincentes que indiquem uma maior efetividade da mesma quando comparada à radioterapia externa<sup>69</sup>.

### PONTOS CHAVE: NEUROBLASTOMA

- O neuroblastoma é o tumor sólido extra-craniano mais comum em crianças.
- Doença metastática ocorre em 70% dos pacientes. Crianças com menos de 1 ano têm melhores taxas de sobrevida.
- Ressecção cirúrgica completa é curativa para doença de baixo-risco.
- Amplificação do oncogene N-myc, encontrada em 30% a 40% dos pacientes com doença avançada, está asso-

ciada com progressão tumoral. O prognóstico também depende da idade do paciente e do estadiamento tumoral.

**Conflito de interesses:** Nada a declarar.

## REFERÊNCIAS

1. Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Saunders, 2007.
2. Brodeur GM: Neuroblastoma and other peripheral neuroectodermal tumors. In: Fernbach DJ, Vietti TJ, ed. Clinical Pediatric Oncology, 4th ed.. St Louis: Mosby-Year Book; 1991:337.
3. Everson TC, Cole WH: Spontaneous Regression of Cancer, Philadelphia: WB Saunders; 1966:88-163.
4. Fortner J, Nicastrì A, Murphy ML: Neuroblastoma: Natural history and results of treating 133 cases. *Ann Surg* 1968; 167:132-142.
5. Knudson Jr AG, Strong LC: Mutation and cancer: Neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 1972; 24:514-532.
6. Robertson CM, Tyrrell JC, Pritchard J: Familial neural crest tumours. *Eur J Pediatr* 1991; 150:789-792.
7. Kushner BH, Gilbert F, Helson L: Familial neuroblastoma: Case reports, literature review and etiologic considerations. *Cancer* 1986; 57:1887-1893.
8. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: Recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer* 1999; 86:349-363.
9. Shimada H, Chatten J, Newton Jr WA, et al: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73:405-416.
10. Aspectos clínicos, terapêuticos e variáveis de prognóstico em crianças maiores de um ano portadoras de neuroblastoma não disseminado. Jairo Cartum; Lilian Maria Cristófani; Israel Bendit; Vicente Odone Filho. *Pediatria (São Paulo)* 2004;26:159-171.
11. Enzinger FM, Weiss SW: Soft Tissue Tumors, St Louis: CV Mosby; 1988:828-831.
12. Benjamin SP, McCormack LJ, Effler DB, et al: Primary tumors of the mediastinum. *Chest* 1972; 62:297-303.
13. Haase GM, O'Leary MC, Stram DO, et al: Pelvic neuroblastoma: Implications for a new favorable subgroup. A Children's Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol* 1995; 2:516-523.
14. Cooney DR, Voorhess ML, Fisher JE, et al: Vasoactive intestinal peptide producing neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1982; 17:821-825.
15. Farrelly C, Daneman A, Chan HSL, et al: Occult neuroblastoma presenting with opsomyoclonus: Utility of computed tomography. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142:807-810.
16. Altman AJ, Baehner RL: Favorable prognosis for survival in children with coincident opso-myoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976; 37:846-852.
17. Williams CM, Greer M: Homovanillic acid and vanillylmandelic acid in diagnosis of neuroblastoma. *JAMA* 1963; 183:836-840.
18. Franklin IM, Pritchard J: Detection of bone marrow invasion by neuroblastoma is improved by sampling at two sites with both aspirates and trephine biopsies. *J Clin Pathol* 1983; 36:1215-1218.
19. Heisel MA, Miller JH, Reid BS, Siegel SE: Radionuclide bone scan in neuroblastoma. *Pediatrics* 1983; 71:206-209.
20. Geatti O, Shapiro B, Sisson J, et al: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy for the location of

