

**TRATAMENTO CIRÚRGICO DE TUMORES NEUROGÊNICOS MEDIASTINAIS
EM CRIANÇAS – ESTUDO INTERINSTITUCIONAL**

TESE DE LIVRE-DOCÊNCIA

José Carlos Soares de Fraga

Apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para o Concurso de Livre-Docência do Departamento de Pediatria, na Disciplina de Cirurgia Pediátrica, consoante com o edital publicado no diário oficial do Estado de São Paulo, em 13 de agosto de 2009, página 120.

Porto Alegre, 2009

**À Carla, pela compreensão, carinho e estímulo.
Ao Pedro e à Isabela, pelos momentos em que não pude estar presente ao lado deles.**

Agradecimentos

Agradeço ao Professor Agostino Pierro por ter me aceito como Professor Visitante, possibilitando a realização deste trabalho junto às Unidades de Cirurgia Pediátrica do “Institute of Child Health” e do “Great Ormond Street Hospital for Children”, de Londres, Reino Unido.

Agradeço ao Dr. Edward Kiely, Cirurgião Pediátrico do “Great Ormond Street Hospital for Children”, de Londres, Reino Unido, por seu entusiasmo e incentivo na realização deste estudo.

Agradeço ao Professor Algemir Lunardi Brunetto pela possibilidade de revisar todos os pacientes operados pelo Serviço de Cirurgia Pediátrica na Unidade de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tornando possível a realização deste estudo interinstitucional.

Agradeço aos doutores Bahattin Aydogdu e Roberto Aufieri, “fellows” do “Institute of Child Health”, pela imprescindível ajuda na revisão dos prontuários das crianças operadas no “Great Ormond Street Hospital for Children”, de Londres, Reino Unido.

Agradeço ao acadêmico Gabriel V M Silva pelo trabalho e dedicação na ajuda para revisão dos prontuários das crianças operadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Agradeço ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, pelo apoio à realização deste estudo.

Agradeço às estatísticas Marilyn Agranonik, Suzi Alves Camey e Vania Hirakata, do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio na escolha e realização dos testes estatísticos.

Agradeço aos médicos contratados e médicos residentes do Serviço de Cirurgia Pediátrica, em especial ao Dr. Luciano Ferraz Schopff e à Dra Eliziane Emy Takamatu, pela ajuda nas cirurgias e nos cuidados pré e pós-operatórios das crianças operadas no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Agradeço aos médicos contratados e médicos residentes do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, em especial à Dra Clarice F Meneses, Dr Cláudio Galvão de C Júnior, Dra Jiseh F Loss, Dr Lauro J Gragianin e Dra Simone G A Selistre pela competência e cuidado com as crianças operadas por tumor neurogênico mediastinal no Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Agradeço a Dra Ana Teresa Kreds Cirne e Lima pela revisão da ortografia e gramática desta tese.

Agradeço à secretária Gisele Knabah Albuquerque, pela ajuda e competência no preparo e revisão desta tese.

SUMÁRIO

RESUMO.....	6
SUMMARY.....	7
LISTA DE TABELAS.....	8
LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	10
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	12
2.1 Neuroblastoma e Ganglioneuroblastoma.....	12
2.1.1 Incidência.....	12
2.1.2 Apresentação Clínica.....	13
2.1.3 Diagnóstico.....	14
2.1.4 Estadiamento.....	15
2.1.5 Histopatologia.....	17
2.1.6 Fatores Biológicos.....	17
2.1.7 Grupos de Risco.....	19
2.1.8 Tratamento.....	20
2.1.8.1 Cirurgia.....	21
2.1.8.2 Quimioterapia.....	25
2.1.8.3 Radioterapia.....	26
2.1.8.4 Tratamentos experimentais.....	26
2.1.9 Sobrevida.....	27
2.2 Ganglioneuromas.....	27
3. JUSTIFICATIVA.....	29
4. OBJETIVOS.....	30

4.1 Objetivo Geral.....	30
4.2 Objetivos Específicos.....	30
5. PACIENTES E MÉTODO.....	31
5.1 Delineamento do estudo.....	31
5.2 Amostra.....	31
5.3 Variáveis em estudo.....	32
5.4 Técnicas Cirúrgicas.....	34
5.4.1 Toracotomia.....	34
5.4.2 Videotoracoscopia.....	34
5.5 Análise dos dados.....	35
5.6 Ética Médica.....	35
6. RESULTADOS.....	36
7. DISCUSSÃO.....	46
8. CONCLUSÕES.....	53
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	54

RESUMO

Introdução: Os tumores neurogênicos mediastinais na criança são incomuns, sendo responsáveis por 15-25% de todos os tumores primários desta localização. A maioria deles se origina dos nervos simpáticos, e se localizam quase que exclusivamente no mediastino posterior.

Objetivos: Avaliar o tipo de tumor, idade, apresentação clínica, tipo de cirurgia e sobrevida de crianças operadas por tumor neurogênico de mediastino.

Material e Métodos: Após aprovação das comissões de ética, foi realizada revisão retrospectiva de 43 crianças (22 do sexo masculino) operadas por tumor neurogênico mediastinal em dois hospitais terciários, no período de março de 1998 a junho de 2009.

Resultados: A mediana de idade das crianças no momento do diagnóstico foi 3 anos (0,6-4,7). Dos tumores operados, 20 (47%) eram neuroblastomas, 13 (30%) ganglioneuroblastomas e 10 (23%) ganglioneuromas. Somente 6 crianças (14%) eram assintomáticas no momento do diagnóstico; as restantes apresentavam tosse (30%), dispnéia (21%), sibilância (11,6%), manifestações de compressão de medula espinhal (7%), e Síndromes dos Olhos Dançantes (7%), e de Horner (7%). A cirurgia foi realizada por toracotomia em 38 (88%) e por videotoracoscopia em 5 (12%). Quando comparadas àquelas submetidas à toracotomia, as crianças operadas por videotoracoscopia apresentaram estatisticamente tumores de tamanho menor ($p=0,01$), bem como menos tempo de drenagem torácica ($p=0,011$) e de internação ($p=0,016$). Não houve mortalidade cirúrgica. Complicações pós-operatórias ocorreram em onze crianças (25,6%): Síndrome de Horner em 5 crianças (11,6%), sendo que 3 após toracotomia e 2 após toracosopia; as demais ocorreram após toracotomia: quilotórax em 2 (4,7%), pneumotórax em 2 (4,7%), empiema em uma (2,3%) e traqueobroncomalacia grave em outra (2,3%). Houve recorrência do tumor em 4 crianças (9,3%) operadas por toracotomia, e 2 mortes em crianças com neuroblastoma (4,6%). A sobrevida geral foi de 95,4% com uma mediana de tempo de seguimento de 3,5 anos (0,7 – 4,4).

Conclusões: A maioria das crianças com tumor neurogênico mediastinal é sintomática no momento do diagnóstico. A ressecção cirúrgica destes tumores é segura, e possibilita boa sobrevida em longo prazo. A abordagem por videotoracoscopia é apropriada para pequenos tumores, e possibilita menores tempos de drenagem torácica e de internação.

SUMMARY

Introduction: Neurogenic mediastinal tumors are uncommon, and comprise 15-25% of all primary mediastinal tumours. The majority of them arises from sympathetic nerves and is found almost exclusively in the posterior mediastinum.

Purpose: To identify age, type of tumor, clinical spectrum, type of surgical resection and survival in children with thoracic neurogenic tumours.

Methods: With ethics approval we reviewed the case notes of 43 consecutive children (22 males) operated for mediastinal neurogenic tumour in two different institutions from March 1998 to June 2009.

Results: The median age at diagnosis was 3 years (0,6-4,7). Of the 43 tumours operated: 20 were neuroblastomas (47%), 13 ganglioneuroblastomas (30%) and 10 ganglioneuromas (23%). Only 6 (14%) of these tumours were discovered incidentally, the remaining 37 (86%) being symptomatic: cough (30%), dyspnea (21%), wheezing (11,6%), neurological spinal compression (7%), dancing eyes (7%) and Horner (7%) syndromes. Tumour resection was undertaken by open operation in 38 cases (88%) and by thoracoscopy in 5 (12%). Children operated by thoracoscopy had significant small tumours ($p=0,01$) and less length of thoracic drain ($p=0,011$) and hospitalization ($p=0,016$) than those operated by thoracotomy. There were no surgical deaths. Postoperative complications occurred in 11 children (25,6%). Horner's syndrome was seen in 5 children (11,6%), 2 thoracoscopic and 3 open. All others complications were observed after open surgery: chylothorax in 2 (4,7%), pneumothorax in 2 (4,7%), thoracic empyema in 1 (2,3%) and severe tracheobronchomalacia in a further one (2,3%). Tumour recurrence occurred in 4 children (9,3%) operated by open surgery, and there were 2 death in children with neuroblastoma. The all survival was 95.4% in a median follow-up of 3,5 years (0,7-4,4).

Conclusions: Most children with thoracic neurogenic tumours are symptomatic at diagnosis. Surgical resection of these tumours in children is safe and with good long-term survival. The thoracoscopic approach is appropriate for small tumours, and it carries out less postoperative lengths of thoracic drain and hospitalization.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma(INSS).....	16
Tabela 2 – Grupos de risco conforme a classificação Modificada de Shimada para Neuroblastoma(40,43).....	18
Tabela 3 – Distribuição das crianças avaliadas quanto ao sexo, tipo de tumor e idade de diagnóstico, de acordo com o Hospital de atendimento.....	36
Tabela 4 – Apresentação clínica das crianças com tumor neurogênico mediastinal.....	37
Tabela 5 – Medianas de idade e peso das crianças no momento do diagnóstico, de acordo com o tipo histológico e o hospital de atendimento.....	38
Tabela 6 – Medianas de idade no diagnóstico, bem como idade e peso no momento da cirurgia, de acordo com o tipo histológico do tumor neurogênico mediastinal.....	39
Tabela 7 – Dosagem dos marcadores tumorais de acordo com o tipo histológico de tumor neurogênico mediastinal.....	40
Tabela 8 - Estadiamento de acordo com o tipo histológico do tumor neurogênico mediastinal e o hospital de atendimento.....	41
Tabela 9 – Tipos de cirurgia realizadas nas crianças com tumor neurogênico de mediastino, de acordo com o tipo histológico e o hospital de atendimento.....	42
Tabela 10 – Comparação das crianças que realizaram cirurgia por toracotomia aberta ou por videotoroscopia.....	43
Tabela 11 – Complicações pós-operatórias das crianças com tumor neurogênico mediastinal submetidas à cirurgia por toracotomia ou toracosopia.....	44
Tabela 12 - Tempo de seguimento das crianças operadas de acordo com o tipo de tumor neurogênico mediastinal, e após exclusão dos 2 óbitos.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

GOSH	Great Ormond Street Hospital for Children
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
NB	Neuroblastoma
GNB	Ganglioneuroblastoma
GN	Ganglioneuroma
MIBG	Metaiodobenzilguanidina
VMA	Ácido vanilmandélico urinário (mg/24h)
HVA	Ácido homovalínico urinário (mg/24h)
LDH	Desidrogenase láctica (U/ml)
<i>N-myc</i>	Oncogene relacionado ao neuroblastoma humano
DNA	Ácido desoxiribonucleico
>	Maior do que
<	Menor do que
=	Igual a
%	Porcentagem
cm	Centímetros
et al.	E outros
Kg	Quilograma
n	Número
PCR	Reação em cadeia pela polimerase
COG	Grupo de Oncologia Pediátrica
RU	Reino Unido
IC	Índice de cariorrexia
TNM	Estadiamento tumoral baseado no tamanho do tumor, estado dos linfonodos e metástases à distância
EUA	Estados Unidos da América
INSS	Estadiamento do tumor baseado no tamanho, estado dos linfonodos e metástases à distância
ed.	Edição

1. INTRODUÇÃO

Os tumores neurogênicos na criança permanecem um enigma, já que apresentam comportamento altamente variável, podendo regredir espontaneamente, sofrer diferenciação e maturação para a forma benigna ou, mais frequentemente, proliferar e progredir para doença maligna (1).

Os tumores neurogênicos originam-se no mediastino posterior, e compreendem cerca de um terço de todos os tumores mediastinais na criança (2). Nesta faixa etária, 60% dos tumores de mediastino posterior são malignos, sendo que o neuroblastoma é o tipo mais comum (3).

Os tumores neurogênicos do tórax podem se originar de nervos periféricos, de gânglio simpático ou de quimiorreceptores mediastinais do sistema paraganglionar (4). As lesões originadas de nervos periféricos ocorrem mais comumente em adultos, estando geralmente localizadas no sulco paravertebral do mediastino. Os tumores originados dos gânglios simpáticos ocorrem em crianças, quase que exclusivamente no sulco paravertebral, podendo ser benignos ou malignos. Os malignos são altamente agressivos, denominados neuroblastomas ou ganglioneuroblastomas, e os benignos são denominados ganglioneuromas. Os tumores originados de quimiorreceptores mediastinais do sistema paraganglionar (paragangliomas) são raros, tendendo a ocorrer no compartimento anterior ou visceral do mediastino (4).

