

MINISTÉRIO DA SAÚDE
INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER

Pamella Demeciano Mamede

TCC

**Avaliação dos fatores de Risco do
Hepatoblastoma e o Impacto no diagnóstico
Precoce**

Resumo

O Hepatoblastoma é um tumor maligno embrionário de fígado, que é extremamente raro e acomete mais frequentemente crianças menores de 5 anos de idade. Os estudos têm correlacionado algumas síndromes genéticas associadas ao Hepatoblastoma, como Colestase Intrahepática Familiar Progressiva, Agenesia Renal ou Adrenal, Síndrome alcoólica Fetal, Prader Willi e Beckwith Wiedemann. No entanto, novas pesquisas apontam o muito baixo peso e a prematuridade como os principais fatores de risco para esse tumor. A incidência dos casos de Hepatoblastoma vem aumentando no mundo. Esse fato vem sendo cada vez mais relacionado a uma maior sobrevivência em recém nascidos muito baixo peso (<1500g) e prematuros, que são expostos aos cuidados de terapia intensiva neonatal. No Brasil há pouco estudo avaliando os fatores de risco do Hepatoblastoma. O diagnóstico desse tumor depende principalmente do nível sérico da Alfa-fetoproteína, que ajuda também no seguimento, controle e prognóstico da doença. Dessa forma, os objetivos principais deste estudo são: 1) correlacionar muito baixo peso, prematuridade e exposição aos cuidados de terapia intensiva como principais fatores de risco para o hepatoblastoma; 2) publicar uma estimativa desses fatores de risco no Brasil, usando como base pacientes matriculados no Instituto Nacional do Câncer (INCA), num período de 20 anos; 3) Criar um protocolo de rastreamento de Hepatoblastoma em pacientes que tenham tais fatores de risco. O estudo será retrospectivo com revisão de prontuários médicos de trinta e oito pacientes matriculados no INCA, no período de janeiro de 1996 até dezembro de 2016, variando de 0 até 12 anos. As variáveis analisadas serão idade gestacional, peso ao nascimento, internação em unidades de terapia intensiva neonatais conforme segue em modelo de ficha anexa. Serão excluídos do estudo, prontuários que não contemplem estes dados.

Palavras Chave: Hepatoblastoma; Neonatologia; Doenças do Prematuro

Introdução

O Hepatoblastoma é um tumor hepático, de origem embrionária, extremamente raro, cursando como 1% dos tumores malignos abaixo dos 20 anos de idade¹. A incidência dos casos é de 1,5 por milhão de crianças no mundo, sendo a estimativa de 2:1 masculino e feminino, respectivamente ². Os últimos estudos

tem mostrado que esse número vem crescendo, visto que, atualmente há uma maior sobrevivência em recém nascidos muito baixo peso (<1500g) e prematuros^{2,3,4,6}. Isso ocorre porque, esses pacientes são mais expostos à fatores de risco em unidades de cuidados intensivos neonatais, durante o estágio de vida de maior desenvolvimento do fígado. Os fatores que vem sendo relacionados são: cateterismo umbilical, oxigênio terapia prolongada, uso de antibióticos, nutrição parenteral e fototerapia^{3,4}.

Estudos tem mostrado que algumas síndromes genéticas são, sabidamente, associados ao HB, como Colestase Intrahepática Familiar Progressiva, Agenesia Renal ou Adrenal, Síndrome alcoólica Fetal, Prader Willi e Beckwith Wiedemann^{2,5}. Alguns fatores ambientais vem sendo relacionados ao HB, além dos cuidados intensivos ao recém nascido, há estudos que correlacionam o uso de contraceptivos orais, exposição ao tabaco e à metais na gestação^{2,6}. No entanto, atualmente, a prematuridade e o baixo peso estão sendo relacionados como principais fatores de risco, independente de haver ou não associação com alguma anormalidade genética.

