

**HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE**  
Programa de Residência Médica em Oncologia Pediátrica

**Caracterização dos pacientes portadores de neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas na oncologia pediátrica**

**Thomas Dal Bem Prates**

Trabalho de conclusão da Residência  
Médica em Oncologia Pediátrica

Orientador: Prof. Dr. Lauro Jose Gregianin

Porto Alegre

2022

## CIP - Catalogação na Publicação

Prates, Thomas Dal Bem

Caracterização dos pacientes portadores de neuroblastoma submetidos a transplante autólogo de células hematopoiéticas na oncologia pediátrica / Thomas Dal Bem Prates. -- 2022.

13 f.

Orientador: Lauro José Gregianin.

Trabalho de conclusão de curso (Especialização) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Residência Médica em Oncologia Pediátrica, Porto Alegre, BR-RS, 2022.

1. Transplante Autólogo. 2. Neuroblastoma. 3. Quimioterapia em altas doses. I. Gregianin, Lauro José, orient. II. Título.

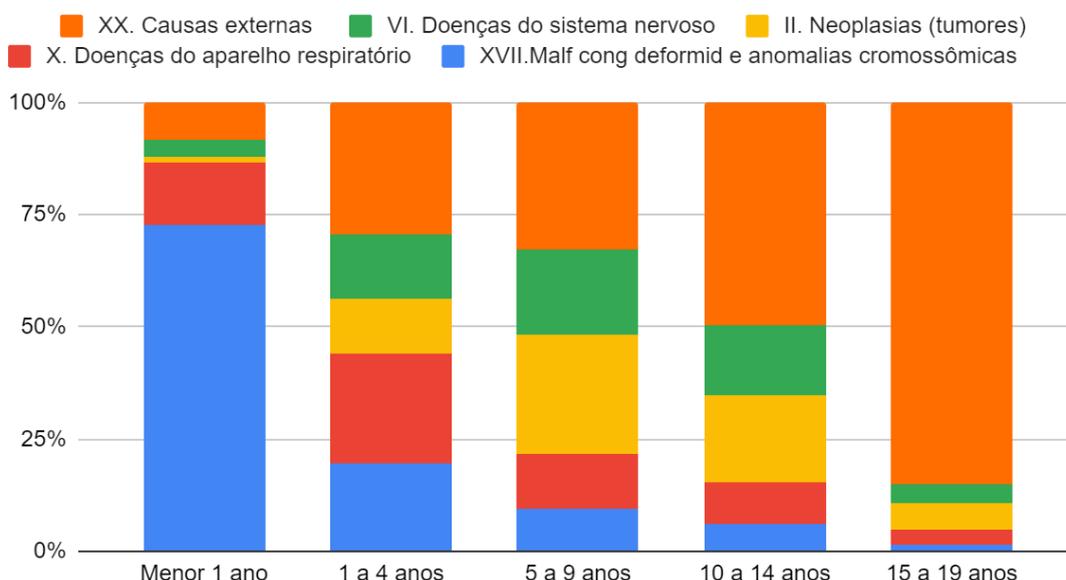
## **RESUMO:**

O Neuroblastoma corresponde a quarta neoplasia mais frequente, sendo o tumor sólido extra Sistema Nervoso Central mais comum. Muito embora o neuroblastoma possa envolver espontaneamente (principalmente em crianças menores de 1 ano), é frequente a necessidade de tratamento multimodal. A escolha do tratamento dependerá da classificação do risco. A quimioterapia em altas doses, para consolidar a remissão de pacientes de alto risco, consiste na infusão de doses elevadas (mieloablativas) de agentes quimioterápicos, seguida de infusão de células tronco hematopoiéticas do próprio paciente, com intuito de reverter a mielotoxicidade. Este procedimento já é reconhecido como parte crucial do tratamento de pacientes de alto risco. Este estudo se propõe a avaliar a experiência do Hospital de Clínicas de Porto Alegre no tratamento com transplante autólogo após quimioterapia de altas doses no tratamento de neuroblastomas de alto risco. Foi realizada revisão de prontuário de todos os pacientes tratados entre 2004 e 2021, sendo identificado sobrevida e taxa de complicações similares ao descrito na literatura, demonstrando adequada estrutura para o tratamento de alta complexidade necessário para os melhores resultados aos pacientes pediátricos com câncer.