Devido a grande diversidade de manifestações clínicas e prognósticos, os tumores neurogênicos de mediastino na criança são usualmente tratados de acordo com fatores de risco, que incluem estadiamento, patologia e marcadores biológicos do tumor (5). Os tumores benignos são sempre cirúrgicos; os malignos dependem do estadiamento pré-operatório. A ressecção é geralmente indicada em tumores no estadiamento 1 e 2 (6); tumores no estadiamento 3, inicialmente irresssecáveis, são operados após quimioterapia pré-operatória e redução do tamanho tumoral (5); nos tumores em estadiamento 4, com doença disseminada, ainda não há consenso sobre a importância da cirurgia (7). Além disto, embora haja muitos relatos sobre a sobrevivência de crianças operadas por tumor neurogênico abdominal ou de qualquer localização, resultados especificamente de cirurgia em tumores de mediastino são escassos (8). Outro questionamento é o tipo de abordagem cirúrgica dos

tumores mediastinais da criança: no adulto, a cirurgia minimamente invasiva está indicada em todos os casos de tumor neurogênico de mediastino (9), mas na criança isto ainda é controverso (5). O objetivo desta tese foi de realizar um estudo interinstitucional de grande número de crianças com tumor neurogênico mediastinal tratadas em dois hospitais terciários de referência, a fim de determinar tipo de cirurgia e suas complicações, bem como a sobrevida de acordo com o tempo de seguimento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 NEUROBLASTOMAS E GANGLIONEUROBLASTOMAS

Os neuroblastomas e os ganglioneuroblastomas são os tumores sólidos mais comuns do lactente e do pré-escolar. Esta neoplasia pode se desenvolver na glândula adrenal e ao longo da cadeia simpática, do pescoço à pelve. O curso clínico é amplamente variável, e às vezes esta neoplasia altamente maligna apresenta comportamento não usual (1). Embora possa se observar regressão espontânea e maturação do tumor de histologia maligna para benigna, geralmente a doença é progressiva. Apesar dos avanços em quimioterapia e radioterapia terem alterado a evolução de vários outros tumores malignos da criança, o neuroblastoma continua sendo um tumor difícil de tratar e com prognóstico reservado.

2.1.1 Incidência

A incidência clínica do neuroblastoma é de aproximadamente de 1 em 7.500 a 10.000 crianças. Ele é responsável por 10% de todos os tumores sólidos da criança e 15% das mortes por câncer nesta faixa etária (10,11,12,13). Nos Estados Unidos, cerca de 40% dos casos são diagnosticados antes de 1 ano de idade, 75% antes dos 7 anos e 98% antes dos 10 anos de idade (11). O neuroblastoma é levemente mais comum em meninos do que em meninas, com uma proporção de 1,2:1,0 (11,13).

O neuroblastoma e o ganglioneuroblastoma podem ocorrer em qualquer local onde haja tecidos oriundos da crista neural. Em 75% dos casos o tumor ocorre no retroperitônio, podendo se originar na medula da glândula adrenal (50%) ou em gânglios paraespinhais (25%). Em apenas 20% dos casos o tumor ocorre no mediastino posterior, e menos do que 5% no pescoço ou na pelve (11,13,14).

O tumor neurogênico pode estar associado a algumas síndromes, tais como Síndrome de Beckwith-Wiedemann, Síndrome de Disgeorge e Síndrome de Soto. Ele também tem sido diagnosticado em crianças com neurofibromatose (doença de Von Recklinghausen), doença de Hirschsprung, Síndrome de Hipoventilação Central, Hipomelanose de Ito e Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 2A (15).

2.1.2 Apresentação Clínica

As manifestações clínicas do neuroblastoma e do ganglioneuroblastoma são múltiplas, e dependem do local do tumor primário. Nas crianças com tumores de mediastino podem ocorrer sintomas generalizados, tais como perda de peso, deficiência de crescimento, febre e anemia. Podem também estar presente dificuldade respiratória devido à compressão do tumor e à redução da expansibilidade pulmonar, e disfagia devido à compressão extrínseca do esôfago (13,16,17,18). Pode ainda haver o comprometimento do gânglio estrelado e surgimento da Síndrome de Horner, que é caracterizada por ptose palpebral, miose, enoftalmia, anidrose e heterocromia da íris do lado afetado (1). Metástases para os ossos da órbita podem produzir proptose ou equimose orbitária bilateral, frequentemente referida como “olhos de panda”. As lesões mediastinais também podem ocasionar dor, perda de força muscular ou mesmo paraplegia resultante da progressão e expansão do tumor através do forâmen intervertebral, com consequente compressão extradural do canal vertebral (12,19,20,21,22). Também pode ocorrer anemia, que geralmente decorre da invasão da medula óssea pelo tumor. A produção excessiva de catecolaminas pelo tumor pode resultar em vermelhidão cutânea, sudorese e irritabilidade.

Ataxia cerebelar aguda, caracterizada por movimentos opsomoclonos e nistagmo também têm sido observados, e ocorrem especialmente em pacientes com neuroblastoma mediastinal (1). A etiologia desta apresentação clínica do neuroblastoma torácico é desconhecida, não estando relacionada à presença de metástases. Tem sido sugerido que ela seria decorrente de um fenômeno autoimune (23,24,25).

Lactentes com neuroblastoma e ganglioneuroblastoma também podem apresentar diarreia intratável, com evacuações aquosas e explosivas, que são tão intensas que determinam inclusive hipocalemia. Esta diarreia é decorrente da produção de polipeptídios vasoativos pelo tumor (13,26,27,28).

O neuroblastoma e o ganglioneuroblastoma podem se disseminar junto às estruturas vizinhas, por infiltração linfática e por metástase à distância. Quando ocorre disseminação, os locais mais comumente envolvidos são nódulos linfáticos regionais e distantes, fígado, medula óssea e córtex de ossos (13,14,29,30,31,32). As metástases ósseas são mais comuns em locais contendo medula vermelha e ocorrem mais comumente nas metáfises de ossos

longos, bem como no crânio, coluna vertebral, pelve, costelas e esterno. As metástases ósseas são extremamente dolorosas, e algumas vezes a dificuldade de deambular devido à dor nas pernas é uma das manifestações clínicas.

Múltiplos nódulos subcutâneos podem ocorrer em pacientes com neuroblastoma ou ganglioneuroblastoma no estadiamento 4-S. Metástases pulmonares na radiografia de tórax ocorrem em somente 4% das crianças (33). Elas podem resultar da extensão direta do tumor devido à doença em gânglio mediastinal ou serem secundárias à disseminação hematogênica. As metástases pulmonares têm aspecto radiológico de edema pulmonar ou pneumonia intersticial (33).

2.1.3 Diagnóstico

O diagnóstico do neuroblastoma e do ganglioneuroblastoma mediastinal é realizado por uma variedade de estudos de imagem e radioisótopos, dosagens séricas e urinárias, bem como pela histologia e avaliação genética do tecido tumoral. A radiografia de tórax demonstra uma massa de mediastino posterior ou paraespinal, e a tomografia computadorizada pode mostrar calcificações dentro da lesão (12). A ressonância magnética é extremamente útil para avaliar a extensão intravertebral do tumor (denominado de tumor em alteres), e em alguns casos, a relação deste tumor com as estruturas vasculares adjacentes. A tomografia helicoidal tridimensional também pode ser útil para esta avaliação anatômica (34). A cintilografia das estruturas ósseas com tecnécio ou metaiodobenzilguanidina (MIBG) é adequada para determinar a presença de metástases. A captação destes isótopos em tumor de mediastino sugere que este tumor seja neuroblastoma ou ganglioneuroblastoma. Ecografia e tomografia de abdômen também são realizadas nas crianças com neuroblastoma mediastinal, a fim de descartar a extensão do tumor para dentro do abdômen e também a possibilidade de metástase hepática ou abdominal. Embora a angiografia tenha sido usada no passado, atualmente não é mais realizada, pois a tomografia computadorizada helicoidal ou a ressonância magnética são suficientes para a adequada avaliação das estruturas vasculares da lesão.

Como o neuroblastoma e o ganglioneuroblastoma são derivados de células da crista neural, eles podem secretar produtos hormonais. Mais do que 90% destes tumores

produzem altos níveis de catecolaminas ou seus subprodutos. A quantificação destes produtos pode ser realizada através da dosagem dos mesmos na urina coletada durante 24 horas. É possível quantificar os níveis de adrenalina, noradrenalina, dopamina, metanefrina, ácido vanilmandélico (VMA), ácido homovalínico (HVA) e ácido vanilglicólico. Os valores normais variam de acordo com os laboratórios, mas em geral se considera valores elevados de VMA acima de 10 mg e de HVA acima de 6 mg em urina de 24 horas (35). Pacientes com tumores indiferenciados tendem a secretar mais HVA (12); aqueles com tumores mais diferenciados tendem a secretar maior quantidade de VMA (12).

Na avaliação inicial de crianças com tumor neurogênico de mediastino também se realiza hemograma, bem como dosagens de desidrogenase láctica (LDH) e de ferritina. Níveis séricos de LDH podem ter valor prognóstico variável. Crianças com níveis menores do que 1.500 U/ml têm melhor sobrevida (36). Em geral, níveis baixos são associados com comportamento biológico favorável (baixo estadiamento, ausência de amplificação do *N-myc*, idade menor de 1 ano).

Como o neuroblastoma pode produzir ferritina, os níveis desta proteína podem estar elevados no soro de crianças com tumor neurogênico mediastinal. Embora a ferritina possa ser encontrada nas células do tumor primário, níveis elevados no soro são incomuns nas doenças com baixo estadiamento (36). Níveis de ferritina acima de 150 µg/l têm sido associado com pior prognóstico da doença (37).

Embora a análise histológica da lesão seja mais importante para o diagnóstico do neuroblastoma e do ganglioneuroblastoma, a presença de células em paliçada observadas no aspirado de medula óssea e níveis de catecolaminas aumentados na urina são indicativos do diagnóstico.

2.1.4 Estadiamento

Vários esquemas de estadiamento foram usados no passado, incluindo os métodos de Evans (38), do Hospital Saint Jude (31), do Grupo de Oncologia Pediátrica (GOP) dos Estados Unidos da América (EUA) e o estadiamento europeu baseado no tamanho do tumor, estado dos linfonodos e metástases à distância (TNM). Entretanto, a partir de 1998 e após revisão realizada em 1993 (39,40), foi idealizado o “Sistema de Estadiamento

Internacional do Neuroblastoma” (INSS), que foi adotado por todos os serviços que tratam desta patologia (Tabela 1). Outro tipo de estadiamento foi sugerido em reunião do Grupo de Neuroblastoma da Sociedade Européia de Oncologia Pediátrica, em 2005 (41), baseado na idade, amplificação do *N-myc*, histologia e critérios de risco nas imagens radiológicas. No neuroblastoma mediastinal, os critérios de risco observados nos exames de imagem são: tumor englobando a traquéia ou brônquios principais, englobando a origem e ramos da artéria ou da veia subclávia, e tumor toraco-abdominal englobando a aorta torácica. Este último método de estadiamento tem como principal fator positivo evitar a indicação de cirurgia em crianças nas quais a ressecção não será completa.

Tabela 1 – Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma (INSS).

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
1	Tumor localizado e confinado na área de origem; excisão completa com ou sem doença residual microscópica; nódulos linfáticos do mesmo lado negativos (nódulos grudados no tumor primário e removidos em bloco com o tumor podem ser positivos)
2A	Tumor unilateral com incompleta ressecção macroscópica; linfonodos isolateral e contralateral negativos.
2B	Tumor unilateral com completa ou incompleta ressecção macroscópica; linfonodos isolateral não aderidos e positivos; linfonodos contralaterais negativos.
3	Tumor infiltrativo através da linha média com ou sem envolvimento dos gânglios linfáticos; ou tumor unilateral com linfonodos contralateral envolvido; ou tumor na linha média com envolvimento bilateral de linfonodos ou infiltração bilateral (irressecável).
4	Disseminação à distância do tumor para nódulos linfáticos, ossos, medula óssea, fígado ou outros órgãos.
4-S	Tumor primário localizado, estágio 1 ou 2 com disseminação limitada para fígado, pele ou medula óssea, em lactente menor de 1 ano idade.

2.1.5 Histopatologia

A análise histológica e molecular das células do neuroblastoma tem se tornado um importante fator na avaliação dos pacientes e na planificação do tratamento (5).

As células do neuroblastoma são caracteristicamente pequenas, redondas e azuladas, com núcleo hipercromático e citoplasma escasso, observando-se as típicas pseudo-rosetas de Homer-Wright. A diferenciação destas células varia de maduras a imaturas, apresentando um espectro que pode ser encontrado dentro do próprio tumor (5). A quantidade de células schwannoma parece estar correlacionada com o grau de maturidade celular (5).

Vários métodos de classificação histológica têm sido propostos ao longo dos anos, mas o sistema de classificação de Shimada (42) tem se tornado um dos mais amplamente usados e aceitos (43). Nesta classificação, o neuroblastoma é dividido em duas categorias distintas: favorável e desfavorável (Tabela 2). A classificação é baseada na idade da criança, no índice de cariorrexia (número de células tumorais em mitose e em processo de ruptura nuclear), na quantidade de estroma (quantidade de células schwannoma) e no grau de diferenciação celular (44). Vários estudos têm demonstrado que esta classificação correlaciona-se significativamente com o prognóstico e a evolução da doença (37,45).

2.1.6 Fatores Biológicos

Com o objetivo de avaliar o mecanismo de desenvolvimento do neuroblastoma, numerosas rotas de biologia celular e molecular têm sido estudadas. Estes estudos têm demonstrado associação entre fatores biológicos e agressividade da doença, resposta a quimioterapia, sobrevida e recorrência da doença.

O índice de DNA tem se tornado um importante indicador da resposta da doença ao tratamento. Este índice se refere à quantidade de DNA dentro do núcleo da célula comparada com a quantidade normalmente esperada. Isto geralmente é medido pela análise citométrica e citogenética de fluxo. Conteúdo elevado de DNA (índice de DNA > 1) tem sido correlacionado com melhor resposta a quimioterapia, estadiamento menor da doença

no diagnóstico e melhor evolução de longo prazo (39,46). Esta evolução favorável é observada especialmente na população de lactentes (46).

Tabela 2 – Grupos de prognóstico do neuroblastoma conforme a classificação Modificada de Shimada (40,43).

PROGNÓSTICO	HISTOLOGIA E IDADE
FAVORÁVEL	Estroma rico, não nodular, todas as idades Estroma pobre, em diferenciação, IC < 100, idades 1½ a 5 anos Estroma pobre, IC < 0, idade < 1½ anos
DESAVORÁVEL	Estroma rico, nodular, qualquer idade Estroma pobre, idade < 3 anos Estroma pobre, indiferenciado, idades 1½ a 5 anos Estroma pobre, em diferenciação, IC > 100, idades 1½ a 5 anos Estroma pobre, em diferenciação, IC > 0, idades < 1½ anos

IC – índice de cariorrexia.