O sinal clínico mais comum do Hepatoblastoma é a distensão abdominal com ou sem massa palpável em topografia de hipocôndrio direito em crianças menores de 3 anos. Além disso, pode haver perda do apetite, astenia e anemia secundária ao tumor. Quando ocorre ruptura tumoral, há dor abdominal intensa acompanhada de náusea e vômitos e peritonite. Há descrição de raros casos, que ocorre puberdade precoce/ virilização. Isso porque, o tumor pode secretar hormônio gonadotrófico (BhCG)¹¹.

O diagnóstico é feito por meio de exames de imagem como Ultra som (US) de abdome, tomografia computadorizada (TC) contrastada e Ressonância magnética(RNM), associado, normalmente, a altos níveis séricos de Alfafetoproteína(AFP). A dosagem do nível sérico de AFP é o mais importante marcador para o diagnóstico, resposta ao tratamento e seguimento no controle da doença. No entanto, há casos que não ocorre alteração do nível de AFP, indicando um pior prognóstico. A classificação de risco do HB é feita pelo PRETEXT, que mostra a extensão do tumor, determinando a ressecabilidade ao diagnóstico. Associado ao PRETEXT, está a avaliação do envolvimento de outras estruturas¹¹.

O Hepatoblastoma é um tumor de bom prognóstico, tendo a sobrevivência global em 5 anos aproximadamente de 70%^{7,8}. Os fatores que mais influenciam na sobrevivência são: alto grau no PRETEXT; tumor multifocal; alfa feto proteína baixa ao diagnóstico; subtipo histológico anaplásico; doença extrahepática⁹. O Hepatoblastoma é um tumor focal em 80% dos casos, bem delimitado e heterogêneo, misturando, as vezes, componentes epiteliais e mesenquimais. Em 60% casos o tumor se localiza no lobo direito do fígado¹⁰.

Justificativa

Nos Estados Unidos (o Children's Oncology Group - COG) e na Europa (o SIOPEL) vem sendo feito estudos que apontam esses fatores de risco como atuais responsáveis pelo aumento na morbidade da doença. O objetivo do estudo é apontar que o baixo peso ao nascer, a prematuridade e exposição ao cuidados de Unidades de Terapia Intensiva Neonatais estão diretamente correlacionadas ao aumento no número de casos de Hepatoblastoma e assim, traçar tais fatores como elementos de triagem para um diagnóstico mais precoce do tumor no Brasil. No Brasil é pouco discutido a correlação de baixo peso e prematuridade no Hepatoblastoma.

Objetivos Gerais

- 1- Avaliar as características demográficas, clínicas, laboratoriais e de imagem em pacientes com hepatoblastoma matriculados no INCA

Objetivos Específicos

1. Avaliar fatores de risco gestacionais para o desenvolvimento do hepatoblastoma
2. Avaliar a associação com síndromes constitucionais
3. Avaliar exposição parental a tabaco e outros agentes como álcool, uso de contraceptivos orais e exposição ao metais na gestação
4. Avaliar a curva de sobrevivência geral e sobrevivência livre de progressão assim como fatores de prognóstico.

Pacientes e Métodos

Natureza epidemiológica, observacional, que tem como método de coleta de dados a pesquisa ao prontuário. Para esse estudo retrospectivo será feita a revisão de prontuário de um total de 38 pacientes com diagnóstico de Hepatoblastoma, variando na idade ao diagnóstico de 0 até 12 anos, do Instituto Nacional do Câncer entre os anos de 1996 -2016. Será revisado no prontuário o peso ao nascimento, idade gestacional, fatores relacionados a internação em Unidades de terapia intensiva neonatais e fatores gestacionais maternos conforme a ficha 1.

Critérios de Elegibilidade:

Pacientes matriculados no Serviço de Oncologia Pediátrica do INCA com diagnóstico confirmado de Hepatoblastoma, com idade de 0 a 12 anos de vida, no período de janeiro de 1996 até dezembro de 2016.

Critérios de Exclusão:

Pacientes com tratamento oncológico prévio, quimioterápico ou radioterápico.

