

PROGRAMA INSTITUCIONAL DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA PIBIC/CNPq
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROF. FERNANDO FIGUEIRA

**PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO E SOBREVIDA DE CRIANÇAS COM
NEUROBLASTOMA: EXPERIÊNCIA DE UM SERVIÇO DE REFERÊNCIA
NO NORDESTE DO BRASIL**

***CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL PROFILE AND SURVIVAL OF CHILDREN
WITH NEUROBLASTOMA: EXPERIENCE FROM A REFERENCE CENTER IN
NORTHEASTERN BRAZIL***

Eduarda Coutinho Albuquerque Neiva Coêlho¹, Alice Rodrigues Barbosa de Moraes², Leticia Ribeiro Maciel Pereira³, Marina Lundgren de Melo Batista⁴, Roberta Gomes Ribeiro Gonçalves Pinto⁵, Kaline Maria Maciel de Oliveira Pereira⁶, Mecneide Mendes Lins⁷, Ticiania Ester Mattos Pascoal Meira⁸, Maria Júlia Gonçalves de Mello⁹

¹ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE, ORCID: 0000-0002-6903-1337, e-mail: eduardacoutinhoneiva@gmail.com

² Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE, ORCID: 0000-0003-2142-9773, e-mail: alicerbmoraes@gmail.com

³ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE, ORCID: 0009-0005-4626-4743, e-mail: leticiaribeiriomaciel@outlook.com

⁴ Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS), Recife-PE, ORCID: 0000-0002-8655-0817, e-mail: marinalundgrenbatista@gmail.com

⁵ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, ORCID: 0009-0004-2677-8010, e-mail: betagrg1@gmail.com

⁶ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, ORCID: 0000-0002-7549-1495, e-mail: kalinemmop@gmail.com

⁷ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, e-mail: mecneide.mendes@gmail.com

⁸ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, e-mail: ticipascoal@hotmail.com

⁹ Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), Recife-PE, ORCID: 0000-0003-4645-8343, e-mail: mjuliagmello@gmail.com

Linha de pesquisa: Estudos clínicos, epidemiológicos e translacionais de doenças e agravos que necessitam de Cuidados Paliativos

Reconhecimento de apoio ao estudo: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira através do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC/CNPq) e Faculdade Pernambucana de Saúde

Lista de Participantes:

Autora:

Eduarda Coutinho Albuquerque Neiva Coêlho

Graduanda do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Tel.: (81) 9.9147-3773

CPF: 099.432.674-29

E-mail.: eduardacoutinhoneiva@gmail.com

Colaboradoras:

Alice Rodrigues Barbosa de Moraes

Graduanda do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambuca de Saúde

Tel.: (81) 9.9770-0040

CPF: 094.474.424-98

E-mail: alicerbmoraes@gmail.com

Leticia Ribeiro Maciel Pereira

Graduanda do 8º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saude. (FPS).

Tel.: (81) 9.9738-8078

CPF: 109.915.894-08

E-mail: leticaribeiomaciel@outlook.com

Marina Lundgren de Melo Batista

Graduanda do 10º período de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde (FPS)

Tel: (81) 9.9632-5133

CPF: 108.963.294-02

E-mail: marinalundgrenbatista@gmail.com

Orientadora e coorientadoras:

Maria Júlia Gonçalves de Mello

Médica Pediatra.

Doutora em Medicina Tropical pelo Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Docente e pesquisadora do programa de Pós-Graduação do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Tel.: (81) 9.8739-3427.

E-mail: mjuliagmello@gmail.com

Roberta Gomes Ribeiro Gonçalves Pinto

Médica Oncologista Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP)

Tel.: (81) 9.8800-7719

CPF: 625.636.533-04

E-mail: betarg1@gmail.com

Kaline Maria Maciel de Oliveira Pereira

Médica Pediatra.

Mestre em Saúde Materno Infantil e Coordenadora da residência de Oncologia
Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP).

Tel.: (81) 9.8897-4543.

E-mail: kalinemmop@gmail.com

Mecneide Mendes Lins

Médica Pediatra.

Doutora em Oncologia pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA).

Coordenadora da Oncologia Pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof.
Fernando Figueira (IMIP).

Tel.: (81) 9.8835-0444.