O *N-myc* é um oncogene encontrado no cromossoma 2p, e com a descoberta de seu potencial de amplificação no neuroblastoma se tornou um dos mais importantes marcadores biológicos para o prognóstico desta doença (39,47). Há suspeita de que a superprodução de *N-myc* possa ativar a via de angiogênese que aumenta o crescimento e a disseminação tumoral (metástases) (48). A amplificação do *N-myc* pode ser detectada por uma grande variedade de técnicas, entre as quais a reação em cadeia pela polimerase (PCR), a hibridização por fluorescência e a imunohistoquímica.

Cerca de 20-30% dos neuroblastomas apresentam amplificação do *N-myc* (5), mas ela está presente em somente 6% dos tumores cujo sítio primário se localiza no tórax (15).

A amplificação é mais comum na doença avançada do que na doença em estadiamento inicial. Quando presente em estadiamentos iniciais, geralmente é fator preditivo de baixa sobrevida. A grande maioria dos pacientes com amplificação do *N-myc* apresenta rápida progressão da doença, sendo que cerca de 90% deles morrem, não importando o tipo de tratamento utilizado. A classificação de Shimada, o índice de DNA e a amplificação do *N-myc* possuem valor prognóstico independente da progressão e do prognóstico do neuroblastoma (37,39,49,50,51).

Anormalidades cromossômicas são muito comuns na análise genética de crianças com neuroblastoma. As mais comuns são a deleção do cromossomo 1p, observada em 30-50%, e o ganho no cromossomo 17, especificamente na região do 17q (15).

2.1.7 Grupos de Risco

Por muitos anos, a escolha do tratamento do neuroblastoma variava de acordo com a extensão da doença no momento do diagnóstico, a idade da criança e o estadiamento do tumor (11,38,52,53). Atualmente o tratamento tem sido diferente, sendo individualizado e baseado na identificação dos fatores de risco e fatores prognósticos, tais como: estadiamento internacional, classificação patológica modificada de Shimada, determinações do *N-myc* e do índice do DNA (1,5). Os objetivos do tratamento são aumentar a sobrevida, minimizar ao máximo a morbidade e melhorar a qualidade de vida. De acordo com o Grupo de Oncologia Pediátrica (COG), os protocolos de tratamento categorizam os tumores em baixo, médio e alto risco (5).

Tumores de baixo risco – Todas as crianças no estadiamento I são de baixo risco, independente da idade, do estado do *N-myc*, da classificação de Shimada ou do índice do DNA. Crianças no estadiamento 2A/2B também estão neste grupo, com exceção daquelas maiores de 1 ano, que têm amplificação do *N-myc* e histologia desfavorável de acordo com a classificação de Shimada (5). Pacientes no estadiamento 4-S (que por definição são menores de 1 ano), sem amplificação do *N-myc*, com histologia favorável e conteúdo elevado do DNA também estão neste grupo. Para pacientes de baixo risco, a remoção

cirúrgica usualmente é curativa, não havendo necessidade de outras modalidades de tratamento. A sobrevida destas crianças em 3 anos após o diagnóstico é de mais de 90% (5).

Tumores de risco intermediário – Todas as crianças menores de 1 ano no estadiamento 3 e 4, e sem amplificação do *N-myc* são categorizadas como de risco intermediário, independente dos fatores biológicos do tumor (5). Pacientes com estadiamento 3 ou 4, maiores de 1 ano, sem amplificação do *N-myc* e com histologia de Shimada favorável também estão neste grupo. Crianças no estadiamento 4 também são incluídas neste grupo se não apresentarem amplificação do *N-myc*, mas tiverem histologia de Shimada desfavorável ou conteúdo do DNA. Para crianças com risco intermediário, há necessidade da cirurgia associada à quimioterapia, e a sobrevida em 3 anos após o diagnóstico é de 70-90% (5).

Tumores de alto risco – Todas as crianças em estadiamento 4 maiores de 1 ano estão dentro deste grupo, além daquelas com estadiamento 4 menores de 1 ano com amplificação do *N-myc*. Pacientes no estadiamento 3 de qualquer idade com amplificação do *N-myc* também são definidos como deste grupo. Aquelas crianças maiores de 1 ano com estadiamento 3, sem amplificação do *N-myc*, mas com histologia de Shimada desfavorável também são consideradas de alto risco. Pacientes no estadiamento 2A/2B são também deste grupo de risco se tiverem acima de 1 ano e apresentarem amplificação do *N-myc* e histologia de Shimada desfavorável. Crianças com estadiamento 4 e com amplificação do *N-myc* são consideradas de alto risco. Para pacientes de alto risco há necessidade de tratamento mais agressivo, incluindo a combinação de quimioterapia inicial seguida de ressecção cirúrgica (se possível), radioterapia para controle local da doença, e transplante autólogo de medula óssea ou de células tronco (1,5). A sobrevida em 3 anos após o diagnóstico neste grupo de alto risco é de menos de 30 % (5).

2.1.8 Tratamento

A estratégia de tratamento do neuroblastoma está intimamente relacionada ao grupo de risco do tumor. O tratamento é composto de várias modalidades de procedimentos, usando cirurgia, quimioterapia, radiação e transplante de medula óssea ou células tronco.

2.1.8.1 CIRURGIA

O elemento essencial no tratamento é a remoção cirúrgica completa do tumor primário na grande maioria dos tumores neurogênicos de mediastino. O procedimento cirúrgico deve ser realizado sob anestesia geral e intubação traqueal, com cuidadosa monitorização da temperatura corporal, saturação de oxigênio, eletrocardiograma e frequência cardíaca. É importante a obtenção de acesso venoso central, pois estes tumores são bem vascularizados e podem sangrar. A pressão sanguínea também deve ser monitorizada para detectar hipertensão súbita, que pode ser ocasionada pela liberação excessiva de catecolaminas pelo tumor.

O papel da cirurgia nos tumores neurogênicos torácicos no adulto já está bem estabelecido. Cardillo et al (54) relataram recentemente o tratamento de 93 adultos (idade média de 42 anos, com idade variando de 15 a 79 anos) com tumores neurogênicos mediastinais benignos. Destes pacientes, 77 apresentavam tumor no mediastino posterior, 3 no mediastino médio, 11 na parede torácica e 2 na região do plexo braquial. Somente 18,3% dos pacientes apresentavam alguma manifestação clínica no momento do diagnóstico: manifestações pulmonares (9,7%), neurológicas (6,5%) e esofágicas (2,1%). A maior série relatando o tratamento cirúrgico destes tumores em adultos foi publicada em 2000 por Liu HP et al (9), com revisão de 143 pacientes operados em três centros de referência diferentes. A média de idade destes pacientes foi de 40,8 anos. Setenta e dois pacientes (50%) apresentavam neurofibromas, 33 (23%) neurilenomas, 7 (5%) paragangliomas e 31 (22%) ganglioneuromas. Trinta e oito deles (22%) tinham sintomas no momento do diagnóstico.

A cirurgia para o tratamento de tumores neurogênicos mediastinais pode ser realizada por toracotomia clássica ou por videotoracoscopia. Na série de Cardillo et al (54) 44 pacientes submeteram-se à ressecção por toracoscopia, havendo necessidade de conversão para técnica aberta em 13 (30%); no relato de Liu HP et al (9), todos os 143 pacientes realizaram ressecção do tumor por videotoracoscopia e não houve necessidade de conversão para técnica cirúrgica aberta. É importante ressaltar que o tamanho dos tumores neste estudo era em média 3,5 cm, sendo que tumores maiores do que 8 cm foram excluídos (9).

A literatura médica tem enfatizado que a videotoroscopia é o tratamento ideal para remoção de tumores benignos do mediastino em adultos, pois ela é altamente efetiva para remoção da lesão, tem baixa morbidade, menor tempo cirúrgico, menor tempo de internação e menos dor pós-operatória quando comparada à técnica cirúrgica aberta (9,54). A necessidade de conversão para técnica cirúrgica convencional tem variado de 13 a 40% nas maiores séries (55,56,57). Embora ela seja a técnica cirúrgica preferencial na idade adulta, alguns autores não indicam esta abordagem quando a lesão for maligna ou for maior do que 5 cm de comprimento (56). Além disto, é importante lembrar que mesmo a abordagem minimamente invasiva tem complicações, sendo as mais comuns sangramento, Síndrome de Horner, quilotórax, vazamento de líquido cefalorraquidiano e recorrência no local de colocação dos trocateres (55,57,58).

O tratamento cirúrgico de tumores neurogênicos em crianças tem os mesmos preceitos do adulto, sendo primordial a remoção de toda a lesão. Isto é muito importante na idade pediátrica, já que, diferente dos adultos, a maioria das lesões de mediastino posterior nesta faixa etária são tumores malignos (1,5). Como já descrito previamente, o tipo de cirurgia depende se o tumor é maligno ou benigno, e a decisão é individualizada para cada criança, baseada nos fatores de risco e prognóstico (baixo, intermediário ou alto). A ressecção é geralmente recomendada para os tumores malignos de estadiamento 1 ou 2, e excelentes resultados têm sido descritos (59,60). Entretanto, o resultado da cirurgia e o tempo de sobrevida descrito para crianças com neuroblastoma advêm em geral da sobrevida de tumor de qualquer localização ou daqueles localizados apenas no abdômen, com muito poucas referências à sobrevida especificamente para crianças com neuroblastoma mediastinal (8).

O tumor de mediastino é geralmente abordado através de toracotomia posterolateral. A remoção da pleura e da fásia endotorácica ao redor do tumor é útil para possibilitar um plano de dissecação apropriado. A mobilização do tumor da parede costal é realizada por dissecação roma e com o uso de tesoura e eletrocautério. Nesta dissecação, é importante ligar os vasos intercostais que nutrem e drenam o tumor. A lesão pode estar envolvida pelos gânglios simpáticos ou nervos intercostais, ou mesmo aderida a eles. Pode ser difícil ou impossível a remoção das lesões com extensão para dentro do forâmen vertebral.

O tratamento ideal para crianças que apresentam manifestações clínicas decorrentes de compressão da medula espinhal pelo tumor ao diagnóstico (tumor em halteres) é inicialmente controlar a lesão da coluna através de laminectomia/laminotomia, radiação ou quimioterapia (61). A ressecção inicial do componente torácico da lesão tem grande risco de edema na área da compressão da medula, com conseqüente piora das manifestações neurológicas e risco de paralisias (62,63). Recentes estudos realizados na França, Itália e pelo Grupo de Oncologia Pediátrica mostraram que a laminectomia, radiação e quimioterapia são igualmente efetivas no alívio ou melhora das manifestações clínicas decorrentes da compressão da medula (64,65,66). Entretanto, pacientes tratados por quimioterapia usualmente não necessitam de outro tratamento adicional, bem como apresentam menos seqüela ortopédica do que quando usados radiação ou laminectomia (64,65,66). É importante salientar que a intervenção cirúrgica para descompressão do canal medular pode ocasionar deformidade vertebral em até 30 % das crianças operadas (67). Embora a laminotomia possa ser uma alternativa à laminectomia, a tendência atual é usar a quimioterapia como tratamento inicial (68). A descompressão cirúrgica é reservada para os pacientes que apresentam deterioração neurológica progressiva após quimioterapia inicial (69). A ressecção do tumor mediastinal pode ser retardada por curto espaço de tempo, e realizada após melhora das manifestações neurológicas.

Pacientes com doença avançada (estadiamentos 3 ou 4) frequentemente requerem tratamentos mais agressivos, que incluem ressecção cirúrgica (se possível), seguida de quimioterapia com múltiplos agentes e radiação local. Após a quimioterapia o tumor geralmente reduz de tamanho, sendo possível a ressecção cirúrgica em uma nova toracotomia.

A ressecção de tumor neurogênico mediastinal em crianças através de abordagem videotoracoscópica tem sido descrito recentemente (70,71,72,73). Guy E et al (70) relataram a remoção de 20 tumores primários mediastinais de crianças (idade média de 9,2 anos, variando de 3 meses a 17 anos), sendo que 17 (85%) eram de origem neurogênica. O maior neuroblastoma media 4 cm, e o maior ganglioneuroma tinha 10 cm no maior comprimento. Ambos foram removidos por toracoscopia, sendo que o último foi inicialmente colocado em bolsa, e removido após ampliação de uma das incisões dos

trocateres. Um dos pacientes operados apresentou quilotórax que melhorou após drenagem torácica, e outra criança teve Síndrome de Horner que melhorou espontaneamente após 1 ano de seguimento no pós-operatório. Embora a recorrência do tumor no local dos trocateres usados para a videotoracoscopia já tenha sido relatada em crianças operadas por blastoma pleuropulmonar e timoma epitelial maligno (74), nenhuma das crianças deste estudo apresentou esta complicação. Os autores concluem que a videotoracoscopia é efetiva para a remoção de tumores primários mediastinais de crianças, especialmente os tumores neurogênicos, pois permite ressecção completa, diagnóstico histológico da lesão e ausência de recorrência no local de colocação dos trocateres (70).

