

Pamella Demeciano Mamede; Fernanda Carvalho do Nascimento; Camila Cunha Garcia; Clara Figueiredo Leal de Abreu; Arissa Ikeda Suzuki; Ricardo Vianna de Carvalho; Simone de oliveira Coelho; Paulo Antônio Silvestre de Faria; Marília Fornaciari Grabois; Fernanda Ferreira da Silva Lima; Sima Feman
Seção de Oncologia Pediátrica – Instituto Nacional de Câncer/ INCA

INTRODUÇÃO

O Hepatoblastoma é um tumor embrionário maligno primário de fígado extremamente raro e acomete mais frequentemente crianças menores de cinco anos de idade. A incidência dos casos é de 1,5 por milhão de crianças no mundo, sendo a relação M:F de 2:1. Tem sido descrita uma associação entre prematuridade e baixo peso ao nascer e aumento do risco de hepatoblastoma.

O Hepatoblastoma é um tumor de bom prognóstico, com sobrevida global em 5 anos aproximadamente de 70%. Os fatores que mais influenciam na sobrevida são: alto risco no PRETEXT; tumor multifocal; alfa feto proteína baixa ao diagnóstico (<100 ng/mL); subtipo histológico anaplásico e doença extrahepática.

OBJETIVO

Avaliar os aspectos demográficos, clínicos, relacionados ao tumor, ao tratamento e sobrevida em pacientes com hepatoblastoma.

METODOLOGIA

Estudo retrospectivo realizado através de revisão de prontuários de pacientes com diagnóstico de hepatoblastoma, matriculados entre 1997 e 2018 do Instituto Nacional de Câncer – Rio de Janeiro/Brasil. Foram excluídos pacientes com tratamento oncológico prévio, quimioterápico ou radioterápico. Todos os pacientes tiveram diagnóstico comprovado por histologia.

Todos os pacientes foram tratados de acordo com o protocolo da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOPEL II), com quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia e quimioterapia adjuvante. Para todos os pacientes, a extensão do tumor e o prognóstico foram avaliados usando o sistema PRETEXT.

Os pacientes foram classificados em Risco Padrão: Tumores envolvendo até 3 setores hepáticos (Grupos I, II & III) inteiramente confinados ao fígado (sem metástases, sem doença abdominal) e Alto Risco: Tumores envolvendo 4 setores hepáticos (Grupo IV) e/ou evidência de doença extra hepática. (metástases e/ou doença extra hepática abdominal).

A dosagem de alfafetoproteína foi utilizada para diagnóstico e monitoramento da doença, com avaliação de resposta, e detecção de recaída ou progressão, indicando a necessidade de mudança na estratégia de tratamento.

Os dados relacionados à cirurgia foram coletados. Nos tumores considerados irressecáveis na tomografia computadorizada após a quimioterapia, era avaliada a possibilidade de transplante hepático.

Foram analisadas a ocorrência de recidiva local ou a distância, a duração da sobrevida, a ocorrência de óbito e a causa do óbito.

Este estudo de caso foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP/INCA), sob o número CAAE 88685218900005274

RESULTADOS

No período do estudo foram tratados 33 pacientes com diagnóstico de hepatoblastoma. Na tabela 1 são descritas as características demográficas, clínicas de apresentação e da doença.

Tabela 1. Características demográficas e clínicas

Características Demográficas, clínicas e da doença	Número de pacientes (%)
Demográficas	
Masculino/ Feminino	20/13
Idade mediana (variação)	17 meses (V:0,3 -12,8 anos)
Prematuridade	7 (24,14%)
Virilização	2 (6,45%)
Alfafetoproteína(ng/mL)- mediana e variação	119,217 (V: <100-11.000000)
Subtipo histológico	
Misto	23 (85,19%)
Embrionário	2 (7,4%)
Fetal	1 (3,7%)
Anaplásico	1 (3,7%)
PRETEXT	

Dois (6,4%) pacientes apresentaram virilização ao diagnóstico. Dois pacientes apresentaram associação com síndromes genéticas (hemihipertrofia e polipose adenomatosa familiar). Com relação à idade gestacional, pré termo (n=7), a termo (n=20) e pós termo (n=2).