E-mail: mecneide.mendes@gmail.com

Ticiane Ester Mattos Pascoal Meira

Médica Patologista.

Mestra em Patologia pela Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

Tel.: (81) 9.9247-4815.

CPF: 641.610.483-00

E-mail: ticipascoal@hotmail.com

Contagem de palavras:

a) Resumo: 210

b) Texto Principal: 2557

Número de tabelas: 3

Número de figuras: 1

Abreviações:

NB Neuroblastoma

DHL	Desidrogenase Láctica
INRG	International Neuroblastoma Risk Group
IMIP	Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira
INSS	International Neuroblastoma Staging System
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
GNB	Ganglioneuroblastoma
GN	Ganglioneuroma

RESUMO

OBJETIVOS: Descrever o perfil clínico e epidemiológico e a sobrevida de pacientes portadores de neuroblastoma admitidos no serviço de oncologia pediátrica do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) no período de 2005 a 2020. **MÉTODOS:** Estudo transversal inserido em projeto âncora envolvendo 126 crianças menores de 18 anos diagnosticadas com neuroblastoma em serviço de referência em oncologia pediátrica no Nordeste do Brasil entre 2005 e 2020. Foram analisadas variáveis sócio-demográficas, clínicas, laboratoriais e de evolução através do programa Stata 13.0 e calculada a probabilidade de sobrevida global no método Kaplan-Meier. **RESULTADOS:** A mediana de idade dos participantes em meses foi de 26,5, com predomínio em brancos (41,2%) e no sexo feminino (59,5%). As características mais frequentes foram: presença de febre (44,4%), sítio primário em adrenal (52,4%), metástases em medula óssea (46,8%), estágio INSS 4 (61,1%), histologia desfavorável e MYCN negativo. Óbitos ocorreram em 65% dos pacientes, com sobrevida global em cinco anos de 32,4%. **CONCLUSÃO:** O diagnóstico do Neuroblastoma é um desafio em países de baixa e média renda pelas limitações referentes ao diagnóstico e à classificação de risco da doença, com baixa chance de cura. São necessários mais estudos que avaliem o perfil desses pacientes, permitindo um melhor manejo da neoplasia e uma menor letalidade e maior sobrevida global nesses países.

Palavras-chave (DecS): Neuroblastoma, Oncologia, Fatores Epidemiológicos, Prognóstico, Sobrevida

ABSTRACT

OBJECTIVES: Describe the clinical and epidemiological profile and the survival of patients with neuroblastoma admitted to the pediatric oncology service at the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP) from 2005 to 2020. **METHODS:** A cross-sectional study embedded in a core project involving 126 children under 18 years of age diagnosed with neuroblastoma in a pediatric oncology reference service in Northeast Brazil between 2005 and 2020. Socio-demographic, clinical, laboratory, and outcome variables were analyzed using the Stata 13.0 program, and the probability of overall survival was calculated using the Kaplan-Meier method. **RESULTS:** The median age of the participants in months was 26.5, with a predominance of white individuals (41.2%) and females (59.5%). The most frequent characteristics were: the presence of fever (44.4%), primary site in the adrenal gland (52.4%), metastases in the bone marrow (46.8%), INSS stage 4 (61.1%), unfavorable histology, and MYCN negative. Deaths occurred in 65% of patients, with a five-year overall survival rate of 32.4%. **CONCLUSION:** The diagnosis of Neuroblastoma is a challenge in low- and middle-income countries due to limitations related to diagnosis and disease risk classification, resulting in a low chance of cure. Further studies are still necessary to evaluate the profile of these patients, allowing for better neoplasm management and lower mortality rates, as well as improved overall survival in these countries.

Keywords: Neuroblastoma, Oncology, Epidemiological Factors, Prognosis, Survival

INTRODUÇÃO

O Neuroblastoma (NB) é uma neoplasia derivada das células da crista neural que pode ocorrer em qualquer local do sistema nervoso simpático.^{1,2} É o tumor sólido extracraniano maligno mais comum na infância, com incidência de 10,5 casos por um milhão de crianças menores de 15 anos na América do Norte e Europa.^{3,4,5} Nos países de baixa e média renda, que apresentam registro de câncer de base populacional, a incidência é bem menor.^{6,7} Essa discrepância também é observada entre as diversas regiões do Brasil, provavelmente devido a falha no diagnóstico e subnotificação, sendo maior nas cidades com melhores condições socioeconômicas.⁸

