

# Relato de Caso

## CONTROVÉRSIAS SOBRE O TRATAMENTO DO NEUROBLASTOMA METASTÁTICO (IV-S) EM LACTENTE

CONTROVERSIES OF THE TREATMENT OF METASTATIC NEUROBLASTOMA (IV-S) IN INFANTS

ADRIANA CARTAFINA PEREZ-BÓSCOLLO\*, MAX CARSLAD SCHLOBACH\*\*, ANDREZA VARGAS SILVA\*\*\*, DANIELA CHAVES TARQUINIO\*\*\*, KÁTIA DELALÍBERA PACHECO\*\*\*, MARIA FERNANDA CURRI BARRA\*\*\*, ELIZABETH MORINAKA\*\*\*\*

### RESUMO

**Objetivos:** Descrever caso de neuroblastoma em sua forma menos freqüente (estágio IV-S), com metástases avançadas em fígado e medula óssea em lactente de cinco meses, relatando as divergências entre as opiniões dos autores de uma extensa revisão de literatura em relação às condutas e aos resultados. **Descrição:** Lactente de cinco meses apresentou-se com febre e hepatomegalia a esclarecer. Ultra-sonografia abdominal demonstrou fígado com dimensões aumentadas, ecotextura heterogênea às custas de numerosas imagens hipoeólicas difusamente distribuídas e, na supra-renal direita, massa hiperecólica de contornos bem definidos, medindo, aproximadamente, 65 cm<sup>3</sup>. Biópsia de medula óssea e de fígado revelou neoplasia maligna de pequenas células redondas e azuis compatíveis com neuroblastoma. O tratamento consistiu de sete ciclos de quimioterapia, seguida pela ressecção do tumor. O exame anátomo-patológico evidenciou ganglioneuroblastoma, “intermixed”. **Comentários:** Não há uma padronização de conduta em relação ao neuroblastoma estadiado como IV-S. Alguns autores sugerem que não se deve tratar esse tumor em pacientes menores de um ano, pela alta taxa de regressão espontânea. Outros consideram a quimioterapia a conduta mais adequada. A ressecção cirúrgica imediata ou após a quimioterapia é também controversa.

**Palavras-chave:** Neuroblastoma/terapia; Estadiamento de neoplasias; Neoplasias hepáticas/terapia; Neoplasias das glândulas supra-renais/terapia; Lactente

### INTRODUÇÃO

Os neuroblastomas são tumores provenientes das simpátogônias, ou seja, células nervosas indiferenciadas da crista neural, as quais originam a medula da supra-renal e todos os gânglios e plexos simpáticos, o que explica não apenas o local preferencial de surgimento dessas neoplasias, mas também sua ampla distribuição pelo organismo<sup>1</sup>.

O local primário mais freqüente é o retroperitônio – medula da supra-renal ou gânglios simpáticos –, mas pode também localizar-se na região cervical, mediastino posterior e pele. Sua etiologia é desconhecida. Padrões complexos de anormalidades genéticas interagem para determinar o fenótipo clínico. Os tumores neuroblásticos são classificados pela patologia (Classificação Internacional de Shimada) em quatro categorias: neuroblastoma (NB), ganglioneuroblastoma *intermixed* (GNBi), ganglioneuroma (GN) e ganglioneuroblastoma nodular (GNBn), que diferem entre si pelo grau de maturação celular<sup>2</sup>. Os ganglioneuromas, forma benigna dos neuroblastomas, são constituídos exclusivamente por células ganglionares diferenciadas. Os ganglioneuroblastomas são tumores raros, classificados num estágio intermediário entre o neuroblastoma e o ganglioneuroma. Os tumores de células imaturas e indiferenciadas são mais agressivos e aparecem principalmente em crianças mais jovens – idade inferior a dois anos –, enquanto que os tumores de células maduras e diferenciadas ocorrem em crianças mais velhas – média de idade

\* Professora adjunto-doutora e coordenadora da Disciplina de Cirurgia Pediátrica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM), Uberaba - Minas Gerais.