Relato recente da experiência de cinco instituições francesas na ressecção cirúrgica de tumores neurogênicos em crianças por videotoracoscopia mostrou que a abordagem foi efetiva e segura (71). Os autores relataram a abordagem em 21 crianças, sendo que 16 (76%) apresentavam neuroblastoma ou ganglioneuroblastoma, e 5 (24%) ganglioneuroma. Dezoito crianças (86%) apresentavam sintomatologia no momento do diagnóstico, e somente 3 (14%) eram assintomáticas. Os tumores malignos operados estavam no estadiamento I do Sistema de Estadiamento Internacional do Neuroblastoma. O tamanho médio dos tumores foi 6 cm (variando de 3 a 10 cm), e a maioria foi removida inteiramente por videotoracoscopia; somente uma criança necessitou de conversão para técnica cirúrgica aberta devido ao tamanho da lesão, e ao risco de complicações intra-operatórias. Quatro crianças (19%) apresentaram Síndrome de Horner no pós-operatório, cujas manifestações regrediram parcialmente durante o tempo de seguimento. Os autores concluem que a toracoscopia é o método preferencial de abordagem cirúrgica em crianças com tumor neurogênico mediastinal, pois permite ótima visualização e completa ressecção da lesão, especialmente do neuroblastoma. A abordagem cirúrgica também é menos dolorosa, possibilita menor tempo de internação e melhor resultado estético quando comparada à técnica cirúrgica aberta convencional (70,71).

Recente relato de Petty et al (72) compararam retrospectivamente 17 crianças operadas por tumor neurogênico mediastinal, sendo 10 por toracoscopia e 7 por toracotomia tradicional. A idade média das crianças foi de 4,7 anos (variação de 6 meses a 12 anos), e 10 (59%) apresentavam neuroblastoma, 6 (35%) ganglioneuroma e 1 (6%) tumor maligno de bainha nervosa. As cirurgias por toracoscopia e aberta não foram

diferentes quanto a tempo cirúrgico, perda sanguínea, tamanho dos tumores, histologia, margens cirúrgicas e estadiamento. O tempo de internação foi menor após utilização da toracoscopia. Não foi observada recorrência do tumor em ambos os grupos, e a presença de metástase à distância foi observada em uma criança de cada grupo. Oito de 10 crianças com neuroblastoma permaneceram livres de doença por um tempo médio de seguimento de 25 meses (3 a 80 meses). Os autores concluem que a toracoscopia é uma boa abordagem cirúrgica para crianças com tumor neurogênico de mediastino, mas há necessidade de trabalhos prospectivos e controlados para definir se é realmente melhor do que a técnica cirúrgica aberta clássica (72).

A complicação mais comum da cirurgia para tumor de mediastino posterior é a Síndrome de Horner, seguida de quilotórax, complicações neurológicas e escoliose (15). A complicação mais grave é a paraplegia originada de lesão isquêmica da artéria espinal anterior, que pode ocorrer na tentativa de remoção de tumores com extensão intramedular (62).

2.1.8.2 QUIMIOTERAPIA

Embora novos agentes de quimioterapia tenham aumentado a sobrevida de alguns tumores na criança, eles não têm apresentado efeito semelhante em crianças com neuroblastoma localizado ressecável e com características biológicas e genéticas favoráveis (1). Para estadiamento 1, e maioria do estadiamento 2, a cirurgia é o único tratamento necessário (14). Entretanto, a quimioterapia é usada para crianças em estadiamento 2 e com fatores biológicos e genéticos de pior prognóstico. Os agentes usados na quimioterapia são cisplatina, doxirrubicina, ciclofosfamida e etoposide. Para doenças avançadas no estadiamento 3 ou 4 é também usada a decarbazina.

Embora estes protocolos de quimioterapia não aumentem efetivamente a cura dos tumores em estadiamento 4, eles ocasionam a redução do tumor primário e frequentemente eliminam a doença da medula óssea, podendo ocasionalmente estar associados à maturação histológica de um neuroblastoma maligno para ganglioneuroma benigno (30,75).

Infelizmente, apenas 40% dos tumores em estadiamento 4 apresentam completa resposta à quimioterapia; 30% têm resposta parcial e 30% não respondem (75).

Numerosos estudos têm confirmado a baixa efetividade da quimioterapia em crianças com neuroblastoma metastático (32,75). Tratamento mieloablativo com doses quase letais de mostarda fenilalanine, seguido de transplante autólogo de medula óssea tem aumentado a resposta do tumor ao tratamento.

2.1.8.3 RADIOTERAPIA

De uma maneira geral, o papel da radioterapia no tratamento do neuroblastoma tem se tornado mais limitado recentemente. O uso da radiação está indicado para controlar a doença local em crianças cuja ressecção cirúrgica foi incompleta ou quando houve recorrência da lesão, para reduzir o tumor no preparo de transplante autólogo de medula óssea e como medida paliativa em crianças com doenças em estadiamento terminal ou com metástases dolorosas (76,77,78,79).

É importante salientar que a radiação externa está associada a uma considerável toxicidade em crianças em crescimento, podendo ocasionar deficiência de crescimento, deformidades ósseas, deficiências endócrinas, alterações hipoplásicas dos tecidos moles, atrofia de pele e, de grande preocupação médica, o surgimento de neoplasias secundárias à exposição à radiação.

2.1.8.4 TRATAMENTOS EXPERIMENTAIS

Novas técnicas e modalidades de tratamento estão em desenvolvimento para ser usadas especificamente nas crianças com estadiamento 4, a fim de possibilitar tratamentos mais efetivos e com menos efeitos colaterais. Novos agentes quimioterápicos (topotecan e irinotecan) têm demonstrado boa atividade em tumores refratários a outros tratamentos (80). Tratamentos imunoterápicos estão também em estudo, incluindo anticorpos monoclonais, tratamentos com citoquinas e vacinas. As limitações destas modalidades de

tratamento são as reações alérgicas graves, com febre, dor e reações cutâneas. Pesquisas estão também estudando o valor de tratamentos antiangiogênicos, já que o neuroblastoma é altamente vascularizado (5).

2.1.9 Sobrevida

A sobrevida global das crianças com neuroblastoma e ganglioneuroblastoma torácico é muito melhor que a daquelas em que a doença ocorre no abdômen ou na pelve (15). Taxas de sobrevida de 68% (81), 77% (82), 88% (83) e 100% (84) têm sido descritas na literatura. Somente para comparação, a taxa de sobrevida descrita para crianças com neuroblastoma ou ganglioneuroma não torácico de alto risco é de aproximadamente 15% (85).

2.2 GANGLIONEUROMAS

No tórax, os ganglioneuromas representam cerca de 10-20% dos tumores neurogênicos do mediastino (5). Semelhante à sua versão maligna (neuroblastoma e ganglioneuroblastoma), os ganglioneuromas também podem se originar na adrenal, mas são mais comuns ao longo da cadeia simpática paravertebral. Eles são geralmente tumores bem encapsulados, de crescimento lento, que também podem ocorrer no adulto jovem. Os ganglioneuromas acometem principalmente crianças maiores de um ano de idade (68,86). Crianças com ganglioneuroma de mediastino em geral se apresentam com massa torácica assintomática, podendo, eventualmente, manifestar sintomas devido à compressão das estruturas vizinhas (1). Esta compressão pode determinar dificuldade respiratória por redução da expansibilidade, e disfagia devido à compressão do esôfago. Diferentemente das manifestações dos tumores malignos, nos ganglioneuromas são improváveis as manifestações generalizadas, sendo incomum a presença de febre, deficiência de crescimento, perda de peso ou anemia. Lactentes com estes tumores de mediastino também podem apresentar diarreia intratável, com evacuações aquosas e explosivas, que são tão

intensas que determinam inclusive hipocalemia. Como observado no neuroblastoma e no ganglioneuroblastoma, esta diarreia é decorrente da produção de polipeptídios vasoativos pelo tumor (13,26,27,28).

A investigação diagnóstica é a mesma referida previamente para crianças com neuroblastoma ou ganglioneuroblastoma. O ganglioneuroma apresenta baixa incidência de amplificação do *N-myc* (86). Neste tipo de lesão, o tumor é confinado no seu sítio primário, não havendo extensão local da lesão para estruturas vizinhas e para dentro do canal medular, nem metástases à distância. O tratamento é a excisão cirúrgica, que quando completa é curativa.

3. JUSTIFICATIVA:

Os avanços nos equipamentos e técnicas cirúrgicas minimamente invasivas têm possibilitado o uso cada vez maior da videocirurgia em crianças. Apesar disto, ainda há dúvida sobre o melhor tipo de cirurgia (aberta ou toracoscópica) para crianças com tumores mediastinais. Como os tumores neurogênicos em crianças são incomuns, e somente 20% deles localizados dentro do tórax, a grande maioria dos trabalhos publicados é de relato de experiência em centros únicos. Um estudo interinstitucional entre dois centros de referência para tumores neurogênicos mediastinais, com maior número de casos, seria extremamente útil para determinar a melhor abordagem cirúrgica e a sobrevida em longo prazo.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

- Estudar o tipo de cirurgia e a sobrevida das crianças operadas por tumor neurogênico mediastinal, em dois hospitais terciários de referência.

4.2 Objetivos Específicos

- Determinar idade e sexo das crianças com operadas por tumor neurogênico mediastinal;
- Caracterizar as manifestações clínicas das crianças com diagnóstico de tumor neurogênico mediastinal;
- Avaliar a investigação diagnóstica realizada nas crianças com tumor neurogênico mediastinal;
- Verificar o tipo de cirurgia realizada para remoção do tumor neurogênico mediastinal;
- Comparar os resultados cirúrgicos observados com o uso da técnica de cirurgia aberta convencional (toracotomia) e videotoracoscopia;
- Caracterizar as complicações dos procedimentos cirúrgicos realizados em crianças operadas por tumor neurogênico mediastinal;
- Determinar a mortalidade dos pacientes operados por tumor neurogênico mediastinal, de acordo com o tempo de seguimento.

5. PACIENTES E MÉTODO

5.1 Delineamento do estudo

O estudo foi do tipo transversal, não controlado, com dados individuais obtidos de maneira histórica. Os pacientes foram avaliados simultaneamente e de maneira observacional.

5.2 Amostra

Foram incluídas no estudo crianças de 0 a 14 anos, de ambos os sexos, operadas por tumor neurogênico mediastinal nos Serviços de Cirurgia Pediátrica do “Great Ormond Street Hospital” (GOSH) em Londres, RU, e do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), no período de março de 1998 a junho de 2009.

As crianças que participaram da pesquisa foram identificadas através do nome e registro, obtidos na lista de procedimentos cirúrgicos realizados no bloco cirúrgico, sendo cada prontuário posteriormente revisado no Serviço de Arquivo Médico do Hospital. Para cada paciente estudado foi preenchida uma ficha padronizada para coleta de dados.

Foram excluídas do estudo crianças que apresentaram tumor neurogênico torácico com extensão intra-abdominal, crianças em que a remoção cirúrgica do tumor não foi possível (realizaram apenas biópsia) e crianças que apresentaram dados incompletos no prontuário.

O GOSH é hospital pediátrico de referência na Inglaterra e demais países europeus no tratamento de crianças com doença cirúrgica, tendo uma equipe de médicos especialmente designada para o tratamento de crianças com tumores. O HCPA é hospital geral terciário de referência no sul do Brasil, possuindo uma unidade autônoma de Oncologia Pediátrica, responsável pelo tratamento de crianças com tumores provenientes de Porto Alegre, do estado do Rio Grande do Sul e do sul do Brasil.

5.3 Variáveis em estudo

As variáveis estudadas foram:

IDADE, em meses;

SEXO, masculino ou feminino;

TIPO HISTOLÓGICO

NEUROBLASTOMA (NB), cuja microscopia apresenta pequenas células redondas, com predominância de núcleo e pouco citoplasma (neuroblasto), sem qualquer arranjo ou diferenciação. Os núcleos apresentam formato de cone e são hipercrômicos.

GANGLIONEUROMA (GN), com mesmo tipo de células, mas apresentando maior diferenciação, lembrando as células ganglionares normais. As células podem se agrupar em forma de rosetas, que são sinais de diferenciação do tumor. Há uma mistura de componentes histológicos, caracterizados por abundantes fibras nervosas, rosetas neuroblásticas e células ganglionares, visualizadas em um único campo microscópico.

GANGLIONEUROBLASTOMA (GNB), que apresenta características de ambos os tumores descritos previamente.

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS NO DIAGNÓSTICO, sendo consideradas tosse, sibilância, dificuldade respiratória, dispnéia, sinais de compressão da medula espinhal (dor, anormalidades de sensibilidade, paresia ou paralisia de grupos musculares de membros superiores), Síndrome dos Olhos Dançantes (opsomioclonos ou nistagmo de um ou ambos os olhos), estridor, diarreia, vômitos e Síndrome de Horner (ptose palpebral, miose, enoftalmia, anidrose e heterocromia da íris do lado afetado).

DOENÇAS CONCOMITANTES, sendo avaliada a presença de síndromes ou outras doenças ou sintomas concomitantes que não estejam relacionados ao tumor neurogênico.

INVESTIGAÇÃO RADIOLÓGICA, com realização de radiografia, tomografia e

ressonância magnética de tórax. Avaliada presença de tumor, de calcificações, de desvio do mediastino e de derrame pleural. Através destes exames também foi avaliada a invasão do canal medular.

INVESTIGAÇÃO POR MEDICINA NUCLEAR, através da realização de cintilografia com MIBG, determinando presença ou não de captação no tumor torácico e em outros locais.

MARCADORES BIOQUÍMICOS E URINÁRIOS, com dosagens de HVA (mg/24 h) e VMA (mg/24 h) em urina coletada por 24 horas, e dosagens sanguíneas de LDH (U/ml) e ferritina ($\mu\text{g/ml}$).

ALTERAÇÃO BIOLÓGICA, com avaliação da amplificação do *N-myc*, sendo considerada como presença (mais de 10 cópias) ou ausência de amplificação.

ESTADIAMENTO, de acordo com o “Sistema de Estadiamento Internacional do Neuroblastoma” (Tabela 1).

QUIMIOTERAPIA

PRÉ-OPERATÓRIA, realizada antes da ressecção cirúrgica da lesão;

PÓS-OPERATÓRIA, realizada após a ressecção cirúrgica da lesão.

CIRURGIA

IDADE em meses;

PESO em kg;

TIPO

CIRURGIA ABERTA, através de toracotomia;

VIDEOTORACOSCOPIA

TUMOR

LOCALIZAÇÃO

TAMANHO em centímetros, obtendo-se na cirurgia três medidas (comprimento, largura e altura); para avaliação e comparação, devido à irregularidade do tumor, foi usada somente sua maior medida.