Crianças de 1 a 4 anos representam a maior parte dos portadores dessa neoplasia, com 90% dos casos ocorrendo em menores de 10 anos.⁹ A idade média de apresentação citada em países de alta renda se situa entre 17 a 18 meses, diferente do Brasil, onde parece ser mais tardia 28,9 meses.^{10,11} Apresenta um discreto predomínio no sexo masculino e na raça branca. Entretanto, há uma associação da raça negra e nativa americana com um fenótipo mais agressivo.^{12,9}

A etiologia do NB é desconhecida e na maioria dos casos ocorre de forma esporádica, mas cerca de 1 a 2% apresenta um padrão de herança familiar.^{13,14} O NB surge de uma célula precursora comum e diferentes tipos de alterações genéticas levam a formação de tumores com comportamentos clínicos variados.¹⁵

A apresentação clínica varia com a localização do tumor primário, o acometimento de estruturas circundantes e a presença de metástases.^{13,16} Os locais mais comuns são abdome (adrenal e cadeia paraespinhal), tórax, região cervical e pelve.¹⁷ Em 1,5% dos casos, o tumor primário não é detectado ao diagnóstico. Os principais locais de metástases são medula óssea, osso, linfonodo e fígado.¹⁸ Alguns pacientes são assintomáticos ou apresentam sintomas inespecíficos, levando ao atraso do diagnóstico. Febre, perda de peso, sangramento, palidez e

dor óssea podem estar presentes, sobretudo na doença disseminada, secundárias às metástases óssea e medular²

O NB é o tumor maligno com maior número de casos com regressão espontânea, porém, apresenta baixo potencial de cura nos casos considerados de alto risco.¹⁹ A avaliação dos critérios clínicos e biológicos é importante para estratificação de risco e tratamento individualizado. Idade menor que 18 meses ao diagnóstico e doença localizada, são alguns dos principais fatores de bom prognóstico.^{9,20} O *International Neuroblastoma Staging System* (INSS) é um dos sistemas de estadiamento utilizado e leva em consideração o grau de ressecção do tumor, a presença de envolvimento de linfonodos, infiltração do tumor na linha média do corpo e metástases. Outros fatores utilizados para padronização de risco são: classificação histológica do tumor, status do oncogene MYCN, ploidia das células tumorais e alterações cromossômicas segmentares (sobretudo em 17q, 1p e 11q).¹⁵ Marcadores séricos como DHL e ferritina, apesar de inespecíficos, também demonstraram valor prognóstico.²⁰

Considerando a escassez de dados publicados no Brasil e em outros países de recursos limitados, o presente estudo teve como objetivo descrever as características clínicas e epidemiológicas e a sobrevida em pacientes portadores de neuroblastoma em um centro de referência de oncologia pediátrica no estado de Pernambuco.

MÉTODOS

Foi realizado estudo tipo corte transversal inserido em uma coorte envolvendo o projeto âncora intitulado “Sobrevida e fatores de risco para recidiva e óbito das crianças com neuroblastoma: estudo de coorte de 15 anos”. A pesquisa foi efetuada no setor de oncologia pediátrica do IMIP, que é referência no tratamento do câncer infantil situado na região Nordeste do Brasil. O serviço atende crianças e adolescentes menores de 19 anos com suspeita ou diagnóstico de câncer, destacando-se por oferecer um atendimento humanizado de excelência com uma equipe multidisciplinar especializada. Possui 32 leitos de enfermaria, incluindo seis de UTI oncológica pediátrica e atende cerca de 200 novos casos por ano.²¹

Foram incluídos pacientes menores de 19 anos diagnosticados com tumores neuroblásticos por intermédio de biópsia e exame anatomopatológico ou pelo estudo da medula óssea infiltrada pelo tumor associado à presença de metabólitos de catecolaminas na urina, segundo critérios internacionais. Os pacientes foram admitidos entre junho de 2005 a junho de 2020 e acompanhados até 2022. Foram excluídos os pacientes transferidos para outros serviços, com dados insuficientes ou que tenham realizado qualquer tratamento antes da admissão na oncologia pediátrica ou antes do diagnóstico definitivo de neuroblastoma.