\*\* Professor da Disciplina de Cirurgia Pediátrica da FMTM, Uberaba - Minas Gerais

\*\*\* Alunas do 6o ano médico de 2003 da FMTM, Uberaba – Minas Gerais

\*\*\*\* Médica oncologista da Associação de Combate ao Câncer do Brasil Central e do Hospital Dr. Hélio Angotti, de Uberaba – Minas Gerais

Instituição onde o trabalho foi desenvolvido: Disciplina de Cirurgia Pediátrica da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro – Uberaba – Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Adriana Cartafina Perez-Bóscollo.

Rua Dr. Mozart Furtado Nunes, 303/1800

Bairro São Sebastião.

CEP: 38060-400.

Uberaba-MG

e-mail: acperezboscollo@terra.com.br

Data de Submissão:

23/06/03

Data de Aprovação:

06/09/04

aproximada de sete anos – e têm um comportamento mais benigno<sup>3</sup>. Os ganglioneuromas e os ganglioneuroblastomas podem surgir da maturação, espontânea ou induzida por tratamento, a partir de formas mais indiferenciadas<sup>4</sup>. O estadiamento do neuroblastoma – estádios I, II, III, IV e IV-S – depende do tamanho do tumor primário, da possibilidade de ressecá-lo cirurgicamente, do comprometimento de gânglios regionais e da presença de metástases a distância<sup>5</sup>. Os neuroblastomas são associados à presença de vários marcadores, o que lhes confere particular importância na detecção de doença ativa e na constatação de seu controle. Os mais importantes são as catecolaminas (dopamina [DA] e norepinefrina [NE]) e seus metabólitos (ácidos vanilmandélico [VMA] e homovanílico [HVA]). Crianças com idade acima de 12 meses ao diagnóstico, estágio IV da doença e tipo histológico mais agressivo do tumor, relacionam-se com altos níveis urinários de VMA, HVA, NE e DA, sugerindo associação com possível bloqueio no metabolismo da dopamina nesses casos<sup>6</sup>. Idade acima de um ano ao diagnóstico e doença disseminada ao esqueleto e/ou medula óssea são fatores que determinam pior prognóstico. O grau de risco representado por esses dois fatores é tão grande que diminuiu a importância de outros fatores de prognóstico, como a amplificação do oncogene N-myc, classificação histopatológica de Shimada, ferritina sérica, DHL sérica, relação VMA/HVA e conteúdo de DNA<sup>7</sup>. Um aspecto peculiar dos neuroblastomas é a alta taxa de regressão espontânea em crianças com idade inferior a 12 meses e com extenso envolvimento do fígado e/ou medula óssea e a presença de numerosos nódulos subcutâneos (estágio IV-S, *special*).

## RELATO DO CASO

ABSS, cinco meses de idade, sexo feminino, cor branca, natural e procedente de Uberaba-MG, foi atendida no Pronto-Socorro Infantil do Hospital Escola da FMTM em abril de 2001, apresentando quadro de febre há dois dias. Ao exame físico, evidenciou-se abdome globoso, tenso e fígado palpável a 9cm do rebordo costal direito, ocupando todo o abdômen superior (Figura 1). A ultra-sonografia abdominal mostrou fígado com dimensões aumentadas de ecotextura heterogênea às custas de numerosas imagens hipoecóicas difusamente distribuídas, de tamanhos variados. Na supra-renal direita, massa hiperecólica, de contornos bem definidos, medindo 5,2cm x 4,2cm x 4,3cm (65cm<sup>3</sup>). A tomografia computadorizada evidenciou fígado de diâmetro aumentado com múltiplas imagens nodulares em ambos os lóbulos (Figura 2); lesão expansiva em topografia de supra-renal direita ultrapassando linha média com calcificação no seu interior e densidade heterogênea; baço e rins normais. A urografia excretora mostrou imagem de “lúrio caído” no rim direito. A hipótese diagnóstica foi de neoplasia de supra-renal direita com metástases hepáticas.