## INTRODUÇÃO

O câncer infantojuvenil é uma relevante questão de saúde pública, pois não apresenta medidas preventivas na maioria dos casos e totaliza aproximadamente 1% de todos os cânceres nas estimativas globais (1). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que serão diagnosticados, pelo menos, 25.000 novos casos de câncer em pacientes de 0 a 19 anos entre 2020 e 2022 no Brasil (estimados 8460 novos casos por ano) (2). O impacto do câncer em termos de mortalidade, segundo dados obtidos pelo DATASUS, em 2019 representou em torno de 4 % das mortes ocorridas entre 0 e 19 anos, sendo que, enquanto em menores de 1 ano é responsável por aproximadamente 0,39% das mortes, dos 5 aos 19 anos se assume como a segunda causa de óbitos, atrás apenas da morte por causas externas (3), vide Figura 1.

Figura 1: Causas de óbito de 0-19 anos por faixas de idade, em 2019 segundo capítulo do CID-10



Fonte: Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/>

Em países desenvolvidos, as taxas de sobrevida em 5 anos chegam a próximo de 86% na faixa dos 0-19 anos (para neuroblastoma, em torno de 79%), contando com cuidados assistenciais e tratamentos de qualidade e amplamente acessíveis (1, 4).

O Neuroblastoma (NBL), corresponde a quarta neoplasia mais frequente, sendo o tumor sólido extra Sistema Nervoso Central mais comum [5]. O NBL apresenta uma prevalência aproximada de 1 caso por 7.000 nascidos vivos e sua incidência é cerca de 10,54 casos por 1 milhão ao ano em crianças menores de 15 anos. Aproximadamente 90% dos casos são diagnosticados em crianças menores de 5 anos de idade, com uma média de idade no momento do diagnóstico de 19 meses [6].

O sítio de origem mais comum é o tecido simpático das glândulas adrenais (35%); outro local igualmente comum são os gânglios simpáticos para-espinais (35%), mas também são descritos casos onde essa malignidade afeta os tecidos simpáticos do abdômen e tórax (20%), pescoço (<5%) e pelve (<5%) [7]. Cerca de 1% a 2% dos pacientes com NBL apresentam história familiar de NBL. Nestas situações, essas crianças têm, em média, a idade de 9 meses no momento do diagnóstico, e cerca de 20% apresentam NBL primários multifocais. A principal causa de NBL familiar é uma mutação da linha germinativa no gene ALK localizado no braço curto do cromossoma 2 [8].

O Neuroblastoma é originado das células precursoras da linhagem “simpatoadrenal”, derivadas embriologicamente da crista neural [9]. Consiste em um tecido nervoso simpático porém numa fase primitiva de diferenciação, ou seja, composto essencialmente por neuroblastos imaturos, representado por células pequenas de tamanho uniforme com núcleo denso e hipercromático e pouco citoplasma - “pequenas, redondas e azuis”- que formam grupos rodeados por delicados septos fibro-vasculares de sustentação. Os tumores neuroblásticos, historicamente classificados em NBL (comportamento maligno), ganglioneuroblastomas (comportamento intermediário) e ganglioneuromas (comportamento benigno), numa sequência que reflete fases diferentes de maturação do tecido nervoso simpático [10].

A classificação de risco do neuroblastoma leva em consideração fatores como idade, ploidia das células tumorais, padrão histológico, presença de amplificação do MYCN[9]. O MYCN é um oncogene que codifica o fator de transcrição N-myc, naturalmente relacionado a maturação do tecido neuronal, mas conhecido por sua atividade oncogênica, e a sua amplificação está diretamente relacionada com maior agressividade do neuroblastoma e um prognóstico reservado [9].