Os pacientes foram identificados a partir do banco de dados do serviço. Em seguida, foi realizada a análise dos prontuários físicos e eletrônicos para aplicação dos critérios de elegibilidade e obtenção das informações por meio de formulário de pesquisa confeccionado especificamente para esse fim.

Foram consideradas as seguintes variáveis de desfecho: óbito (por qualquer causa) e tempo de sobrevida global (intervalo de tempo transcorrido entre o diagnóstico até o óbito ou até a censura considerada como a última avaliação anterior ao término do estudo - junho de 2022). As variáveis independentes estão relacionadas aos fatores sociodemográficos (idade, sexo, raça e procedência) clínicos (tempo entre início dos sintomas e diagnóstico, sinais e sintomas iniciais, localização do tumor primário, estadiamento e sítios de metástase) e laboratoriais (histologia, DHL, ferritina e proteína MYKN).

Para o processamento dos dados, os formulários utilizados para coleta foram revisados (legibilidade e qualidade da informação), organizados, arquivados, codificados e limpos. Os dados dos formulários foram digitados no REDCap® e analisados no programa Stata13.0®. Na análise descritiva, as variáveis estão apresentadas em tabelas e gráficos em valores de frequências absolutas e relativas ou medidas de tendência central e dispersão. De acordo com a natureza das variáveis, foram realizados testes paramétricos ou não paramétricos. A sobrevida global foi avaliada utilizando o método Kaplan–Meier.

Foi garantida a anonimização dos dados pessoais sensíveis, conforme as legislações e recomendações de ética em pesquisa no Brasil. O projeto âncora foi submetido e aprovado pelo CEP sob o CAAE 56270822.6.0000.520) e os participantes e/ou os responsáveis assinaram Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) e /ou Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) quando aplicável. Foi solicitada a dispensa do TALE e/ou TCLE para os pacientes que terminaram ou descontinuaram o tratamento e para os que faleceram. Não houve conflitos de interesse por parte das pesquisadoras

RESULTADOS

Do total de 157 pacientes com tumores neuroblásticos admitidos entre julho de 2005 e julho de 2020 no IMIP, 126 apresentavam como diagnóstico o Neuroblastoma (NB), oito o Ganglioneuroblastoma (GNB) e 23 o Ganglioneuroma (GN). Para análise dos dados foram incluídos os pacientes com diagnóstico de NB.

Os principais dados referentes às variáveis sociodemográficas e clínicas estão apresentados na tabela 1. A mediana de idade foi 26,5 meses e 48,4% dessa amostra residiam no interior do estado de Pernambuco. Predominaram os pacientes do sexo feminino (59,5%) e as duas raças autorreferidas pelos cuidadores predominantes foram a branca (41,2%) e a parda (35,3%).

O tempo compreendido entre o início dos sintomas e o diagnóstico variou de 6 dias a 12 meses com mediana de 45 dias, sendo que 56,0% dos pacientes estadios 4 e 40,4% dos estadios não 4 apresentaram intervalo de tempo inferior ao valor da mediana ($p=0,094$). Em relação aos sintomas apresentados ao diagnóstico, destacaram-se: febre (44,4%), aumento do volume abdominal (41,3%), dor abdominal (30,2%) e dor óssea (20,6%). Cerca de 55,5% das crianças apresentaram outros sintomas. (Tabela 2)

A localização do tumor primário foi mais frequente em glândula adrenal (52,4%). Os principais sítios metastáticos entre os 82 pacientes com doença avançada foram a medula óssea (72%) e ossos (68%) (Tabela 2).

Com base na classificação do INSS, a maioria dos pacientes apresentava doença no estágio 4 (61%). A análise da expressão da proteína MYCN foi realizada em 56 participantes, com resultado negativo em 92,2%. A classificação histológica foi avaliada em 51 pacientes, sendo desfavorável em 60,8%. Os valores de DHL (obtidos em todos os pacientes) e Ferritina (obtidos apenas em oito pacientes), respectivamente, variaram de 161 a 7962 e de 45 a 1650 (Tabela 2).