MORTALIDADE, considerado como o óbito decorrente da cirurgia.

DRENO TORÁCICO PÓS-OPERATÓRIO

NECESSIDADE DE USO;

TEMPO DE USO em dias.

COMPLICAÇÕES que incluíam quilotórax (acúmulo de linfa intratorácico), Síndrome de Horner (ptose palpebral, miose, enoftalmia, anidrose e heterocromia da íris do lado afetado), empiema torácico, traqueomalacia, traqueobroncomalacia, paralisia diafragmática, paralisia de corda vocal, pneumotórax.

SEGUIMENTO

RECORRÊNCIA DA LESÃO, quando a lesão retorna no local primário ou como metástase.

SOBREVIDA

MORTALIDADE

5.4 Técnicas Cirúrgicas

5.4.1 Toracotomia

Anestesia geral com intubação endotraqueal. Criança posicionada em decúbito lateral, com hemitórax acometido em posição superior. Incisão realizada no espaço intercostal sobre a lesão torácica. Ressecção da massa tumoral com ligadura dos vasos e eletrocautério. Após revisão da hemostasia, colocação de dreno torácico por contraincisão, e fechamento da abertura torácica por planos.

5.4.2 Videotoracoscopia

Anestesia geral com intubação seletiva de pulmão contralateral usando tubo de Carlens ou intubação seletiva de brônquio contralateral. Posição em decúbito lateral, semelhante àquela da cirurgia aberta. Colocação de três trocateres em posição triangular: um de 10 mm e outros dois de 5 mm nas crianças maiores; três trocateres de 5 mm nas crianças menores. O primeiro trocater foi posicionado sob visão direta, usualmente no sétimo espaço intercostal na linha axilar média. Para facilitar o colapso pulmonar deste

lado, foi insuflado dióxido de carbono com baixo fluxo, gerando pressão máxima intratorácica de 3-5 mmHg. O procedimento foi realizado com eletrocautério ou cautério ultrassônico. Após o tumor estar completamente liberado, o mesmo foi colocado em uma bolsa plástica, e a seguir foi retirado através de aumento da incisão de um dos trocateres. Dreno torácico foi colocado pelo orifício mais inferior dos trocateres no final do procedimento. Após confirmação da expansão pulmonar, as incisões torácicas dos trocateres foram fechadas.

5.5 Análise dos dados

Avaliação da normalidade dos dados (Teste de Kolmogorov-Smirnov) mostrou que os dados eram assimétricos, e não apresentavam distribuição normal. Os dados quantitativos foram descritos por mediana e intervalo interquartil. Dados categóricos foram descritos pela frequência e percentual. A comparação entre os dados de dois grupos diferentes foi realizada pelo Teste Mann-Whitney; a comparação entre mais de dois grupos foi realizada com o Teste de Kruskal-Wallis. Quando o Teste de Kruskal-Wallis foi significativo, se realizou a comparação múltipla dos grupos através do Teste de Dunn (“Post-hoc”), a fim de determinar se a diferença entre eles foi significativa (87). Os dados foram armazenados em programa Microsoft Excel 2007 e analisados no programa SPSS versão 14.0. O intervalo de confiança considerado foi de 95%.

5.6 Ética Médica

O estudo foi submetido e aprovado pelas Comissões de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (CPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e do “Great Ormond Street Hospital for Children” de Londres, Reino Unido.

6. RESULTADOS

No período de março de 1998 a junho de 2009, 56 pacientes com tumor neurogênico mediastinal foram avaliados nos dois hospitais: 45 crianças no GOSH e 11 no HCPA. Destes, 14 foram excluídos (13 no GOSH e 1 no HCPA): 6 por apresentarem tumor toracoabdominal (todos no GOSH), 5 por não terem sido operados, com realização apenas de biópsia (4 no GOSH e 1 no HCPA) e 3 por apresentarem dados incompletos no prontuário (todos no GOSH).

Neste estudo foram avaliados 43 pacientes, sendo que 33 (77%) foram tratados no GOSH e 10 (23%) no HCPA (tabela 3). Destes, 22 (51%) eram do sexo masculino e 21 (49%) do feminino. O tumor ocorreu no hemitórax direito em 23 crianças (53,5%) e no hemitórax esquerdo em 20 crianças (46,5%); não foi observado tumor que envolvesse simultaneamente os dois hemitórax. O tipo histológico do tumor neurogênico após a ressecção cirúrgica foi neuroblastoma em 20 (47%), ganglioneuroblastoma em 13 (30%) e ganglioneuroma em 10 (23%). Não houve diferença estatística entre as crianças operadas no GOSH ou HCPA quanto à idade, sexo e tipo de tumor neurogênico (Tabela 3).

Tabela 3 – Distribuição das crianças avaliadas quanto ao sexo, tipo de tumor e idade de diagnóstico, de acordo com o Hospital de atendimento.

	GOSH (n=33)	HCPA (n=10)	p *
SEXO			1,0
Masculino (n=22)	17	5	
Feminino (n=21)	16	5	
TIPO DE TUMOR			0,896
Neuroblastoma (n=20)	16	4	
Ganglioneuroblastoma(n=13)	10	3	
Ganglioneuroma (n=10)	7	3	
MEDIANA IDADE			
DIAGNÓSTICO (meses)	42,7 (12,4 – 67,7)	50,3 (32,2 – 72,3)	0,435

A mediana de idade das crianças no momento do diagnóstico do tumor foi 36 (7-56) meses. Treze crianças (32%) apresentavam menos de um ano de idade no momento do diagnóstico (12 neuroblastomas e 1 ganglioneuroblastoma).

Quanto à apresentação clínica no momento do diagnóstico (tabela 4), as manifestações mais comuns foram tosse, compressão de medula espinhal, dispnéia, sibilância e Síndrome dos Olhos Dançantes. Também foram observados estridor, diarreia, vômitos e dor abdominal. Seis crianças (14%) não apresentavam sintomas no momento do diagnóstico do tumor neurogênico. Uma criança com compressão da medula espinhal apresentava redução da movimentação do membro superior homolateral, outra dor em ambos membros superiores e outra perda de sustentação do tronco.

Tabela 4 – Apresentação clínica das crianças com tumor neurogênico mediastinal.

Manifestações clínicas (n/ %)	GOSH (n=33)	HCPA (n=10)
Assintomático (6/ 14%)	5	1
Tosse (13/ 30%)	10	3
Dispnéia (9/ 21%)	3	6
Sibilância (5/ 11,6%)	5	0
Compressão Medula (3/ 7%)	2	1
Síndrome olhos dançantes (3/ 7%)	3	0
Síndrome Horner (3/ 7%)	2	1
Estridor (2/ 4,6%)	2	0
Diarreia (2/ 4,6%)	2	0
Vômitos (2/ 4,6%)	2	0
Dor abdominal (1/ 2,3%)	0	1

As medianas de idade e peso na cirurgia foram respectivamente de 44,8 (12,9-67) e 15,1 (10,3-21) meses. Quando se realizou a avaliação destas mesmas variáveis de acordo

com o tipo histológico do tumor (tabela 5), se observou que, entre os diferentes hospitais, não houve diferença nas crianças em relação à idade no diagnóstico, e à idade e ao peso no momento da cirurgia. Quando se realizou a análise de todos os pacientes de acordo com o tipo histológico, sem distinção do hospital de atendimento (tabela 6), se observou que a idade no diagnóstico, bem como a idade e o peso na cirurgia foram estatisticamente diferentes entre as crianças com os diagnósticos de neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma. Fazendo a comparação dos três grupos histológicos em relação a cada uma das variáveis descritas, utilizando-se o Teste de Dunn (“Post-hoc”) (78), se observou que a idade no diagnóstico e a idade e o peso na cirurgia das crianças com neuroblastoma foram significativamente menores do que naquelas crianças com ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma.

Tabela 5 – Medianas de idade e peso das crianças no momento do diagnóstico, de acordo com o tipo histológico e o hospital de atendimento *.

TIPO HISTOLÓGICO TUMOR	GOSH (n=33)	HCPA (n=10)	p
NEUROBLASTOMA (n=20)			
Idade diagnóstico (meses)	6,5 (4,3 – 22,5)	29,5 (7,8 – 52,8)	0,211
Idade cirurgia (meses)	12,4 (6,1 – 24,8)	35,9 (11,8 – 59,8)	0,178
Peso (kg)	10,3 (7,6 – 13,7)	11,8 (11,1 – 19,5)	0,617
GANGLIONEUROBLASTOMA(n=13)			
Idade diagnóstico (meses)	51,5 (30 – 70,8)	48 (36 – 108)	0,811
Idade cirurgia (meses)	63,9 (44,3 – 99,5)	49,7 (37,4 – 111,9)	0,692
Peso (kg)	18,5 (16,9 – 24,5)	14,5 (14 – 50)	0,573
GANGLIONEUROMA(n=10)			
Idade diagnóstico (meses)	61 (37 – 140)	36 (36 – 96)	0,517
Idade cirurgia (meses)	69,1 (42,7 – 151,7)	50,9 (49,8 – 105,2)	0,833
Peso (kg)	20,3 (16,5 – 39,1)	16,3 (13 – 24)	0,267

*Os dados numéricos são apresentados como mediana e intervalos interquartis.

Quanto à presença de outras doenças concomitantes, nenhuma das crianças avaliadas era sindrômica. Foi observado que duas crianças (4,7%) tinham diagnóstico de

asma, uma (2,3%) era constipada, uma (2,3%) apresentava hepatite tipo A e outra (2,3%) apresentava puberdade precoce.

Tabela 6 – Medianas de idade no diagnóstico, bem como idade e peso no momento da cirurgia, de acordo com o tipo histológico do tumor neurogênico mediastinal*.

	NB (n=20)	GNB (n=13)	GN (n=10)	p
Idade Diagnóstico (meses)	9 (5-37,3)	50 (35,5-74,5)	57,5 (36-17)	< 0,001
Idade Cirurgia (meses)	12,8 (7,4-27,8)	62,8 (43,8-99)	68,7 (48-116,8)	< 0,001
Peso Cirurgia (Kg)	10,3 (8-14,9)	17,6 (15,5-25)	18,9 (16-28,5)	< 0,001

*Os dados numéricos são apresentados como mediana e intervalos interquartis. NB – neuroblastoma; GNB – ganglioneuroblastoma; GN – ganglioneuroma.

Na investigação diagnóstica, todas as crianças realizaram radiografia de tórax. Destas, 29 (67%) apresentavam massa mediastinal posterior, quatro (9%) tinham calcificações, duas crianças (5%) tinham desvio de mediastino e uma (2%) apresentava derrame pleural. Tomografia computadorizada de tórax foi realizada em 35 crianças (81%), sendo que 30 (86%) apresentavam massa torácica, 11 (31%) calcificações e uma (3%) tinha derrame pleural. Ressonância magnética de tórax foi realizada em 20 crianças (47%), e todas apresentavam massa mediastinal. Cintilografia com MIBG foi realizada em 36 pacientes (84%), com captação na região do tumor mediastinal em 25 (69%) e ausência de captação em 11 crianças (31%). Apesar de 12 crianças (9 com diagnóstico de neuroblastoma e 3 com diagnóstico de ganglioneuroblastoma) apresentarem imagens radiológicas na tomografia computadorizada e ressonância magnética de tórax sugestivas

de invasão do canal medular, somente três crianças apresentarem manifestações clínicas de compressão da medula espinhal.

Quanto aos marcadores tumorais, algumas crianças realizaram dosagens urinárias e sanguíneas (tabela 7). O VMA urinário foi realizado em 31 pacientes (72%), e apresentou mediana de 26 (9-56) mg/24h, enquanto que o HVA urinário foi feito em 26 crianças (60%), com mediana de 42 (19,5-69) mg/24h. A dosagem de LDH no sangue foi realizada em 22 crianças (51,2%), e apresentou mediana de 742 (215-1967) U/ml. A ferritina sanguínea foi feita em 18 crianças (41,9%), e apresentou mediana de 48,8 (18,8-92,8) µg/ml. Análise estatística mostrou que havia diferença significativa entre os grupos histológicos apenas quanto à dosagem de VMA urinária (tabela 7). A comparação dos grupos pelo teste de Dunn (“Pos-hoc”) mostrou que a dosagem urinária do VMA das crianças com ganglioneuroma foi significativamente maior do que as dosagens urinárias observadas nas crianças com neuroblastoma e ganglioneuroblastoma.

A avaliação da amplificação do *N-myc* foi realizada em 22 pacientes (51%), sendo que 20 (91%) no GOSH. Em nenhum dos exames foi detectada amplificação.

Tabela 7 – Dosagem dos marcadores tumorais de acordo com o tipo histológico de tumor neurogênico mediastinal*.

Marcadores Tumorais	Neuroblastoma	Ganglioneuroblastoma	Ganglioneuroma	p
VMA (n=31)	24 (10,8-41)	26 (5-56)	129,7 (35-208,1)	0,042
HVA (n=26)	34 (18,5-52,5)	49,5 (17,6-158,3)	45 (45-72)	0,486
LDH (n=22)	817,5 (609-1182,5)	780 (603,7-979)	376 (283-469)	0,118
Ferritina (n=18)	53,9 (13-87)	33,85 (21-164,7)	89 (18-118,8)	0,684

*Os dados numéricos são apresentados como mediana e intervalos interquartis.

VMA – ácido vanilmandélico urinário (mg/24h); HVA – ácido homovalínico urinário (mg/24h); LDH – desidrogenase láctica (U/I); Ferritina (µg/l).