Foram detectados VMA (ácido vanilmandélico) de 6,2 Umol/24 horas (valor normal: até 35Umol/24horas) e HVA (ácido homovanílico) 4,7 mg/24horas (normal: 1,4 a 4,7mg/24horas). A biópsia hepática por agulha revelou neoplasia maligna de pequenas células redondas e azuis, compatíveis com neuroblastoma. No mielograma foram vistos agrupamentos celulares compostos por pequenas células, com núcleo aparentemente maduro e citoplasma escasso, sugerindo neuroblastoma. As avaliações radiológicas e cintilográficas mostraram ausência de metástases ósseas. A pesquisa do oncogene N-myc não é realizada nesse hospital. A paciente foi submetida a sete ciclos de quimioterapia pré-operatória utilizando-se cisplatina – 90 mg/m<sup>2</sup>, no 1º dia, 21/21 dias –, epirrubicina – 50 mg/m<sup>2</sup>, no 1º dia, 21 em 21 dias – e ciclofosfamida – 150 mg/m<sup>2</sup>, cinco dias, 21 em 21 dias. A tomografia computadorizada de controle, após sete meses, mostrou redução das dimensões da massa supra-renal direita para 2,0cm x 2,4cm x 1,8cm (4,6cm<sup>3</sup>) e desaparecimento das imagens no fígado (Figura 3). Em fevereiro de 2002, o tumor foi ressecado e o exame anatomopatológico evidenciou ganglioneuroblastoma *intermixed*. A criança foi submetida a outros doze ciclos de ciclofosfamida pós-operatórios e está sob controle, em aparente remissão.



Figura 1 - Abs, cinco meses, apresentando hepatomegalia

## DISCUSSÃO

Neuroblastoma é o tumor sólido extracraniano mais freqüente em crianças. Representa 10% dos cânceres pediátricos e 15% da mortalidade na criança com neoplasia<sup>3</sup>. O quadro clínico é extremamente variado. A evidência inicial mais comum é a presença de massa dura, de superfície irregular, indolor, sem predomínio quanto à lateralidade. Sinais e sintomas como hipertensão, rubor cutâneo, sudorese excessiva, taquicardia e cefaléia podem ser ocasionalmente observados como efeitos metabólicos secundários à produção de catecolaminas. Nos casos avançados, aumento do volume abdominal, desnutrição

leve, febre e ataxia são achados comuns. Frequentemente, já se apresentam ao diagnóstico com várias metástases. Os principais sítios são medula óssea (70,5%), ossos (55,7%), linfonodos (30,9%), fígado (29,6%), ossos do crânio (18,2%), pulmões (3,3%) e sistema nervoso central (0,6%). A apresentação primária e os padrões de metástases diferem com a idade e as características biológicas do tumor. A taxa de sobrevida livre de doença é menor em pacientes com metástases nos ossos, medula óssea, pulmões, órbita e sistema nervoso central e maior naqueles pacientes com metástases no fígado e na pele<sup>8</sup>. Elementos clínicos não são suficientes para definir um mau prognóstico. Lactentes que tiveram doença progressiva e faleceram, apesar da quimioterapia instituída, revelaram amplificação do gene N-myc, o que não representa o padrão biológico usual dos estágios IV-S<sup>7-14</sup>. No presente relato, a paciente apresentou, como primeira manifestação clínica, febre e aumento do volume abdominal, associados a comprometimento orgânico extenso, conforme os exames de imagem, permitindo enquadrá-la, já de início, num estágio avançado da doença. Pela idade inferior a um ano e ausência de metástases ósseas, a criança foi estadiada clinicamente como IV-S, apesar de não apresentar nódulos subcutâneos. Nesse estágio, concentram-se os casos que sofrem regressão espontânea e, por tal razão, são passíveis apenas de observação. No entanto, Nickerson<sup>9</sup> descreve que, em pacientes do estágio IV-S, 10% a 20% de óbitos são por complicações precoces, principalmente quando estão presentes sintomas. Diante do importante acometimento hepático, optou-se pela quimioterapia em vez de se aguardar a regressão espontânea, tendo-se em vista a alta eficácia e a menor toxicidade dos quimioterápicos atuais, concordando com alguns outros autores que recomendam a quimioterapia pré-operatória, porque melhora a taxa de ressecção completa do tumor e o prognóstico dos pacientes<sup>10</sup>. Grosfeld<sup>1</sup> relatou que pacientes entre sete semanas e 12 meses de vida e com nódulos subcutâneos devem ser considerados de baixo risco com sobrevida de 86%, muitas das vezes sem tratamento específico ou apenas com terapia branda. Ele considerou de alto risco – sobrevida de 32% – os pacientes com idade inferior a seis semanas e sem nódulos subcutâneos.