- neuroblastoma: Preliminary experience in ten cases. *J Nucl Med* 1985; 26:736-742.
21. Albregts AE, Cohen MD, Galliani CA: Neuroblastoma invading the kidney. *J Pediatr Surg* 1994; 29:930-933.
  22. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al: Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993; 11:1466-1477.
  23. O'Neill JA, Littman P, Blitzer P, et al: The role of surgery in localized neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1985; 20:708-712.
  24. Nitschke R, Smith EI, Shochat S, et al: Localized neuroblastoma treated by surgery: A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1988; 6:1271-1279.
  25. DeBernardi B, Conte M, Mancini A, et al: Localized resectable neuroblastoma: Results of the second study of the Italian Cooperative Group for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1995; 13:884-893.
  26. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al: Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 2000; 18:18-26.
  27. Matthay KK, Sather HM, Seeger RC, et al: Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol* 1989; 7:236-244.
  28. Shamberger RC, Smith EI, Joshi VV, et al: The risk of nephrectomy during local control in abdominal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1998; 33:161-164.
  29. Nickerson HJ, Nesbit ME, Grosfeld JL, et al: Comparison of stage IV and IV-S neuroblastoma in the first year of life. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13:261-268.
  30. Martinez DA, King DR, Ginn-Pease ME, et al: Resection of the primary tumor is appropriate for children with stage IV-S neuroblastoma: An analysis of 37 patients. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1016-1021.
  31. Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al: Treatment of stage 4S neuroblastoma—report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 2003; 89:470-476.
  32. Haase GM, Wong KY, DeLorimier AA, et al: Improvement in survival after excision of primary tumor in stage III neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1989; 24:194-200.
  33. Garaventa A, DeBernardi B, Pianca C, et al: Localized but unresectable neuroblastoma: Treatment and outcome of 145 cases. *J Clin Oncol* 1993; 11:1770-1779.
  34. Kushner BH, Cheung NKV, LaQuaglia MP, et al: Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1996; 14:373-381.
  35. Cecchetto G, Luzzatto C, Carli M, et al: The role of surgery in non-localized neuroblastoma: Analysis of 59 cases. *Tumori* 1983; 69:327-329.
  36. LeTourneau JN, Bernard JL, Hendren WH, et al: Evaluation of the role of surgery in 130 patients with neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1985; 20:244-249.
  37. Haase GM, O'Leary MC, Ramsay N, et al: Aggressive surgery combined with intensive chemotherapy improves survival in poor risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1991; 26:1119-1123.
  38. Tsuchida Y, Yokoyama J, Kaneko M, et al: Therapeutic significance of surgery in advanced neuroblastoma: A report from the Study Group of Japan. *J Pediatr Surg* 1992; 27:616-622.
  39. Chamberlain RS, Quinones R, Dinndorf P, et al: Complete surgical resection combined with aggressive adjuvant chemotherapy and bone marrow transplantation prolongs survival in children with advanced neuroblastoma. *Ann Surg* 1995; 2:93-100.
  40. DeCou JM, Bowman LC, Rao BN, et al: Infants with metastatic neuroblastoma have improved survival with resection of the primary tumor. *J Pediatr Surg* 1995; 30:937-941.
  41. Yokoyama J, Ikawa J, Endow M, et al: The role of surgery in advanced neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 1995; 5:23-26.
  42. Adkins ES, Sawan R, Gerbing RB, et al: Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: A Children's Oncology Group Study. *J Pediatr Surg* 2004; 39:931-936.
  43. Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al: Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: Does it really make sense?. *J Pediatr Surg* 2003; 38:1735-1738.
  44. Sitarz A, Finklestein J, Grosfeld J, et al: An evaluation of the role of surgery in disseminated neuroblastoma: A report from the Children's Cancer Study Group. *J Pediatr Surg* 1983; 18:147-151.
  45. Matsumura M, Atkinson JB, Hays DM, et al: An evaluation of the role of surgery in metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1988; 23:448-453.
  46. Adams GA, Shochat SJ, Smith EI, et al: Thoracic neuroblastoma: A Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Surg* 1993; 28:372-377.
  47. Losty P, Quinn F, Breatnach F, et al: Neuroblastoma—a surgical perspective. *Eur J Surg Oncol* 1993; 19:23-26.
  48. Kiely EM: The surgical challenge of neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1994; 29:128-133.
  49. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M: Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma?. *J Pediatr Surg* 1997; 32:1616-1619.
  50. Castel V, Tovar JA, Costa E, et al: The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002; 37:1574-1578.
  51. von Schweinitz D, Hero B, Berthold F: The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Surg* 2002; 12:402-409.
  52. Shorter NA, Davidoff AM, Evans AE, et al: The role of surgery in the management of stage IV neuroblastoma: A single institution study. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:287-291.
  53. Wolden SL, Gollamudi SV, Kushner BH, et al: Local control with multimodality therapy for stage 4 neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:969-974.
  54. Marcus KJ, Shamberger RC, Litman H, et al: Primary tumor control in patients with stage 3-4 unfavorable neuroblastoma treated with tandem double autologous stem cell transplants. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003; 25:934-940.
  55. von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al: Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 2005; 40:936-941.discussion 941.
  56. Rees H, Markley MA, Kiely EM, et al: Diarrhea after resection of advanced abdominal neuroblastoma: A common management problem. *Surgery* 1998; 123:568-572.
  57. Azizkhan RG, Haase GM: Current biologic and therapeutic implications in the surgery of neuroblastoma. *Semin Surg Oncol* 1993; 9:493-501.
  58. Leavey PJ, Odom LF, Poole M, et al: Intra-operative radiation therapy in pediatric neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1997; 28:424-428.
  59. Ikeda K, Nakagawara A, Yano H, et al: Improved survival rate in children over one year of age with stage III or IV neuroblastoma following an intensive chemotherapeutic regimen. *J Pediatr Surg* 1989; 24:189-193.
  60. Moss TJ, Fonkalsrud EW, Feig SA, et al: Delayed surgery and bone marrow transplantation for widespread neuroblastoma. *Ann Surg* 1987; 206:514-520.
  61. Seeger RC, Villablanca JG, Matthay KK, et al: Intensive chemoradiotherapy and autologous bone marrow transplantation for poor prognosis neuroblastoma. *Prog Clin Biol Res* 1991; 366:527-534.
  62. Dinndorf P, Johnson L, Gaynon P, et al: Outcome of autologous (auto) vs. allogeneic (allo) bone marrow transplantation in 25 children with neuroblastoma (nb) and unfavorable features (UPF) [abstract]. *J Cell Biochem* 1992; 16A(Suppl):201.

63. Mugishima H, Iwata M, Okabe I, et al: Autologous bone marrow transplantation in children with advanced neuroblastoma. *Cancer* 1994; 74:972-977.
64. Matthay KK, O'Leary MC, Ramsay NK, et al: Role of myeloablative therapy in improved outcome for high risk neuroblastoma: Review of recent Children's Cancer Group results. *Eur J Cancer* 1995; 31A:572-575.
65. Grupp SA, Stern JW, Ross AA, et al: Tandem high dose therapy in rapid sequence for children with high-risk neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2000; 13:2567-2575.
66. Villablanca JG, Khan AA, Avramis VI, et al: Phase I trial of 13-cis-retinoic acid in children with neuroblastoma following bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1995; 13:894-901.
67. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al: Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341:1165-1173.
68. Hutchinson RJ, Sisson JC, Shapiro B, et al: I-131-metaiodobenzylguanidine treatment in patients with refractory advanced neuroblastoma. *Am J Clin Oncol* 1992; 15:226-232.
69. Haas-Kogan DA, Fisch BM, Wara WM, et al: Intraoperative radiation therapy for high-risk pediatric neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 47:985-992.