Aspectos éticos:

A pesquisadora responsável assegura a confidencialidade e a privacidade, a proteção da imagem e a não estigmatização dos participantes da pesquisa, garantindo a não utilização das informações em prejuízo das pessoas e/ou das comunidades, inclusive em termos de autoestima, de prejuízo e/ou de aspectos econômico-financeiros, de acordo com a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, MS. Para isso, os dados clínicos dos participantes de pesquisa serão anonimizados mediante codificação dos dados de identificação; conforme ficha de coleta de dados.

Calculo Amostral

O período do estudo é de 20 anos, o que representa um total de trinta e oito casos de pacientes pediátricos com diagnóstico de Hepatoblastoma de acordo com dados disponíveis na Seção de Oncologia Pediátrica do INCA e na Divisão de Patologia do INCA.

Análise de dados

As variáveis categóricas serão expressas como frequência absoluta (n) e relativa (%). As variáveis numéricas serão expressas por média, desvio-padrão e mediana, quando recomendado. Na análise estatística de variáveis categóricas, serão utilizados os testes de Qui-quadrado e Exato de Fisher, quando necessário. Para comparação de variáveis numéricas entre dois grupos serão utilizados o teste “t” de Student e o teste de Mann-Whitney. O nível de significância será estabelecido quando $p < 0,05$. Na ocorrência de distribuição não paramétrica, os dados serão analisados de acordo com o teste estatístico apropriado para a situação.

Sobrevida: considerando o tempo de sobrevida, variável dependente ou de interesse, é definido como tempo transcorrido entre o início da observação até que o evento ocorra (morte devido ao tumor, recaída em qualquer sítio), tomaremos como tempo de início da observação (Tempo zero) a data em que houve matrícula do paciente. As probabilidades de sobrevida acumulada serão estimadas usando-se o método estatístico Kaplan-Meier. Os dados serão considerados censurados para pacientes que: (a) não chegarem vivos ao final do seguimento do estudo; (b) forem considerados perdidos de seguimento: são aqueles que abandonaram o tratamento e/ou acompanhamento de controle será feita busca de contato por telefone ou telegrama. Após três tentativas

infrutíferas de contato, o paciente será considerado como perda e a data da última censura será a da última consulta registrada em prontuário.

Os casos que forem a óbito por causas não relacionadas ao tumor ou ao seu tratamento, terão o mesmo tratamento dos casos perdidos de seguimento, sendo a data da censura igual à data do óbito.

Tempo Livre de Doença será analisado para o grupo de pacientes que tiverem seus tumores ressecados e terminados o tratamento oncológico pós-cirúrgico, sendo classificado como término de tratamento. O intervalo de tempo calculado será a diferença entre a data do término do tratamento oncológico até o último follow-up sem evento.

Cronograma

Atividades	2018			
	Junho	Julho	Agosto	Setembro
Coleta de dados	X	X		
Análise e discussão dos resultados	X	X	X	
Divulgação dos resultados				X

Orçamento

Por tratar-se de um estudo retrospectivo, nenhum exame ou tratamento adicional será realizado, não havendo assim, custos adicionais para o Instituto Nacional de Câncer, instituição na qual a pesquisa será desenvolvida.

Os únicos gastos previstos estão relacionados com a impressão do instrumento de coleta de dados e serão custeados com recursos dos próprios investigadores, sem gerar ônus para a instituição.

Orçamento Detalhado			
Material	Preço	Quantidade	Total
Resma de papel A4 75g – 500 folhas	R\$ 25,00	02	R\$50,00
Toner para impressora laser	R\$ 420,00	01	R\$420,00
Total			R\$470,00