Muito embora o neuroblastoma possa envolver espontaneamente (principalmente em crianças menores de 1 ano), é frequente a necessidade de tratamento multimodal [9]. Pela possibilidade de ter diferentes apresentações clínicas, a escolha do tratamento dependerá da classificação do risco[9]. Nos pacientes identificados como de alto risco, o tratamento perpassa abordagem cirúrgica, poliquimioterapia, consolidação com quimioterapia de altas doses e podendo ou não contar com radioterapia e terapias alvo (está conforme disponibilidade)[9].

A quimioterapia em altas doses, para consolidar a remissão de pacientes de alto risco, consiste na infusão de doses elevadas (mieloablativas) de agentes quimioterápicos, seguida de infusão de células tronco hematopoiéticas do próprio paciente, com intuito de reverter a mielotoxicidade [11]. Este procedimento já é reconhecido como parte crucial do tratamento de pacientes de alto risco, pelo seu impacto direto na sobrevida livre de eventos [11]. O regime de condicionamento (esquema de quimioterápicos em altas doses) é objeto de estudos há algum tempo, tendo-se por padrão atual dois esquemas com resposta satisfatória: Bussulfano com Melfalano (Bu-Mel) ou Melfalano, Etoposide e Carboplatina (MEC). O primeiro, vem sendo utilizado mais recentemente com melhores prognósticos e menor tempo de internação até a recuperação após o transplante [9].

O Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas é um procedimento de alta complexidade, envolvendo estrutura de banco de sangue especializada (capaz de realizar coleta e processamento das células), de equipe multidisciplinar para o atendimento, estrutura de unidade de tratamento intensivo e disponibilidade de medicações para o tratamento de complicações após o transplante (Infecções, mucosite, necessidade de nutrição parenteral, manejo de síndrome obstrutiva sinusoidal, entre outros). O Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre é um dos poucos centros no estado do Rio Grande do Sul que realiza o procedimento, sendo uma referência desde o ano de 1999. Os pacientes atendidos são provenientes do próprio Serviço, de outros centros de oncologia pediátrica do Rio Grande do Sul e, eventualmente, de outros estados brasileiros.

Assim, é o escopo deste trabalho conhecer os dados epidemiológicos dos portadores de Neuroblastoma de Alto Risco submetidos a Transplante de Células

Tronco Hematopoiéticas do Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, com o intuito de prover informações objetivas dos resultados obtidos no serviço como ferramenta para o aprimoramento continuado.

## **METODOLOGIA:**

Foi realizada revisão de prontuário dos pacientes com idade entre 0 e 18 anos incompletos na data do transplante, com diagnóstico histológico de neuroblastoma. Foram incluídos aqueles que realizaram Transplante Autólogo de Células Tronco Hematopoiéticas (TCTH Autólogo) no serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre entre janeiro de 2004 e outubro de 2021.

Foi autorizada a dispensa do termo de consentimento livre e esclarecido conforme parecer 5.111.151 da Comissão de Ética em Pesquisa.

As variáveis coletadas foram organizadas em banco de dados pelo Google Planilhas, foi realizada análise descritiva pelo *software* livre JASP (Versão 0.16.1) e análise de sobrevivência com o *software* livre JAMOVI (Versão 1.6).

## **RESULTADOS:**

Durante o período de observação foram transplantados 89 pacientes com neuroblastoma de alto risco. Na tabela 1 estão detalhadas as características dos pacientes submetidos ao TCTH autólogo. A idade média dos pacientes ao diagnóstico foi de aproximadamente 41 meses (3,4 anos) e houve um leve predomínio de pacientes do sexo masculino (64%).