No período do estudo ocorreram 82 óbitos entre os 126 pacientes, ou seja, a letalidade foi 65%. As principais causas de óbito foram a progressão da doença (59,8%) e a ocorrência de infecção (30,5%) (Tabela 3). A probabilidade de sobrevida global em cinco anos foi 32,4%. (Figura 1)

DISCUSSÃO

Neste estudo, envolvendo 126 participantes, a média de idade das crianças e adolescentes com NB foi aproximadamente 35 meses, com predomínio do sexo feminino e de doença metastática ao diagnóstico. A sobrevida global foi de 32,4% e a letalidade de 65%.

Tem sido observada uma variação tanto na incidência como na média de idade no diagnóstico. Alguns estudos mostraram associação dessas variáveis com condições socioeconômicas e com a realização de programas de rastreamento.^{2,3,4,5} Em países de altos recursos e naqueles onde foram implementados tais programas, o maior acesso a serviços de saúde e a exames de imagem, levaram a um “aumento na incidência” principalmente em crianças abaixo de 1 ano de idade, que provavelmente evoluiriam para regressão espontânea e não seriam diagnosticadas sem o rastreamento. A média de idade ao diagnóstico nesses locais foi em torno de 18 meses, com 40% dos casos em crianças menores de 12 meses.⁷ Em países de recursos limitados, bem como neste estudo, a média da idade foi mais elevada, sendo a maioria dos pacientes diagnosticados com mais de 18 meses e com doença metastática.^{6,7}

Segundo a literatura, o neuroblastoma é um tumor com discreto predomínio no sexo masculino.³ Entretanto, na presente pesquisa foi mais frequente no sexo feminino. Isso pode guardar relação com a distribuição da população brasileira, que apresenta um maior número de pessoas do sexo feminino em detrimento do masculino em uma proporção de 95,6 homens para cada 100 mulheres.²²

Houve um predomínio de pacientes de raça branca, seguido de pardos e negros. Evidências anteriores também mostraram um predomínio da raça branca, entretanto a população negra e nativa americana apresentaram um pior prognóstico.⁶

Neste estudo, foi observado um maior percentual de pacientes com tumor primário em adrenal e com sintomas inespecíficos. Alguns pacientes eram assintomáticos, sendo o diagnóstico dado durante consulta de rotina com a pediatria geral. Tais achados trazem a reflexão da importância da anamnese e exame físico cuidadosos para detecção mais acurada dos tumores na infância. Além disso, por ser um tumor que costuma apresentar-se em crianças

mais novas, a dificuldade em expressar sinais e sintomas por parte dos pacientes e a necessidade de profissional experiente e capacitado podem representar um grande desafio na suspeita diagnóstica.²³ Alguns estudos também mostram que o nível de educação e orientação dos pais representa um importante fator no diagnóstico através do reconhecimento dos sinais e sintomas, apesar do nível educacional ter pouca influência em termos de risco para a maior parte dos cânceres infantis.²⁴

Neste estudo, o tempo entre os primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico teve uma mediana de 1 mês e não houve diferença estatística entre o estadiamento e tempo de surgimento dos sintomas, bem como em um estudo retrospectivo realizado em um serviço de referência no estado de São Paulo.¹⁰ Durante a revisão bibliográfica, foram identificados estudos que não observaram associação entre esse intervalo e a sobrevida global dos pacientes, provavelmente devido à forte influência biológica dessa neoplasia, diferentemente de outras neoplasias na infância, nas quais o diagnóstico precoce é essencial para sucesso do tratamento.^{10,25,26,27}

O principal sítio de metástase foi a medula óssea, presente em 46.8% dos participantes com doença metastática. Esses resultados são semelhantes aos encontrados na literatura. Um estudo retrospectivo envolvendo 258 pacientes portadores de NB realizado no Instituto de Oncologia Pediátrica de São Paulo e outro realizado com 648 pacientes estágio 4 e 4S também identificaram com maior frequência esse sítio metastático.^{10,28}

A maioria dos pacientes apresentava características desfavoráveis, como classificação histológica, altos níveis de DHL e estágio avançado, diferente dos resultados de uma grande coorte do INRG.²⁹ Isso está relacionado ao predomínio de crianças maiores de 18 meses no neste estudo. Evidências anteriores mostraram que histologia desfavorável e estágio avançado ocorrem com maior frequência em crianças mais velhas, o que corrobora para a relação das características desfavoráveis com a predominância de crianças > 18 meses envolvidas na presente pesquisa.^{29,30}