A tabela 8 mostra o estadiamento do tumor neurogênico no momento do diagnóstico. Os estadiamentos do ganglioneuroma foram diferentes estatisticamente no GOSH e HCPA; entretanto, os estadiamentos do neuroblastoma e do ganglioneuroblastoma não mostraram diferença estatística entre os pacientes do GOSH e do HCPA. Quando consideramos todos os tumores neurogênicos mediastinais estudados, independente do tipo histológico, observamos que nesta série de crianças, 26 (60%) delas apresentaram tumor no estadiamento 1 ou 2, 14 (33%) no estadiamento 3 ou 4, e 3 (7%) no estadiamento 4-S. Apenas 6 tumores (14%) apresentavam metástase à distância no momento do diagnóstico (estadiamento 4).

Tabela 8 - Estadiamento de acordo com o tipo histológico do tumor neurogênico mediastinal e o hospital de atendimento.

ESTADIAMENTO (n=43)	GOSH (n=33)	HCPA (n=10)	p
<u>Neuroblastoma (n=20)</u>	(n=16)	(n=4)	0,437
Estadiamento 1	5	-	
Estadiamento 2	3	1	
Estadiamento 3	2	1	
Estadiamento 4	3	2	
Estadiamento 4-S	3	-	
<u>Ganglioneuroblastoma(n=13)</u>	(n=10)	(n=3)	0,112
Estadiamento 1	1	1	
Estadiamento 2	3	2	
Estadiamento 3	5	-	
Estadiamento 4	1	-	
<u>Ganglioneuroma (n=10)</u>	(n=7)	(n=3)	0,017
Estadiamento 1	7	1	
Estadiamento 2	-	2	
Estadiamento 3	-	-	
Estadiamento 4	-	-	

O manejo das crianças com manifestações clínicas decorrentes da compressão da medula espinhal foi individualizado. Das crianças com estas manifestações, duas apresentaram melhora dos sintomas após quimioterapia pré-operatória (ambos tinham neuroblastoma, uma em estadiamento 4-S e outra 4), e outra portadora de neuroblastoma no estadiamento 3 não melhorou com quimioterapia e necessitou de laminectomia. Nestas crianças, a cirurgia para remoção do tumor mediastinal foi realizada após melhora das manifestações de compressão da medula espinhal.

Quimioterapia pré-operatória foi realizada em 20 crianças (47%): 15 (35%) com neuroblastoma e 5 (13%) com ganglioneuroblastoma.

A cirurgia foi realizada por toracotomia posterolateral em 38 crianças (88%), e por videotoracoscopia em 5 (12%). Das crianças submetidas à cirurgia aberta, 20 eram do sexo feminino (53%), tendo sido realizadas 20 toracotomias à direita (53%) e 18 à esquerda (47%). Este tipo de abordagem cirúrgica foi utilizado em 17 crianças com neuroblastoma, 12 com ganglioneuroblastoma e 9 com ganglioneuroma (tabela 9). A videotoracoscopia foi realizada em 3 crianças com tumor à direita e 2 com tumor no hemitórax esquerdo, sendo que 3 apresentavam neuroblastoma, uma ganglioneuroblastoma e outra ganglioneuroma. Todas as ressecções cirúrgicas por videotoracoscopia foram realizadas no GOSH (tabela 9).

Tabela 9 – Tipos de cirurgia realizadas nas crianças com tumor neurogênico de mediastino, de acordo com o tipo histológico e o hospital de atendimento.

TIPO CIRURGIA (n=43)	GOSH (n=33)	HCPA (n=10)
<u>Toracotomia posterolateral (n=38)</u>		
NEUROBLASTOMA	13	4
GANGLIONEUROBLASTOMA	8	4
GANGLIONEUROMA	7	2
<u>Videotoracoscopia (n=5)</u>		
NEUROBLASTOMA	3	0
GANGLIONEUROBLASTOMA	1	0
GANGLIONEUROMA	1	0

A comparação entre as diferentes abordagens cirúrgicas realizadas nas crianças com tumor neurogênico mediastinal pode ser observada na tabela 10. Observou-se que a cirurgia por videotoracoscopia foi realizada em tumores significativamente menores do que a cirurgia aberta ($p=0,01$), e também que a abordagem por toracoscopia apresentava valores significativamente menores de tempo de drenagem torácica pós-operatória ($p=0,011$) e tempo de internação ($p=0,016$). Não houve mortalidade decorrente do procedimento cirúrgico.

Tabela 10 – Comparação das crianças que realizaram cirurgia por toracotomia aberta ou por videotoracoscopia*.

	Toracotomia (n=38)	Videotoracoscopia (n=5)	p
Idade diagnóstico (meses)	36 (10-54,5)	53 (6-78)	0,619
Idade cirurgia (meses)	47,1 (15,6-65,5)	28,4 (9,6 - 115,4)	0,956
Peso cirurgia (kg)	15,1 (10,3-19,6)	25 (9,4 - 41,3)	0,345
Tamanho tumor (cm)	6,25 (5-10)	2 (2-5,7)	0,010
Tempo cirúrgico (minutos)	132 (105-211,3)	180 (132,5 – 190)	0,385
Tempo drenagem torácica (dias)	3 (2-4)	2 (1-2)	0,011
Tempo internação (dias)	6 (5-8,3)	4 (2,5 – 5)	0,016

*Os dados numéricos são apresentados como mediana e intervalos interquartis.

Onze crianças (25,6%) apresentaram complicações pós-operatórias, como pode ser observado na tabela 11. Cinco crianças (11,6%) apresentaram Síndrome de Horner após a cirurgia; duas outras apresentavam esta alteração no momento do diagnóstico, e persistiram com ela após a cirurgia. Duas crianças (4,7%) apresentaram quilotórax após a cirurgia, que melhorou após drenagem torácica e dieta com lipídios de cadeia média. Outras duas crianças (4,7%) apresentaram pneumotórax: uma no pós-operatório imediato, com melhora após aspiração do dreno torácico; na outra o pneumotórax ocorreu após a retirada do dreno, e apresentou absorção espontânea, sem necessidade de drenagem torácica. Uma criança

(2,3%) apresentou empiema após 8 dias da cirurgia, havendo melhora após antibioticoterapia e limpeza pleural através de pleuroscopia. Outra criança (2,3%) operada por enorme neuroblastoma torácico apresentou no pós-operatório traqueobroncomalacia, paralisia diafragmática esquerda e de corda vocal esquerda. Esta criança necessitou de traqueostomia e plicatura diafragmática.

Tabela 11 – Complicações pós-operatórias das crianças com tumor neurogênico mediastinal submetidas à cirurgia por toracotomia ou toracosopia.

Complicações Cirúrgicas	Toracotomia (n=38)	Toracosopia (n=5)
Síndrome de Horner	3	2
Quilotórax	2	-
Pneumotórax	2	-
Empiema	1	-
Traqueobroncomalacia+Paralisias de Corda Vocal e Diafragma	1	-

Quimioterapia pós-operatória foi realizada em 12 crianças (28%): 9 (21%) com neuroblastoma e 3 (7%) com ganglioneuroblastoma. Transplante de medula óssea foi realizado em 3 (7%) crianças com neuroblastoma.

Durante o seguimento ocorreram 4 recidivas (9,3%) e 2 mortes (4,6%), todas observadas em crianças previamente operadas por toracotomia. Um paciente com ganglioneuroblastoma estadiamento 4 estava evoluindo bem 2 anos e três meses após a cirurgia, quando apresentou recidiva local do tumor, com necessidade de re-operação. Três pacientes com neuroblastoma apresentaram recidiva local, sendo que dois deles foram re-operados, e estão evoluindo bem, e outro evoluiu para o óbito após a recidiva, 3 anos após a cirurgia inicial (GOSH). Outro paciente tratado no HCPA teve óbito por sepses 6 meses após a ressecção cirúrgica do tumor. Todas as crianças com ganglioneuroma apresentaram ótima evolução pós-operatória, sem recidiva ou óbito durante o período de seguimento.

A mediana de seguimento pós-operatório foi de 41,55 meses (8,6 – 53,1). O tempo de seguimento das crianças operadas por toracotomia foi de 43,4 (6,9 – 58,3) meses, e das operadas por videotoracoscopia foi de 23,5 (29,25 – 28,42) meses. Comparação entre eles não mostrou diferença estatística ($p=0,273$). O tempo de seguimento das crianças, de acordo com o tipo de tumor neurogênico e após exclusão dos dois óbitos previamente referidos, pode ser observado na tabela 12.

Tabela 12 - Tempo de seguimento das crianças operadas de acordo com o tipo de tumor neurogênico de mediastino, e após exclusão dos 2 óbitos.

Tempo de seguimento	Geral - n (%)	NB - n (%)	GNB - n (%)	GN - n (%)
0 a 1 ano	12 (29,3)	3 (16,7)	4 (30,8)	5 (50)
1 a 3 anos	7 (17,1)	4 (22,2)	1 (7,7)	2 (20)
3 a 5 anos	13 (31,7)	7 (38,9)	3 (23,1)	3 (30)
Mais de 5 anos	9 (22)	4 (22,2)	5 (38,5)	0
Total	41	18	13	10

n – número de crianças; % - percentagem; NB – neuroblastoma; GNB – ganglioneuroblastoma; GN – ganglioneuroma.

A sobrevida geral durante mediana de seguimento pós-operatório de 41,55 meses (8,6 – 53,1) foi de 95,3%. Se considerarmos apenas crianças com neuroblastoma ou ganglioneuroblastoma ($n=33$), a sobrevida neste período de seguimento foi de 94%.

7. DISCUSSÃO

Tumores neurogênicos do tórax podem se originar das células das bainhas nervosas periféricas ou das células dos gânglios espinhais, tanto do Sistema Nervoso Autônomo como paraganglionares. Os mais comumente observados nos nervos periféricos são neurilenomas, neurofibromas e schwannomas; nos gânglios autônomos ou simpáticos são mais comuns neuroblastomas, ganglioneuromas e ganglioneuroblastomas; na região paraganglionar são mais frequentes paragangliomas e feocromocitomas (34,80).

Os mais comumente encontrados na idade pediátrica são os tumores originados nos gânglios simpáticos, que são historicamente divididos de acordo com o grau de maturidade da célula primitiva em: neuroblastoma, forma mais indiferenciada e agressiva; ganglioneuroma, reconhecido como tumor benigno; e ganglioneuroblastoma, que apresenta graus variáveis de malignidade (34,85).

Nosso estudo confirmou a incidência relatada na literatura, já que todos os tumores neurogênicos tratados nos dois hospitais estudados foram originados somente nos gânglios simpáticos, e o mais comum deles foi o neuroblastoma. Apesar do neuroblastoma ser o tumor sólido extracraniano mais comum na criança e o tumor maligno mais comumente diagnosticado na infância, com incidência de 9,2 novos casos por ano por milhão de crianças, apenas 8% a 20% deles se originam primariamente no tórax; a maioria (70%) ocorrendo no abdômen (15). Em virtude de ser um tumor incomum no tórax, realizamos este estudo em dois hospitais terciários de referência para que fosse possível analisar um número maior de crianças. As crianças puderam ser agrupadas e estudadas em conjunto, pois não foi observada diferença entre os hospitais quanto a idade, sexo, tipo de tumor neurogênico, idade no diagnóstico, bem como idade e peso no momento da cirurgia.

Neste estudo, a incidência por sexo e o hemitórax de ocorrência do tumor foram semelhantes aos relatados na literatura. Como observado em nossa casuística, há geralmente uma leve predominância no sexo masculino, ocorrendo com maior frequência no hemitórax direito (15).

Comparação entre as idades no diagnóstico e na cirurgia, bem como peso na cirurgia, das crianças com tumor neurogênico mediastinal nos diferentes hospitais não mostrou diferença estatística; entretanto, quando estas mesmas variáveis foram avaliadas de

acordo com o tipo histológico de tumor, observou-se que as crianças com neuroblastoma apresentavam idades e peso menores que aquelas com outros tipos de tumor. Isto ficou evidente em nossa casuística, já que das treze crianças menores de 1 ano com tumor mediastinal, 12 eram portadoras de neuroblastoma e 1 ganglioneuroblastoma. Estes achados também estão de acordo com a literatura, pois o neuroblastoma é um tumor que acomete principalmente crianças menores, diferentemente do ganglioneuroma que ocorre mais comumente em crianças maiores e adolescentes (1,85,86).

Quanto à apresentação clínica no momento do diagnóstico, as manifestações mais comuns em nossos pacientes foram do aparelho respiratório, tendo-se observado mais frequentemente tosse, seguida de dispnéia, sibilância e estridor. A Síndrome de Horner foi observada em 7% das nossas crianças com tumor neurogênico, estando dentro da percentagem descrita na literatura, que refere que esta manifestação está usualmente presente em 2% a 10% das crianças com tumor neurogênico torácico (15). Manifestações decorrentes da compressão da medula espinhal tiveram incidência semelhante à relatada na literatura, onde os sintomas e sinais de compressão medular ocorrem em cerca de 5% das crianças com diagnóstico de tumor neurogênico mediastinal (15). Também como descrito na literatura (1,15,86), observamos manifestações decorrentes de síndromes paraneoplásicas, como a Síndrome dos Olhos Dançantes, decorrente de mecanismo mediado pelo sistema imunológico, e a diarreia aquosa causada pela secreção de peptídeos vasoativos intestinais.

Nossa casuística revelou que seis crianças (14%) eram assintomáticas no momento do diagnóstico do tumor neurogênico, semelhante à literatura, que refere que 20% a 50% das crianças com tumor neurogênico mediastinal são assintomáticas no momento do diagnóstico (15). Adams et al (83) revisaram 96 crianças com neuroblastoma mediastinal e observaram que 47 delas (49%) apresentavam manifestações não relacionadas ao tumor mediastinal, cujo diagnóstico foi realizado pela presença de massa mediastinal em radiografia de tórax.