Além disso, 90% da amostra foi de pacientes na primeira linha de tratamento e 59 de 85 pacientes tiveram como sítio primário a adrenal. Doença à distância, considerando-se neste estudo ossos, medula ou linfonodos, foi evidenciada em 72 dentre 84 pacientes (86%). Outro critério de extrema importância para definição de gravidade do neuroblastoma é a amplificação do gene N-MYC, entretanto apenas 40 dos 89 pacientes tiveram pesquisada esta alteração; dos que foram testados, apenas 11 pacientes (28%) apresentaram amplificação do gene. Quanto ao controle da doença no momento do transplante, constavam registro de 88 dos 89 indivíduos incluídos, sendo que, destes, 68% estavam com doença em remissão completa.

Tabela 1: Características dos pacientes submetidos ao TCTH Autólogo

	N(%)	Média (DP)	Min-Máx
Sexo			
Masculino	57(64)		
Idade ao diagnóstico	89(100)	41,28 (28,88)	0-160
Sítio Primário	85 (94)		
Adrenal	59(66)		
Retroperitônio	14(15)		
Paravertebral	12(13)		
Metástase	84(94)		
Presente	72(86)		
N-MYC	40(45)		
Amplificado	11(28)		
Não Amplificado	29(72)		
Status ao TMO	88(99)		
Remissão	60(68)		
Doença Residual	28(32)		

Na tabela 2 foram detalhados dados importantes quanto ao transplante, iniciando pela escolha do condicionamento; a escolha deste passou por uma mudança após resultados de estudos demonstrarem superioridade do uso de Bussulfano e Melfalano em substituição a clássica combinação de Melfalano, Etoposide e Carboplatina. No nosso centro a primeira experiência registrada com Bu-Mel foi no ano de 2011, passando a ser o condicionamento principal desde julho

de 2012. Embora a inclusão do estudo parta de 2004, por questões de registro digital do prontuário, ainda encontramos 51% dos pacientes condicionados com MEC na nossa amostra. Um único indivíduo foi condicionado com Carboplatina, Etoposide e Ciclofosfamida, mas na busca em prontuário não se encontrou registro do motivo do uso do esquema alternativo.

Ainda na tabela 2, vemos características importantes, como a mediana de transfusões, sendo 4 transfusões de plaquetas (independente da dose) e 1 transfusão de concentrado de hemácias por paciente. O tempo médio transcorrido entre a infusão de células tronco e a pega foi de 19,1 dias para os neutrófilos (sustentados acima de  $1.000 \times 10^3/uL$  e sem uso de Filgrastima) e 21,3 dias para as plaquetas (Sustentadas acima de  $20.000 \times 10^3/uL$  sem transfusões recentes). O uso de filgrastima só passou a ser rotineiro após 2017 no serviço, mas frequentemente foi necessário, e acabou estando presente durante o transplante de 57% dos pacientes estudados.

Quando as complicações, os pacientes foram estudados para desfechos graves, sendo estes o uso de drogas vasoativas (DVA), necessidade de ventilação mecânica (VM), diálise ou diagnóstico de doença venoclusiva hepática (VOD). Enquanto apenas 1 paciente necessitou de diálise, 3 foram submetidos à VM; a indicação de DVA ocorreu em 8 pacientes (9%). A VOD foi diagnosticada em 6 pacientes, mas, estando diretamente relacionada ao uso de bussulfano, só foi vista após implementação do mesmo, e embora esta frequência represente 7% da população do estudo, aumenta para 12,5% dos pacientes condicionados com Bu-Mel. Uma última peculiaridade foi um indivíduo que desenvolveu aplasia de medula óssea após o transplante, não tendo se revertido tardiamente, culminando com óbito da paciente após 27 meses da infusão de células tronco.

Por fim, na tabela 3, vemos que nos desfechos, ocorreram 6 óbitos durante a internação, sendo apenas 1 diretamente relacionado à infusão, por anafilaxia. Até dezembro de 2021 foi possível avaliar o seguimento de 85 dos 89 pacientes, tendo-se identificado 35% dos pacientes em remissão, 10% vivos mas com recaída e 55% dos pacientes tendo evoluído para óbito.