O caso relatado poderia ser considerado como de baixo risco pelo fato de a paciente ter idade inferior a 12 meses, porém apresentava grande hepatomegalia e nenhuma metástase cutânea, o que nos fez optar pela quimioterapia pré-operatória, ainda que o número de ciclos e de drogas utilizadas possam ter sido excessivos.

Essa neoplasia pode obter maturação, espontânea ou induzida por tratamento, de formas indiferenciadas – neuroblastomas – para outras mais diferenciadas – ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma. Se considerarmos o caso acima, veremos que houve regressão das metástases e redução significativa do volume do tumor primário com o tratamento quimioterápico. Essa resposta favorável não permitiu julgar que o tumor tenha se transformado em



**Figura 2** - Tomografia computadorizada mostrando múltipla nodulações hepáticas.



**Figura 3** - Tomografia computadorizada de controle após quimioterapia: desaparecimento das metástases hepáticas e presença de lesão expansiva em supra-renal direita.

benigno e optou-se pela cirurgia, apesar de autores como Grosfeld<sup>1</sup> e Nickerson<sup>9</sup> considerarem que esta não contribui para o resultado final em pacientes com tumor disseminado. Retrospectivamente, pode-se também questionar o uso de quimioterapia após a ressecção cirúrgica, embora os autores reconheçam que, feito o diagnóstico anatomopatológico de ganglioneuroblastoma, histologicamente “maligno”, seja difícil não propor tratamento adicional. Acredita-se hoje que os avanços no tratamento das crianças com neuroblastoma avançado devem ser creditados à quimioterapia. O papel do tratamento cirúrgico nesses casos ainda é bastante controverso. Nos estádios iniciais I, II e III a cirurgia pode ser curativa, mas em pacientes no estágio IV parece somente prolongar a sobrevida. Guglielmi<sup>11</sup>, em estudo retrospectivo de 97 casos de neuroblastomas IV-S não tratados, revela que pacientes submetidos à ressecção do tumor primário ao diagnóstico não tiveram melhores resultados do que aqueles não operados. A paciente do caso em discussão também não foi operada ao diagnóstico, concordando com esse autor. O

tipo de ressecção, se parcial ou completa, é discutível. Kaneko<sup>12</sup>, observou que todos os pacientes que foram submetidos à ressecção parcial do tumor primário permaneceram sem resquícios da doença, demonstrando que a ressecção completa não é necessariamente indicada, principalmente em crianças com idade inferior a um ano. Contrária a essa posição, a taxa de sobrevida dos pacientes de Losty<sup>13</sup>, em dois anos, foi de 100% no estágio I, 86% no estágio II, 55% no estágio III, 12% no estágio IV e 50% no IV-S. Seus pacientes foram submetidos à ressecção completa do tumor primário, seguido de quimioterapia intensiva. A taxa de 50% subiu para 69% quando o paciente era submetido à quimioterapia intensiva, seguida pela cirurgia.