O oncogene MYCN foi o primeiro biomarcador genético com relevância clínica no NB e sua amplificação, que ocorre em 20 % dos casos, está associado a evolução desfavorável e prognóstico sombrio.³¹ No entanto, a avaliação do status do oncogene MYCN é uma limitação relevante nos países de baixa e média renda, pois requer laboratórios com equipamentos sofisticados, reagentes caros e profissionais habilitados. Com o objetivo de tornar disponível a avaliação do MYCN, foi realizado um estudo recente em um programa de colaboração entre o Hospital St. Jude (Memphis-USA) e a América Central, que avaliou a detecção da proteína MYCN por imunohistoquímica (IHQ) e evidenciou concordância de mais de 90% entre a amplificação gênica avaliada por FISH e a expressão proteica MYCN por IHQ. No estudo do IMIP, a expressão da proteína MYCN foi positiva em 7%, níveis mais baixos que os encontrados na literatura.^{32,33} Essa constatação pode se dever a um viés de seleção, pois esse subgrupo foi constituído principalmente por pacientes menores de 18 meses e com estadiamento INSS 1, 2 ou 3.

A sobrevida global dos pacientes com NB varia de acordo com a classificação de risco da doença, sendo maior que 90% em pacientes com risco favorável e em torno de 50% em pacientes de alto risco.^{15, 34, 35,36-39} A taxa de sobrevida global identificada nesta pesquisa foi inferior àquela encontrada em países de altos recursos, o que deve estar relacionado ao maior percentual de pacientes com doença em estágio avançado e aos óbitos ocorridos por toxicidade durante a indução do tratamento. A progressão da doença também foi identificada como principal causa de óbito na pesquisa realizada no IMIP, corroborando com os achados da literatura.²

O presente estudo faz parte de uma linha de pesquisa sobre epidemiologia e sobrevida em câncer infantil e se destaca por ser o primeiro sobre neuroblastoma no IMIP. Ainda que a coleta tenha sido realizada em um serviço de referência de oncologia pediátrica, o resultado da nossa análise teve limitação imposta pelo caráter retrospectivo do estudo e com resultados de um único centro. A falta de informações referentes à classificação histológica e à expressão da proteína MYCN pode ter influenciado os resultados que incluíram essas variáveis.

CONCLUSÃO

Em suma, o NB é uma neoplasia bastante heterogênea, representando um desafio para a oncologia pediátrica, principalmente em países de baixa e média renda, onde a capacidade limitada para realizar uma adequada classificação de risco e a dificuldade de acesso à assistência e tratamento adequado diminui as chances de cura dessas crianças.⁴⁰ Diante disso, são necessários mais estudos que avaliem o perfil epidemiológico, características clínicas e

laboratoriais e sobrevida em crianças com Neuroblastoma, de modo a permitir um melhor planejamento de ações para permitir um diagnóstico, estadiamento e tratamento precoces e adequados, tendo como consequência a modificação da sobrevida global e das taxas de letalidade pela Neoplasia em países de baixos recursos.