Tabela 2: Detalhamento populacional de fatores específicos do TCTH autólogo

	N(%)	Média (DP)	Min-Máx	Mediana (IIQ)
Condicionamento	89(100)			
BM VO	10(11)			
BM EV	33(37)			
MEC	45(51)			
Outro	1(1)			
Filgrastima				
Não recebeu	38(43)			
Recebeu	51(57)			
Transfusões (nº de vezes)				
Plaquetas		6,7(8,9)	0-50	4(5)
Hemácias		1,7(2,0)	0-14	1(1)
Enxertia (dias)				
Neutrófilos	81(91)	19,1(11,1)	9-71	15(10)
Plaquetas	85(95)	21,3(13,7)	7-100	16(10)
CD34 infundido	89(100)	8,5(5,8)	1,8-31,2	6,6(4,4)

BM VO = Bussulfano e Melfalano, oral; BM EV = Bussulfano e Melfalano, endovenoso; MEC = Melfalano, Etoposide, Carboplatina.

## DISCUSSÃO:

Este estudo foi idealizado para avaliar resultados de um centro de referência no tratamento de câncer infantil no Rio Grande do Sul, estado da região sul do Brasil. Avaliar a experiência de um único centro auxilia a entender a capacidade de atingir resultados similares aos expostos na literatura, proporcionando o melhor

tratamento disponível aos pacientes, em uma unidade de menor porte em comparação com os grandes centros mundiais, levando a um entendimento da realidade a que os pacientes estão expostos.

Tabela 3: Desfechos da população

	N(%)
<hr/>	
Término	
Alta	83(93)
Óbito	6(7)
Seguimento	85(96)
Remissão	30(35)
Recaída	8(10)
Óbito	47(55)

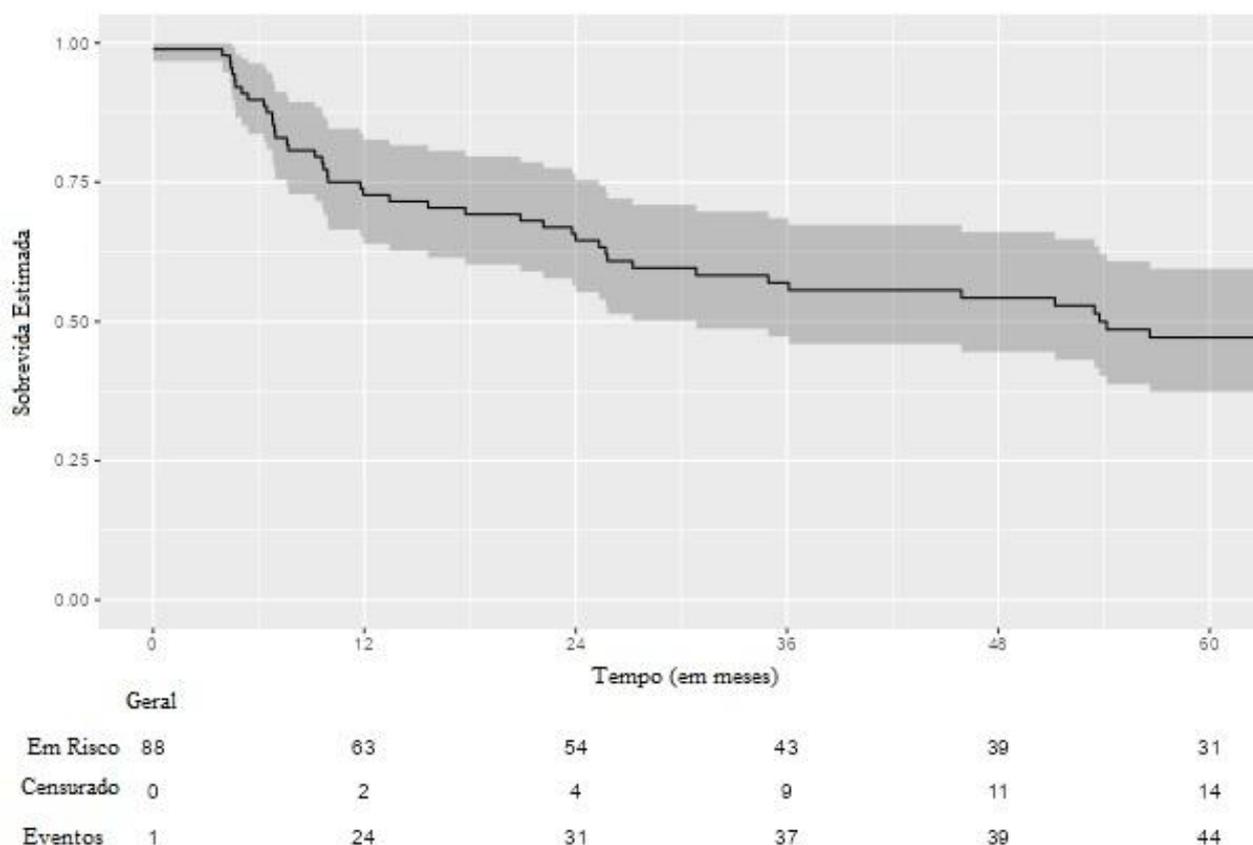
Objetivamente, a taxa de sobrevida global estimada e ilustrada pela Figura 2, se aproxima de 50% para a amostra estudada, muito próxima da estimativa de aproximadamente 30-50% para pacientes de alto risco, descrita em grupos internacionais [9, 12], sugerindo uma capacidade de atendimento da complexidade do procedimento pelo nosso centro; cabe lembrar que não se faz aqui uma comparação direta, visto que o presente trabalho não tem poder para estimar sobrevida e sim descrever detalhes relacionados ao procedimento.