Julgamos oportuna a publicação deste caso em que houve boa resposta com o tratamento quimioterápico acrescido pelo cirúrgico, o qual se justifica, mesmo indo contra os princípios de vários autores, por ter sido retirado o tumor maligno. Por essas controvérsias no tratamento, achamos válido enfatizar que, apesar de freqüente na infância, o planejamento terapêutico dos neuroblastomas ainda é muito discutido, principalmente em relação ao papel da Cirurgia nos casos avançados.

#### ABSTRACT

**Objectives:** A case of neuroblastoma in its less frequent form (stage IV-S) with advanced metastases in liver and bone marrow in a five-month-old infant is described.

**Description:** The patient presented fever and hepatomegaly. Abdominal ultrasonography showed liver with augmented dimensions, heterogeneous echotexture due to numerous and diffusely distributed hypoechoic images. A 65 cm<sup>3</sup> hyperechoic mass in right adrenal, with well-defined contours was detected. Biopsy of bone marrow and liver revealed malignant neoplasm of small round blue cells, compatible with neuroblastoma. Treatment consisted of seven chemotherapy cycles followed by tumor resection. Histological examination revealed intermixed ganglioneuroblastoma. **Comments:** A discussion on different approaches to treatment of IV-S stage neuroblastoma is made.

**Keywords:** Neuroblastoma/therapy; Neoplasm staging; Liver neoplasms/therapy; Adrenal gland Neoplasms/therapy; Infant

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Grosfeld JL. Neuroblastoma. In: O'Neil JA, editor. Pediatric surgery. St. Louis: Mosby;1998.
- 2- Shimada H, Umehara S, Monobe Y. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. Cancer. 2001;92:2451-61.
- 3- Lonergan GJ, Schwab CM, Suarez ES, Carlson CL. Neuroblastoma, ganglioneuroblastoma and ganglioneuroma: radiologic-pathologic correlation. Radiographics. 2002;22:1911-34.
- 4- Sitartz AL, Santuly TV, Wigger HJ. Complete maturation of neuroblastoma with bone metastases in documented stages. J Pediatr Surg. 1975;10:533-6.
- 5- Castleberry RP, Pritchard P, Ambros P. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG): a preliminary report. Eur J Cancer. 1997;33:2113-6.
- 6- Zambrano E, Reyes-Mugica M. Hormonal activity may predict aggressive behavior in neuroblastoma. Pediatr Dev Pathol. 2002;5(2):190-9.
- 7- Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. J Clin Oncol. 2000;18:1260-8.
- 8- DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. J Pediatr Hematol Oncol. 1999;21:181-9.
- 9- Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: A Children's Cancer Group study. J Clin Oncol. 2000;18:477-84.
- 10- Simon S, Hummer HP, Carbon R, Klein P. "As much as possible"- An outdated concept in advanced neuroblastoma? Langenbecks Arch Chir Suppl Kongressbd. 1996;113:1056-61.
- 11- Guglielmi M, De Bernardi B, Rizzo A. Resection of primary tumor at diagnosis in stage IV-S neuroblastoma: thus it affect the clinical course? J Clin Oncol. 1996;14:1537-44.
- 12- Kaneko M, Iwakawa M, Ikebukuro K, Ohkawa H. Complete resection is not required in patients with neuroblastoma under 1 year of age. J Pediatr Surg. 1998;33:1690-4.
- 13- Losty P, Quinn F, Breatnach F, O'Meara A, Fitzgerald RJ. Neuroblastoma-a surgical perspective. Eur J Surg Oncol. 1993;19:33-6.
- 14- Garvin JR, Bendit I, Nisen, PD. N-myc oncogene expression and amplification in metastatic lesions of stage IV-S neuroblastoma. Cancer. 1990;65:2572-9.