Referencias bibliográficas

- 1- Howlader, N.; Noone, AM.; Krapcho, M., et al., editors. SEER Cancer Statistics Review, 1975– 2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute; Bethesda November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012. [July 10, 2012]
- 2- Spector LG, Birch J. The Epidemiology of hepatoblastoma. Pediatric blood Cancer 2012; 59 (5): 776-779
- 3- Turcotte LM, Georgieff MK, Ross JA, et al.: Neonatal medical exposures and characteristics of low birth weight hepatoblastoma cases: a report from the Children's Oncology Group. Pediatr Blood Cancer 61 (11): 2018-23, 2014
- 4- McLaughlin C, Baptiste MS, Schymura MJ, ET AL. Maternal and Infant birth characteristics and Hepatoblastoma. Am J Epidemiol 2006; 163: 818 -828
- 5- Troubaugh-Lotrario AD, Venkatramani R, Feusner HJ. Hepatoblastoma in children with Beckwith Wiedemann syndrome: does it warrant different treatment? J Pediatric Hematol Oncol 2014; 36: 369-373
- 6- Spector LG, Johnson KJ, Soler JT, Pummala SE. Perinatal risk factors for hepatoblastoma. British Journal of Cancer 2008; 98: 1570 -1573
- 7- Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J: Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges. Pediatr Blood Cancer 2012; 59 (5): 818-21

- 8- Trobaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM: Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 809-812.
- 9- Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, et al.: The Children's Hepatic tumors International Collaboration (CHIC): Novel global rare tumor database yields new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer* .2016; 52: 92-101
- 10- Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7edition. 2016; 28: 731
- 11- Eiso H: Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr* 2014;3(4):293-299

FICHA 1

Identificação

Código de identificação:

Data de nascimento:

Sexo:

Raça:

Patologia

Alfafeto inicial:

BetaHcG inicial:

Virilização: () Sim () Não

Realizou biópsia pré operatoria: () Sim () Não

() Trucut () aberta

Estadiamento- PRETEXT / associações:

Metastase () sim. Qual sitio? () Não

Exame de imagem ao diagnóstico:

- Imagem pré op:

- Imagem ao final do tratamento:

Protocolos usados:

Houve progressão: () Sim () Não

- Se sim, houve metástase: () sim () não

- Se sim, foi devido: () Aumento e/ou manutenção do valor da alfafetoproteína

() Aumento da lesão no exame de imagem

Houve recidiva: () Sim () Não

- Se sim, foi vista através de: () Aumento de alfafetoproteína () Exame de imagem.

Qual?

- Se sim, numero de recidivas:

- Se sim, esquemas terapêuticos:

Houve transplante hepático: () Sim () Não

- Se sim, qual indicação:

() Paciente intervivo () Doação de órgão

Há associação com síndrome genética: () Sim. Qual?

- Faz seguimento na genética?

() Não

Paciente: () vivo () Óbito

- Se vivo, paciente: () sem evidencia de doença () doença residual

- Se vivo, tempo de controle:

História Gestacional

Idade Materna na gestação:

Comorbidade materna: () Sim () Não

Realizou pré natal: () Sim. Quantas consultas? () Não

Mãe fez uso de medicações durante a gestação: () Sim. Quais? () Não

Mãe tabagista durante a gestação: () Sim () Não

Mãe usuária de drogas ilícitas: () Sim. Quais? () Não

Mãe fez uso de álcool: () Sim () Não

Mãe realizou tratamento hormonal durante gestação: () sim. Qual? () Não

Profissão da mãe:

Maternidade onde nasceu:

Profissão paterna:

Idade paterna:

Pai tabagista: () Sim () Não

Pai usuário de drogas ilícitas: () Sim () Não

Pai fez uso de álcool: () Sim () Não

História Neonatal

Idade Gestacional:

Peso ao nascimento: () > 2500g () 2500 – 1500g () 1500 – 1000g () < 1000g

Parto: () normal () cesáreo

Apgar:

Internação em UTIneo:

- tempo de internação:

- Motivo da internação:

- Uso de O2 complementar: () Sim () Não

*Tempo de uso de O2

* Tipo de uso:

- Uso de NPT: () Sim. Tempo de uso? () Não

- Uso de fototerapia: () Sim. Tempo de uso e tipo? () Não

- Uso de ATBs: () Sim. Quais e tempo de uso? () Não

- Complicações na UTI?

- Transfusões: () Sim () Não

- Uso de corticoides: () Sim. Dose? Tempo? () Não

- Cateterismo Umbilical: () Sim. Tempo? () Não