Quanto à investigação por imagens, a radiografia de tórax é geralmente o primeiro exame que leva a suspeitar do diagnóstico, pela presença de uma massa de mediastino posterior. Entretanto, mesmo com este achado, está indicada a realização de tomografia computadorizada de tórax com contraste para avaliar tipo de lesão (cística ou sólida),

presença de calcificações no interior da lesão, se há invasão do canal medular pelo tumor e detalhar a anatomia do mediastino (12). A ressonância magnética é muito útil para avaliar a extensão intraespinal do tumor, devendo ser realizada em toda a criança com tumor neurogênico mediastinal, independente da presença ou não de manifestações clínicas de compressão da medula espinhal. A cintilografia com MIBG usualmente identifica o tumor primário e todas as lesões metastáticas, especialmente no interior da medula óssea (15).

A medida dos metabólitos das catecolaminas na urina é extremamente útil para o diagnóstico dos tumores neurogênicos, bem como para monitorizar a resposta ao tratamento. Em nossa casuística, nas crianças que fizeram as dosagens urinárias de catecolaminas para diagnóstico, observamos níveis elevados de VMA urinário em quase todas (mediana de 26 mg/24 h), e valores de HVA acima do normal em todas (mediana de 42 mg/24 h). Comparação das dosagens de catecolaminas na urina de acordo com o tipo histológico de tumor neurogênico mediastinal mostrou que a dosagem de VMA foi significativamente maior nas crianças com ganglioneuroma. Isto está de acordo com a literatura, já que é descrito que tumores mais diferenciados tendem a secretar maior quantidade de VMA (12).

Quanto às dosagens séricas de ferritina nas crianças com tumor neurogênico mediastinal, observamos que a mediana dos valores de nossa casuística foi inferior a 150 µg/ml, mostrando que as crianças teriam bom prognóstico da doença. A dosagem sanguínea de LDH apresentou mediana inferior a 1.500 U/ml, sugerindo, da mesma forma, que estas crianças teriam melhor sobrevida (36). Isto se confirmou com o seguimento de longo prazo, onde se observaram baixa recorrência da doença e pequena mortalidade.

A avaliação da amplificação do *N-myc* foi prejudicada neste estudo, visto que somente metade dos pacientes realizou este exame; entretanto, nenhum deles mostrou amplificação do *N-myc*. Esta baixa ocorrência de amplificação do *N-myc* é esperada em pacientes com tumor neurogênico mediastinal, explicando de alguma maneira a boa evolução e maior sobrevida dos pacientes com tumores nesta localização, quando comparados àqueles com tumores neurogênicos localizados no abdômen (16,72,83).

Neste estudo, o estadiamento dos pacientes foi realizado pelo Sistema de Estadiamento Internacional do Neuroblastoma (INSS), pois era o que se usava na maioria das crianças no momento do diagnóstico. Este tipo de estadiamento, baseado nos achados

cirúrgicos e patológicos, tem sido muito criticado, pois descreve uma avaliação pós-operatória. Assim, o mesmo tumor pode ser estadiamento 1 ou 3, dependendo do cirurgião envolvido (15). Recente encontro do Grupo de Neuroblastoma da Sociedade Européia de Oncologia Pediátrica (41) sugeriu novo estadiamento para o neuroblastoma, baseado em idade, amplificação do *N-myc*, histologia e critérios de risco nas imagens diagnósticas. O objetivo deste novo tipo de estadiamento seria determinar a indicação ou não de cirurgia em crianças com neuroblastoma baseada nos fatores radiológicos descritos anteriormente, tentando evitar a cirurgia e suas complicações naqueles pacientes em que a ressecção cirúrgica completa não seria possível (5,41).

Independente de qual o tipo de estadiamento utilizado neste estudo, observamos que apenas 6 crianças (14%) apresentavam metástase à distância no momento do diagnóstico (estadiamento 4). Como o estadiamento do tumor no diagnóstico é um importante fator prognóstico independente, o fato da maioria de nossas crianças não ter apresentado metástases no momento do diagnóstico pode ter contribuído para a excelente sobrevida observada durante o período de seguimento. Isto geralmente é o esperado para crianças com tumor neurogênico mediastinal, e também responsável, juntamente com outros fatores, pela boa evolução e maior sobrevida de tumores quando comparados com tumores neurogênicos localizados no abdômen (16,71,83).

O tratamento da criança com tumor neurogênico deve ser realizado por uma equipe multidisciplinar, pois há necessidade de vários especialistas nas áreas de radiologia, cirurgia, patologia, quimioterapia, radioterapia, além de suporte clínico pelo pediatra geral ou de especialidade. O papel do cirurgião é remover o tumor quando possível, realizar biópsias quando necessárias e providenciar acessos vasculares (36).

Em nossa casuística, indicamos ressecção cirúrgica completa da lesão nas crianças com tumor neurogênico torácico no estadiamento 1 ou 2. Kushner et al (40) demonstraram que somente a cirurgia é suficiente para crianças que apresentem tumor no estadiamento I, mesmo na presença de margens comprometidas e biologia tumoral desfavorável. Crianças com estadiamento 2 ou 3, com tumores com biologia favorável, mas irressecáveis, podem receber moderadas doses de quimioterapia para reduzir o tumor, possibilitando a remoção completa do mesmo em uma nova cirurgia (15).

Crianças com tumores com estadiamento 3 ou 4 são as mais difíceis de tratar. Nos

pacientes deste estudo, inicialmente foi realizada quimioterapia na tentativa de reduzir o tamanho do tumor, sendo a criança operada a seguir para retirada da lesão. Deve-se sempre tentar a ressecção cirúrgica completa, mas sem ressecar ou danificar um órgão vital próximo ou englobado pelo tumor (15).

O tumor neurogênico torácico tem melhor prognóstico do que o abdominal também em relação à ressecção cirúrgica. Revisão de 20 crianças japonesas com este diagnóstico mostrou que 13 apresentavam margens cirúrgicas comprometidas após a ressecção cirúrgica (84). Tanto lactentes (n=11) quanto crianças maiores de 1 ano (n=9) tiveram 100% de sobrevida em cinco anos, independente de a ressecção ter sido completa ou parcial (84). Apenas em termos de comparação, os mesmos autores relataram sobrevida de 60,6 % e 20%, respectivamente, após ressecção completa e incompleta do tumor neurogênico localizado fora do tórax (84). Tentativas de ressecção completa de tumores neurogênicos mediastinais podem ocasionar sangramento, fístula liquórica através do foramen intervertebral ou mesmo paraplegia. A sugestão de que a ressecção incompleta destas lesões não prejudica a sobrevida destas crianças com tumor neurogênico mediastinal tem encorajado os cirurgiões a tentar ressecção destas lesões por videotoracoscopia (71,73,84).

Como observado em nossa casuística, a abordagem cirúrgica dos tumores neurogênicos do tórax pode ser por toracotomia ou videotoracoscopia. O papel da cirurgia nos tumores neurogênicos torácicos do adulto já está bem estabelecido (54), sendo que a toracoscopia é o método preferível para abordagem cirúrgica (9). Isto decorre do fato de a grande maioria dos tumores neurogênicos do adulto ser benigna, com apenas 5% deles apresentando comportamento maligno. Embora seja a técnica cirúrgica preferencial, alguns autores não indicam esta abordagem quando a lesão for maligna ou maior do que 5 cm de comprimento (56). Na criança ainda há controvérsia sobre a utilização da videotoracoscopia na ressecção cirúrgica, porque 60% dos tumores do mediastino posterior são malignos (5). Na toracoscopia para remoção de lesão maligna há risco de comprometimento das margens cirúrgicas pelo tumor e de recorrência da lesão dentro do tórax ou nos locais de colocação dos drenos torácicos (74). Entretanto, o desenvolvimento de pequenos materiais cirúrgicos tem possibilitado a realização de cada vez mais procedimentos cirúrgicos no tórax por videotoracoscopia na criança (71). A literatura tem referido que a videocirurgia é altamente efetiva para a remoção da lesão, tem baixa morbidade, menor tempo cirúrgico, menor

tempo de internação, e menor dor pós-operatória quando comparada à toracotomia clássica, evitando as complicações decorrentes da incisão da cirurgia aberta (71).

A ressecção de tumor neurogênico mediastinal em crianças através de abordagem videotoracoscópica tem sido descrita recentemente (70,71,72,73). Apesar de nossa casuística de cirurgia por videotoracoscopia ainda ser pequena, esta abordagem se mostrou efetiva e segura em crianças portadoras de neuroblastoma, ganglioneuroma e ganglioneuroblastoma. Além de ter mostrado a mesma eficiência da cirurgia aberta para remoção dos tumores, a toracoscopia possibilitou menores tempos de drenagem torácica pós-operatória ($p=0,011$) e de internação ($p=0,016$). Entretanto, como já relatada por outros estudos, a cirurgia foi realizada para tumores menores do que aqueles operados pela técnica cirúrgica aberta ($p=0,01$), com tamanho mostrando mediana de 2 cm (2-5,7). Não observamos recorrência do tumor no mediastino ou nos locais de drenagem torácica após mediana de seguimento de 41,55 meses (8,6 – 53,1). Apesar destes resultados animadores, ainda há necessidade de trabalhos prospectivos e controlados, com número significativo de crianças, para definir se a videotoracoscopia é realmente melhor do que a técnica cirúrgica aberta convencional para o tratamento de tumores neurogênicos torácicos da criança.

As complicações cirúrgicas foram observadas em cerca de um quarto das nossas crianças (25,6%) operadas por tumor neurogênico mediastinal, e as mais comuns foram Síndrome de Horner e quilotórax. Haberle et al (82) relataram 34 complicações cirúrgicas em 104 pacientes operados (32,7%) por tumor torácico, sendo que as mais comuns foram Síndrome de Horner ($n=14$), complicações pulmonares ($n=13$), quilotórax ($n=4$) e escoliose ($n=1$). As complicações podem ocorrer tanto nas cirurgias por toracotomia quanto naquelas realizadas por videocirurgia (70,71,72). A Síndrome de Horner originada no pós-operatório pode ser passageira, decorrente de edema no local do gânglio estrelado. Crianças com Síndrome de Horner no momento do diagnóstico raramente apresentam melhora destas manifestações após a remoção do tumor (35). O quilotórax deve ser tratado de maneira convencional, geralmente melhorando com drenagem torácica e dieta com triglicérides de cadeia média. Se não ocorrer melhora, pode ser necessário o uso de nutrição parenteral total. A ligadura cirúrgica do vazamento de linfa é difícil, devendo ser reservada somente para crianças cujo quilotórax não melhora com as medidas mais conservadoras (15).

Na mediana de seguimento de 41,55 meses (8,6 – 53,1), observamos nas crianças com neuroblastomas e ganglioneuroblastoma 4 recorrências e dois óbitos; todas aquelas com ganglioneuroma evoluíram satisfatoriamente. A sobrevida de todas as crianças operadas foi de 95,3 %, e a sobrevida apenas daquelas com tumor maligno (neuroblastomas e ganglioneuroblastoma) foi de 94%. Esta taxa elevada de sobrevida para pacientes com tumor maligno de mediastino também é referida em outros estudos (81,82,83,84) da literatura, e comprova que os tumores neurogênicos malignos deste local apresentam resultados melhores do que quando ocorrem no abdômen. Estadiamento menor, com tumor geralmente localizado e restrito ao tórax, cirurgia com maiores possibilidades de ressecção completa do tumor, bem como melhores evolução e sobrevida durante o período de seguimento, são decorrentes de uma série de fatores detectados no pré-operatório: baixa idade no diagnóstico (menores de 1 ano), baixos níveis sanguíneos de LDH e ferritina, e ausência da amplificação do *N-myc*. Todos estes fatores resultam em menor agressividade e melhor resposta ao tratamento, com conseqüente melhor sobrevida.

8. CONCLUSÕES

De acordo com este estudo de 43 crianças operadas por tumor neurogênico mediastinal, podemos concluir que:

- 1) A mediana de idade do diagnóstico do tumor foi de 36 (7-56) meses, e o tumor ocorreu mais comumente em crianças do sexo masculino (n=22/51%).
- 2) As manifestações clínicas mais comuns foram tosse, compressão de medula espinhal, dispnéia, sibilância e síndrome dos olhos dançantes. Seis crianças (14%) não apresentavam sintomas no momento do diagnóstico do tumor neurogênico.
- 3) Para o diagnóstico dos tumores neurogênicos mediastinais foram realizados radiografia de tórax (todos os pacientes), tomografia computadorizada de tórax (81%), ressonância magnética de tórax (47%) e cintilografia com MIBG (84%).
- 4) A cirurgia em crianças com tumor neurogênico mediastinal foi realizada por toracotomia posterolateral em 38 crianças (88%), e por videotoracoscopia em 5 crianças (12%).
- 5) A cirurgia por videotoracoscopia foi realizada em tumores significativamente menores do que a cirurgia aberta ($p=0,01$), e a abordagem por toracoscopia teve valores significativamente menores de tempo de drenagem torácica pós-operatória ($p=0,011$) e tempo de internação ($p=0,016$).
- 6) Onze crianças (25,6%) apresentaram complicações pós-operatórias: síndrome de Horner (n=5/11,6%), quilotórax (n=2/4,7%), pneumotórax (n=2/4,7%), empiema (n=1/ 2,3%) e traqueobroncomalacia associada a paralisias unilaterais de diafragma e corda vocal (n=1/ 2,3%).
- 7) Durante a mediana de seguimento pós-operatório de 41,55 meses (8,6 – 53,1) ocorreram 4 recidivas (9,3%) e 2 mortes (4,6%); a sobrevida geral foi de 95,3% e a sobrevida somente dos tumores malignos foi de 94%.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Grosfeld J. Neuroblastoma. In: Grosfeld J, O'Neill Jr JA, Coran AG, Fonkalsrud EW. *Pediatric surgery*. 6th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2006. p. 467-96.
- 2) Azarow KS, Pearl RH, Zurcher R, Edwards FH, Cohen AJ. Primary mediastinal masses. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:67-72.
- 3) King DR, Groner JJ, Teich S. Mediastinal cysts and tumors. In: Ziegler MZ, Azizkhan RG, Weber TR, editors. *Operative pediatric surgery*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 407-19.
- 4) Bousamra M. Neurogenic tumors of the mediastinum. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, Ginsberg RJ, Hiebert CA, Patterson GA, et al. *Thoracic surgery*. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 2002. p. 1732-8.
- 5) LaQuaglia MP, Rutigliano DN. Neuroblastoma and other tumors. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF. *The surgery of childhood tumors*. 2nd. ed. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 201-25.
- 6) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, 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.
- 7) Kang CH, Kim YT, Jeon S-H, Sung S-W, Kim JH. Surgical Treatment of malignant mediastinal neurogenic tumors in children. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;26: 807-12.
- 8) Suita S, Tajiri T, Sera Y, Takamatsu H, Mizote H, Ohgami H, et al. The characteristics of mediastinal neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2000;10:353-9.
- 9) Liu HP, Yim APC, Wan J, Chen H, Wu YC, Liu YH, et al. Thoracoscopic removal of intrathoracic neurogenic tumors: a combined Chinese experience. *Ann Surg* 2000;232:187-90.
- 10) Beckwith JB, Perrin EV. In-situ neuroblastoma: a contribution to the natural history of neuronal crest tumors. *Am J Pathol* 1963;43:1089-104.
- 11) Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* 2003;3:203-216.
- 12) Grosfeld J. Neuroblastoma: a 1990 overview. *Pediatr Surg Int* 1991;6:9-13.