REFERÊNCIAS

1. Chung C, Boterberg T, Lucas J, Panoff J, Valteau-Couanet D, Hero B, et al. Neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2021;68(2):2-8.
2. Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7. ed. Philadelphia: JB Lippincott Co; 2015. 886-922 p.
3. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2010;24(1):65–86.
4. Parodi F, Passoni L, Massimo L, Luksch R, Gambini C, Rossi E, et al. Identification of novel prognostic markers in relapsing localized resectable neuroblastoma. *OMICS J. Integr. Biol* . 2011;15(3):113–121.
5. Cai JY, Pan C, Tang YJ, Chen J, Ye QD, Zhou M, et al. Minimal residual disease is a prognostic marker for neuroblastoma with bone marrow infiltration. *Am. J. Clin. Oncol*. 2012;35(3):275–278.
6. Magrath I, Steliarova-Foucher E, Epelman S, Ribeiro RC, Harif M, Li CK, et al. Paediatric cancer in low-income and middle-income countries. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):104-16.
7. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low- and middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2015;62(8):1305–1316.
8. Camargo B, Ferreira JM, Reis RS, Ferman S, Santos MO, Pombo-de-Oliveira MS. Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC Cancer*. 2011;11(1):1–6.
9. Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. Neuroblastoma. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 2016;2(1):1–21.
10. Lucena JN, Alves MTS, Abib SCV, Souza GO, Neves RP, Caran EM. Aspectos clínicos, epidemiológicos e sobrevida de crianças com neuroblastoma: 21 anos de experiência do instituto de oncologia pediátrica, São Paulo. *Rev. Paul. Pediatr*. 2018; 36(3):2-6.
11. Heerden J, Kruger M. Management of neuroblastoma in limited-resource settings. *World J. Clin. Oncol*. 2020;11(8):629–643.
12. Henderson TO, Bhatia S, Pinto N, London WB, McGrady P, Crotty C, et al. Racial and Ethnic Disparities in Risk and Survival in Children With Neuroblastoma: A Children’s Oncology Group Study. *Am. J. Clin. Oncol* . 2011;29(1):76.
13. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2018;48(3):214–241.
14. Shohet JM, Nuchtern JG. Epidemiology, pathogenesis, and pathology of neuroblastoma. In: *UpToDate* [Internet]. Filadélfia (PA): WoltersKluwer Health, 2022. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-pathology-of-neuroblastoma?search=Epidemiology,%20pathogenesis,%20and%20pathology%20of%20neuroblastoma&source=search_result&selectedTitle=1~133&usage_type=default&display_rank=1
15. Sokol E, Desai A. The Evolution of Risk Classification for Neuroblastoma. *Children (Basel)*. 2019;6(2):1-9

16. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res.* 2018;372(2):277–286.
17. Solovyov AE, Morgun VV, Paholchuk AP. Neuroblastoma in pediatric patients. *Klin Khir.* 2015;(6):59–61.
18. Morgenstern DA, London WB, Stephens D, et al. Prognostic significance of pattern and burden of metastatic disease in patients with stage 4 neuroblastoma: A study from the International Neuroblastoma Risk Group database. *Eur J Cancer.* 2016;65:1-10.
19. Finklestein JZ, Gilchrist GS. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;362(23):116–127.
20. Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Gastier-Foster JM, et al. Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children’s Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* 2021;39(29):3229–324.
21. Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira [homepage na internet]. IMIP atende mais de 60% dos casos de câncer infantojuvenil diagnosticados em PE. 2018. Disponível em: <http://www1.imip.org.br>
22. IBGE. [Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua]. Sobre a divulgação da reponderação da PNAD Contínua em 2021. 2021: 1-5. Disponível em: https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/17270-pnad_continua.html?=&t=notastecnicas.
23. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ, Hogarty MD, White PS. Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1997; 19(2):93-101.
24. Carozza SE, Puumala SE, Chow EJ, Fox EE, Horel S, et al. Parental educational attainment as an indicator of socioeconomic status and risk of childhood cancers. *Br J Cancer.* 2010;103(1):136-42.
25. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Fehse N, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med.* 2002;346(14):1047-53
26. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2002;346(14):1041-6.
27. Hiyama E, Iehara T, Sugimoto T, Fukuzawa M, Hayashi Y, Sasaki F, et al. Effectiveness of screening for neuroblastoma at 6 months of age: a retrospective population-based cohort study. *Lancet.* 2008;371(9619):1173-80.
28. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol.* 1999;21(3):181-9.
29. Cohn SL, Pearson ADJ, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report. *J. Clin. Oncol* 2009;27(2):289-297.
30. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer.* 2001;92(9):2451-61.
31. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, Matsumoto Y, Yamamoto K, et al. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer.* 2006;94(10):1510-5
32. Yalcin B, Kremer LCM, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev [Internet].* 2015;(10)-4.