A avaliação das características populacionais está adequada ao esperado para pacientes com doença de alto risco, com uma idade média maior de 18 meses ao diagnóstico e presença de doença a distância. A caracterização da amplificação do N-MYC teve uma taxa muito baixa de avaliação, o que, ao menos em parte, se deve pois, até a alguns anos, o método para identificação não estava disponível; além disso vemos, na experiência deste centro (bem como na de muitos outros), um atraso de aproximadamente 30 dias entre o início do tratamento até o resultado da pesquisa molecular, por vezes atrasando a adequada estratificação de risco.

A adequação do centro ao uso de Bu-Mel como condicionamento de escolha ocorreu conforme a disponibilidade das melhores evidências disponíveis [13], onde foi demonstrado o incremento da EFS em 3 anos de 38% para 50%. Este estudo

não foi desenhado para avaliar o impacto da mudança de condicionamento, entretanto na análise dos dados obtidos, não foi evidenciado impacto significativo na sobrevida livre de eventos entre MEC e Bu-Mel ( $p = 0,3661$ ).

Figura 2: Sobrevida global estimada em 5 anos na população do estudo.



Outra avaliação importante é a presença de VOD como complicação, um quadro grave, com alta taxa de mortalidade (5%) quando presente durante o transplante [14]. A sua ocorrência está diretamente relacionada ao uso de bussulfano no esquema de condicionamento [13, 14], e pode ser tão frequente quanto 22-31% conforme estudos direcionados [13, 14]. Neste ponto, as taxas identificadas no estudo, 12,5% dos pacientes condicionados com Bu-Mel, foram menores do que os estudos prévios.

## CONCLUSÃO:

Dentro da amostra estudada foi possível identificar resultados satisfatórios e compatível com a experiência constante na literatura, de forma a sugerir que é possível realizar um manejo de qualidade para uma patologia grave e complexa, com taxas altas de recorrência e morte, quando se tratando do neuroblastoma de alto risco.