- 13) Grosfeld J. Risk based management of childhood solid tumors. *J Am Coll Surg* 1999;189: 407-25.
- 14) Haase GM, LaQuaglia MP. Neuroblastoma. In: Ziegler M, Azizkhan RG, Weber TR. *Operative pediatric surgery*. New York: McGraw-Hill; 2003. p. 1181-91.
- 15) Arul GS, Parikh DH, Narayanaswamy B. Posterior mediastinal tumours. In: Parikh DH, Crabbe DC, Auldism AW, Rothenberg SS. *Pediatric thoracic surgery*. London: Springer-Verlag; 2009. p. 235-50.
- 16) Filler RM, Traggis DG, Jaffe N, Vawter GF. Favorable outlook for children with mediastinal neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1972;7:136-43.
- 17) Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, London WB, Matthay KK, Haase GM. Efficacy of complete resection for high risk neuroblastoma. A children's cancer group study. *J Pediatr Surg* 2004;39:931-6.
- 18) Young DG. Thoracic neuroblastoma/ganglioneuroma. *J Pediatr Surg* 1983;18:37-41.
- 19) King D, Goodman J, Hawk T, Boles ET Jr, Sayers MP. Dumbbell neuroblastoma in children. *Arch Surg* 1975;110:888-91.
- 20) McLatchie GR, Young DG. Presenting features of thoracic neuroblastoma. *Arch Dis Child* 1980;55:958-62.
- 21) Sandberg DI, Bilsky MH, Kushner BH, Souweidane MM, Kramer K, Laquaglia MP, et al. Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients. *Pediatr Neurosurg* 2003;39:291-8.
- 22) Yiin J, Chang CS, Jan YJ. Treatment of neuroblastoma with intraspinal extension. *J Clin Neurosci* 2003;10:579-83.
- 23) Altman A, Baehner RL. Favorable prognosis for survival in children with coincident opsomyoclonus and neuroblastoma. *Cancer* 1976;37:846-52.
- 24) Rudnick C, Khakoo Y, Antunes NL. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma. Clinical outcome and antineural antibodies – a report from the children's cancer group study. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:612-22.
- 25) Selenick RC, Bray PF, Lahey ME, VanDyk HJ, Johnson DG. Neuroblastoma and myoclonic encephalopathy: two cases and a review of the literature. *J Pediatr Surg* 1973;8:623-32.

- 26) Cooney DR, Voorhees ML, Fisher JE, Brecher M, Karp MP, Jewett TC. Vasoactive intestinal polypeptide producing neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1982;17:821-5.
- 27) El-Shafie M, Samuel D, Klippel CH, Robinson MG, Cullen BJ. Intractable diarrhea in children with VIP-secreting ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1983;18:34-6.
- 28) Kudo K, Kitajima S, Munakata H, Yagihashi S. WDHA syndrome caused by VIP-producing ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Surg* 1982;17:426-8.
- 29) Green AA, Hayes FA, Hustsu HO. Sequential cyclophosphamide and doxorubicin for induction and complete remission in children with disseminated neuroblastoma. *Cancer* 1981;48:2310-7.
- 30) Grosfeld JL, Schatzlein M, Ballantine TVN, Weetman RM, Baehner RL. Metastatic neuroblastoma: factors influencing survival. *J Pediatr Surg* 1978;13:59-65.
- 31) Hayes FA, Green AA, Hustu HO, Kumar M. Surgicopathologic staging of neuroblastoma: prognostic significance of regional lymph node metastases. *J Pediatr* 1983;102:59-62.
- 32) Nitschke R, Cangir A, Crist W, Berry DH. Intensive chemotherapy for metastatic neuroblastoma: a southwest oncology group study. *Med Pediatr Oncol* 1980;8:281-8.
- 33) Stigall R, Smith WL, Francken EA, Smith JA, Crussi FG. Intrapulmonic metastatic neuroblastoma. *Ann Radiol* 1979;22:223-7.
- 34) Woo OH, Young HS, Shin BK, Oh YW, Kim HK, Kang EY. Wide spectrum of thoracic neurogenic tumors: a pictorial review of CT and pathological findings. *Br J Radiol* 2008;81:668-76.
- 35) Carbonera MR, Grimm JA. Neuroblastoma. In: Souza JCK, Salle JLP. *Cirurgia pediátrica: teoria e prática*. São Paulo: Roca; 2008. p. 73-82.
- 36) Kiely EM. Neuroblastoma. In: Ashcraft KW, Holcomb III GW, Murphy JP. *Pediatric surgery*. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. p. 933-49.
- 37) Lau L. Neuroblastoma: a single institution's experience with 128 children and an evaluation of clinical and biological prognosis factors. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19:79-89.
- 38) Evans AE, D'Angio GJ, Randolph JG. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer* 1971;27:374-8.

- 39) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis staging and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-77.
- 40) Kushner BH, Cheung NK, LaQuaglia MP, Ambros PF, Ambros IM, Bonilla MA, et al. International neuroblastoma staging system stage I neuroblastoma: a prospective study and literature review. *J Clin Oncol* 1996;14:2174-80.
- 41) Cecchetto G, Mosseri V, Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8483-9.
- 42) Shimada H, Chatten J, Newton WA, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognosis factors in neuroblastoma: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1984;73:405-16.
- 43) Filho VO. Neuroblastoma. In: Maksoud JG. *Cirurgia Pediátrica*. 2 nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2003. p.1019-33.
- 44) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999;86:364-72.
- 45) Chatten J, Shimada H, Sather HN, Wong KY, Siegel SE, Hammond GD. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the children's cancer study group. *Human Pathol* 1988;19:1187-98.
- 46) Look AT, Hayes FA, Nitschke R, McWilliams NB, Green AA. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Engl J Med* 1984;311:231-5.
- 47) Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, Varmus HE, Bishop JM. Amplification of *N-myc* in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science* 1984;224:1121-4.
- 48) Benard J. Genetic alterations associated with metastatic dissemination and chemoresistance in neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1995;31A:560-4.

- 49) Bagatell R, Rumcheva P, London WB, Cohn SL, Look AT, Brodeur GM, et al.
Outcomes of children with intermediate-risk neuroblastoma after treatment stratified by MYCN status and tumor cell ploidy. *J Clin Oncol* 2005;23:8819-27.
- 50) George RE, London WB, Cohn SL, Maris JM, Kretschmar C, Diller L, et al.
Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* 2005;23:6466-73.
- 51) Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, et al. MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer* 2006;94:1510-5.
- 52) Breslow N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res* 1971;31:1098-103.
- 53) Coldman AJ, Fryer CJ, Elwood JM, Sonley MJ. Neuroblastoma: influence of age at diagnosis, stage, site and sex in prognosis. *Cancer* 1980;46:1896-901.
- 54) Cardillo G, Carleo F, Khalil MW, Carbone L, Treggiari S, Salvadori L, et al. Surgical treatment of benign tumours of the mediastinum: a single institution report. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;34:1210-4.
- 55) Demmy TL, Krasna MJ, Detterbeck FC, Kline GG, Kohman LJ, DeCamp MM Jr, et al. Multicenter VATS experience with mediastinal tumors. *Ann Thorac Surg* 1998;66:187-92.
- 56) Zierold D, Halow KD. Thoracoscopic resection of posterior neurogenic tumors. *Am Surg* 1999;65:1129-33.
- 57) Riquet M, Mouroux J, Pons F, Debrosse D, Dujon A, Dahan M, et al.
Videothoracoscopic excision of thoracic neurogenic tumors. *Ann Thorac Surg* 1995;60:943-6.
- 58) Iwanaka T, Arai M, Kawashima H, Kudou S, Fujishiro J, Imaizumi S, et al.
Endosurgical procedures for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int* 2004;20:39-42.
- 59) Alvarado CS, London WB, Look AT, Brodeur GM, Altmiller DH, Thorner PS, et al.
Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000;22:197-205.

- 60) Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, 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.
- 61) Shimada Y, Sato K, Abe E, Suzuki T, Ishihara Y. Congenital dumbbell neuroblastoma. *Spine* 1995; 20: 1295-1300.
- 62) Boglino C, Martins AG, Ciprandi G, Sousinha M, Inserra A. Spinal cord vascular injuries following surgery of advanced thoracic neuroblastoma: an unusual catastrophic complication. *Med Ped Onc* 1999; 32:349-52.
- 63) Saenz NC, Schnitzer JJ, Eraklis AE, Hendren WH, Grier HE, Macklis RM, et al. *J Pediatr Surg.* 1993; 28:172-6.
- 64) De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, Veneselli E, Viscardi E, Pession A, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *J Clin Oncol* 2001; 19:183-90.
- 65) Katzenstein HM, Kent PM, London WB, Cohn SL. *J Clin Oncol* 2001;19:1047-55.
- 66) Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, et al. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients--results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996;78:311-9.
- 67) Sandberg DI, Bilsky MH, Kushner BH, Souweidane MM, Kramer K, Laquaglia MP, et al. Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients. *Pediatr Neurosurg* 2003;39:291-8.
- 68) Su W, Laberge JM. Thoracic tumours. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF. *The surgery of childhood tumors.* 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2008. p. 421-51.
- 69) Laberge J. Neuroblastoma. In O'Neill JJ, Grosfeld J, Fonkalsrud E. *Principles of Pediatric Surgery.* Philadelphia: A B Saunders; 2003. p. 211-9.
- 70) Guye E, Lardy H, Piolat C, Bawab F, Becmeur F, Dyon JF, et al. Thoracoscopy and solid tumors in children: a multicentric study. *J Laparoendosc Adv Sur Tech* 2007;17:825-9.
- 71) Lacreuse I, Valla JS, Lagausie P, Varlet F, H eloury Y, Temporal G, et al. Thoracoscopic resection of neurogenic tumors in children. *J Pediatr Surg* 2007;42:1725-8.

- 72) Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, Hendrickson RJ, Albano EA, Karrer FM.
Resection of neurogenic tumors in children: is thoracoscopy superior to thoracotomy? *J Am Coll Surg* 2006;203:699-7.
- 73) DeCou JM, Schlatter MG, Mitchell DS, Abrams RS. Primary thoracoscopic gross total resection of neuroblastoma. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2005;15:470-3.
- 74) Hayes-Jordan AA, Daw NC, Furman WL, Hoffer FA, Shochat SJ. Tumor recurrence at thoracostomy tube insertion sites: a report of two pediatric cases. *J Pediatr Surg* 2004;39:1565-7.
- 75) Finklestein JZ, Klemperrer MA, Evans AE, Bernstein I, Leikin S, McCreadie S, et al.
Multiagent chemotherapy for children with metastatic neuroblastoma: a report from the children's cancer study group. *Med Pediatr Oncol* 1979;6:179-88.
- 76) Deutsch M, Tersak JM. Radiotherapy for symptomatic metastases to bone in children. *Am J Clin Oncol* 2004;27:128-31.
- 77) Haas-Kogan DA, Swift OS, Elsch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, et al. Impact of radiotherapy for high risk neuroblastoma: a children's cancer group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56:28-39.
- 78) Kang TI, Brophy P, Hicheson M, Heyman S, Evans AE, Charron M, et al. Targeted radiotherapy with submyeloablative doses of MIBG is effective for disease palliation in highly refractory neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:769-73.
- 79) Marcus KJ, Shamberger R, Litman H, von Allmen D, Grupp SA, Nancarrow CM, et al.
Primary tumor control in patients with stage 3/4 unfavorable neuroblastoma treated in tandem double stem cell transplantation. *J Pediatr Hematol Oncol* 2003;25:934-40.
- 80) Längler A, Christaras A, Abshagen K, Krauth K, Hero B, Berthold F. Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood - a phase-II -study. *Klin Padiatr* 2002;214:153-6.
- 81) Aydin GB, Kutluk T, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Kale G, Varan A, et al.
Neuroblastoma in Turkish children - Experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:471-80.
- 82) Haberle B, Hero B, Berthold F, von Schweinitz D. Characteristics and outcome of thoracic neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:145-50.

- 83) Adams GA, Shochat SJ, Smith, Shuster JJ, Joshi VV, Altshuler G, et al. Thoracic neuroblastoma: a pediatric oncology group study. *J Pediatr Surg* 1993;28:372-7.
- 84) Horiuchi A, Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, Satho S, Takamizawa S, et al. Thoracic neuroblastoma: outcome of incomplete resection. *Pediatr Surg Int* 2004;20:714-8.
- 85) Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2006. p. 933-70.
- 86) Okamatsu C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, et al. Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: a report from CGC and COG. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:563-9.
- 87) Dunn OJ. Multiple contrasts using rank sums. *Technometrics* 1964;6:241-52.