33. Ladenstein R, Potechger U, Pearson ADJ, et al. Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(4):500-14.
34. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):298-303.
35. Ambros PF, Ambros IM, Brodeur GM, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. *Br J Cancer.* 2009;100(9):1471-82.
36. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg.* 2012; 256(4):573-80
37. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2010;363(14):1313-23
38. Twist CJ, Schmidt ML, Naranjo A, et al. Maintaining outstanding outcomes using response- And biology-based therapy for intermediate-risk neuroblastoma: A report from the children's oncology group study ANBL0531. *J Clin Oncol.* 2019;37(34):3243-55.
39. Marachelian A, Shimada H, Sano H, et al. The significance of serial histopathology in a residual mass for outcome of intermediate risk stage 3 neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(5):675-81.
40. Santiago T, Tarek N, Boulos F, et al. Correlation Between MYCN Gene Status and MYCN Protein Expression in Neuroblastoma: A Pilot Study To Propose the Use of MYCN Immunohistochemistry in Limited-Resource Areas. *J Glob Oncol.* 2019;5:1-7

TABELAS

Tabela 1 - Características epidemiológicas e sociodemográficas dos 126 pacientes com diagnóstico de Neuroblastoma – Oncopediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira no período de junho de 2005 a junho de 2020

VARIÁVEIS		
Idade (em meses)		
Variação	0-183	
Mediana (IIQ)	26,5 (12-50)	
Média +- DP	34,8 +- 30,7	
Sexo, n (%)		
Masculino	51	(40,5)
Feminino	75	(59,5)
Raça/cor		
Branca	21	(41,2)
Negra	11	(21,6)
Parda	18	(35,3)
Indígena	1	(1,9)
Procedência		
Recife	25	(19,8)
Região metropolitana (exceto Recife)	33	(26,2)
Interior do Estado	61	(48,4)
Outros Estados	7	(5,6)

Tabela 2 - Características clínicas e laboratoriais dos 126 pacientes com diagnóstico de Neuroblastoma – Oncopediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira no período de junho de 2005 a junho de 2020.

VARIÁVEIS			DHL (U/L)		
Tempo entre o início dos sintomas e diagnóstico (em dias)					
Variação	6-369		Variação	161-7962	
Mediana (IIQ)	45 (26-91)		Mediana (IIQ)	640,5 (393,5-1235,5)	
Média +- DP	65,7 +-63,7		Média +- DP	1163,2 +- 1301,6	
Sinais e sintomas iniciais, n (%)			Ferritina (ng/mL)		
Febre	56	(44,4)	Variação	45-1650	
Aumento do volume abdominal	52	(41,26)	Mediana (IIQ)	544 (64,5-946,5)	
Dor abdominal	38	(30,15)	Média +- DP	600,7 +- 578,9	
Dor óssea	26	(20,63)			
Perda de peso	23	(18,25)	Proteína MYCN		
Equimose	1	(0,79)	Negativo	52	(92,9)
Palidez	16	(16,69)	Positivo	4	(7,1)
Outros	70	(55,5)	Histologia (INPC)		
Assintomáticos	3	(2,38)	Favorável	20	(39,2)
			Desfavorável	31	(60,8)
Localização do tumor primário			Sítios de metástase		
Adrenal	66	(52,4)	Medula óssea	59	(46,8)
Retroperitônio (exceto adrenal)	36	(28,6)	Ossos	56	(44,4)
Tórax	18	(14,3)	Linfonodos	28	(22,2)
Pelve	4	(3,2)	Fígado	16	(12,7)
Região cervical	2	(1,5)	Pele	2	(1,59)
			Outros	7	(5,56)
Estadiamento (INSS)					
1	4	(3,2)			
2A E 2B	4	(3,2)			
3	36	(28,6)			
4	77	(61,1)			
4S	5	(3,9)			

*O mesmo paciente pode ter metástase em mais de um sítio

Abreviações: DHL: Desidrogenase láctica; INSS: *International Neuroblastoma Staging System*¹⁷ *International Neuroblastoma Pathology Committee*.

Tabela 3 – Causas de acordo com a ocorrência de óbito entre os 126 pacientes diagnóstico de Neuroblastoma – Oncopediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira no período de junho de 2005 a junho de 2020.

Causas de óbito (Óbitos=82)	n	%
Infecção	25	(30,5)
Progressão de doença	49	(59,8)
Outras causas*	8	(9,8)

*Outras causas de óbito: insuficiência respiratória devido a síndrome de pepper ou pela presença de massa de mediastino posterior;

FIGURAS

Figura 1 – Sobrevida global em cinco anos dos 126 pacientes com diagnóstico de Neuroblastoma – Oncopediatria do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira no período de junho de 2005 a junho de 2020