Sendo assim, têm sido consistentemente satisfatórios os resultados obtidos em termos de quimioterapia de altas doses. Fica claro portanto que, para obter melhores resultados, o foco deve estar em progredir com a introdução dos novos tratamentos disponíveis internacionalmente, como imunoterapia com dinutuximab (Anti-GD2), visando atingir novos patamares de sobrevida, constantes na literatura [15].

#### **REFERÊNCIAS:**

- 1) Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, Steliarova-Foucher E, Frazier AL, Robison LL, Rodriguez-Galindo C, Fitzmaurice C. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):e42-e53. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30761-7. PMID: 30614477.
- 2) Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Rio de Janeiro, 2019.
- 3) Brasil, Ministério da Saúde. Banco de dados do Sistema Único de Saúde-DATASUS. MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/> [acessado em 03/04/2021]
- 4) Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2017/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/), based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020. [acessado em 03/04/2021]
- 5) Howlader, N; Noone, AM; Krapcho, M; et al., eds.: SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations). Bethesda, Md: National Cancer Institute, 2012.
- 6) London, WB; Castleberry, RP; Matthay, KK; et al.: Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 23 (27): 6459-65, 2005.
- 7) Howman-Giles, R; et al. Neuroblastoma and others neuroendocrine tumors. *Seminars in Nuclear Medicine*, v. 27, n. 4, p. 286-302, jul.2007.
- 8) Mossé, YP; Laudenslager, M; Longo, L; et al.: Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* 455 (7215): 930-5, 2008

- 9) Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018 Mar 1;48(3):214-241. doi: 10.1093/jjco/hyx176. PMID: 29378002.
- 10) Shimada, H; et al., Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 1999. 86(2): p. 349-63.
- 11) Yalçın B, Kremer LCM, Caron HN, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 8. Art. No.: CD006301. DOI: 10.1002/14651858.CD006301.pub3
- 12) Balyasny S, Lee SM, Desai AV, Volchenboum SL, Naranjo A, Park JR, London WB, Cohn SL, Applebaum MA. Association Between Participation in Clinical Trials and Overall Survival Among Children With Intermediate- or High-risk Neuroblastoma. *JAMA Netw Open*. 2021 Jul 1;4(7):e2116248. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.16248. PMID: 34236408; PMCID: PMC8267607.
- 13) Ladenstein R, Pötschger U, Pearson ADJ, Brock P, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Papadakis V, Laureys G, Malis J, Balwierz W, Ruud E, Kogner P, Schroeder H, de Lacerda AF, Beck-Popovic M, Bician P, Garami M, Trahair T, Canete A, Ambros PF, Holmes K, Gaze M, Schreier G, Garaventa A, Vassal G, Michon J, Valteau-Couanet D; SIOP Europe Neuroblastoma Group (SIOPEN). Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Apr;18(4):500-514. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30070-0. Epub 2017 Mar 2. PMID: 28259608.
- 14) Schechter T, Perez-Albuerne E, Lin TF, Irwin MS, Essa M, Desai AV, Frangoul H, Yanik G, Dupuis LL, Jacobsohn D, Kletzel M, Ranalli M, Soni S, Seif AE, Grupp S, Dvorak CC. Venous-occlusive disease after high-dose busulfan-melphalan in neuroblastoma. *Bone Marrow Transplant*. 2020 Mar;55(3):531-537. doi: 10.1038/s41409-018-0298-y. Epub 2018 Sep 4. PMID: 30181580.
- 15) Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, Naranjo A, Diccianni MB, Gan J, Hank JA, Batova A, London WB, Tenney SC, Smith M, Shulkin BL, Parisi M, Matthay KK, Cohn SL, Maris JM, Bagatell R, Park JR, Sondel PM. Long-Term Follow-up of a Phase III Study of ch14.18 (Dinutuximab) + Cytokine Immunotherapy in Children with High-Risk Neuroblastoma: COG Study ANBL0032. *Clin Cancer Res*. 2021 Apr 15;27(8):2179-2189. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3909. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33504555; PMCID: PMC8046731.