A abordagem cirúrgica foi: ressecção completa (n=28), ressecção parcial (n=1), transplante hepático (n=3) e 1 sem informação. O subtipo histológico mais frequente foi o misto n=23 (85%).

Quanto ao grupo de risco: Risco Padrão n=20(60,6%) e Alto Risco n=13(39,4%). (Tabelas 2 e 3)

Tabela 2. Características clínicas, de tratamento e evolução em pacientes com Hepatoblastoma Risco Padrão

Risco Padrão										
N	IDADE (meses)	COR	SEXO	VIRILIZAÇÃO	PRETEXT	Metástase ao diagnóstico	Cirurgia	HISTOLOGIA	Progressão ou recaída (meses)	Situação atual
1	11	P	F	-	III	-	RC	Misto	-	VSD
2	11	B	M	-	II	-	RC	Misto	-	VSD
3	19	P	F	-	III	-	RC	Fetal	-	PS
4	30	B	M	-	III	pulmão	RC	Misto	9	ÓBITO
5	32	B	M	Sim	III	pulmão	RC	Misto	2	ÓBITO
6	7	N	M	-	III	-	RC	Misto	3	ÓBITO
7	6	B	M	-	III	-	RC	Misto	-	VSD
8	36	B	M	-	SI	-	RC	Misto	-	VSD
9	8	B	M	-	III	-	RC	Misto	6	ÓBITO
10	42	B	M	-	II	-	RC	Embrionário	-	VSD
11	105	B	F	-	II	-	RC	Misto	18	VSD
12	24	B	F	-	II	-	RC	SI	-	VSD
13	151	B	F	-	II	-	RP	Misto	-	VSD

Abreviaturas: B: Branco; N: Negro; P: Pardo; SI: Sem Informação; F: Feminino; M: Masculino; RC: Resposta Completa; RC: Resposta Parcial; VSD: Vivo sem Evidência de Doença; PS: Perda de Seguimento.

Tabela 3. Características clínicas, de tratamento e sobrevida em pacientes com Hepatoblastoma Alto Risco

Alto Risco										
N	IDADE (meses)	COR	SEXO	VIRILIZAÇÃO	PRETEXT	Metástase ao diagnóstico	Cirurgia	HISTOLOGIA	Progressão	Situação atual
1	4	B	M	-	IV	-	RC	SI	-	VSD
2	24	B	F	-	III	Pulmão	RC	Misto	-	VCD
3	18	P	F	-	III	-	RC	Misto	Sim	ÓBITO
4	45	B	M	-	III	Pulmão	TX	Anaplásico	Sim	ÓBITO
5	16	B	M	-	IV	-	RC	Misto	Sim	ÓBITO
6	8	B	F	-	II	-	SI	SI	Sim	PS
7	6	B	M	-	IV	Pulmão	TX	SI	-	ÓBITO
8	152	P	M	-	IV	Pulmão	TX	Misto	Sim	ÓBITO
9	15	B	F	-	III	-	RC	Misto	-	VSD
10	30	P	M	-	IV	Pulmão	RC	Misto	-	ÓBITO
11	9	B	F	-	IV	-	RC	Misto	-	VSD
12	7	P	M	-	IV	-	RC	Misto	-	VSD

Abreviaturas: B: Branco; N: Negro; P: Pardo; SI: Sem Informação; F: Feminino; M: Masculino; RC: Resposta Completa; RC: Resposta Parcial; VSD: Vivo sem Evidência de Doença; PS: Perda de Seguimento.

Dos 33 pacientes, sete evoluíram com progressão de doença, sendo que dois com doença a distância para pulmão. Com um tempo mediano de seguimento de 57 meses, n=19 (57%) encontram-se vivos sem evidência de doença, n=11(33%) evoluíram para óbito, n=1 (3%) estão em tratamento e n=1(3%) perderam o seguimento. A Sobrevida Global (SG) em 60 meses foi de 67%. Em pacientes com diagnóstico entre 3 e 7 anos de idade, a SG em 60 meses foi de 83% (NS). Pacientes classificados com risco padrão tiveram SG em 5 anos de 76%, enquanto alto risco foram 53% (NS)

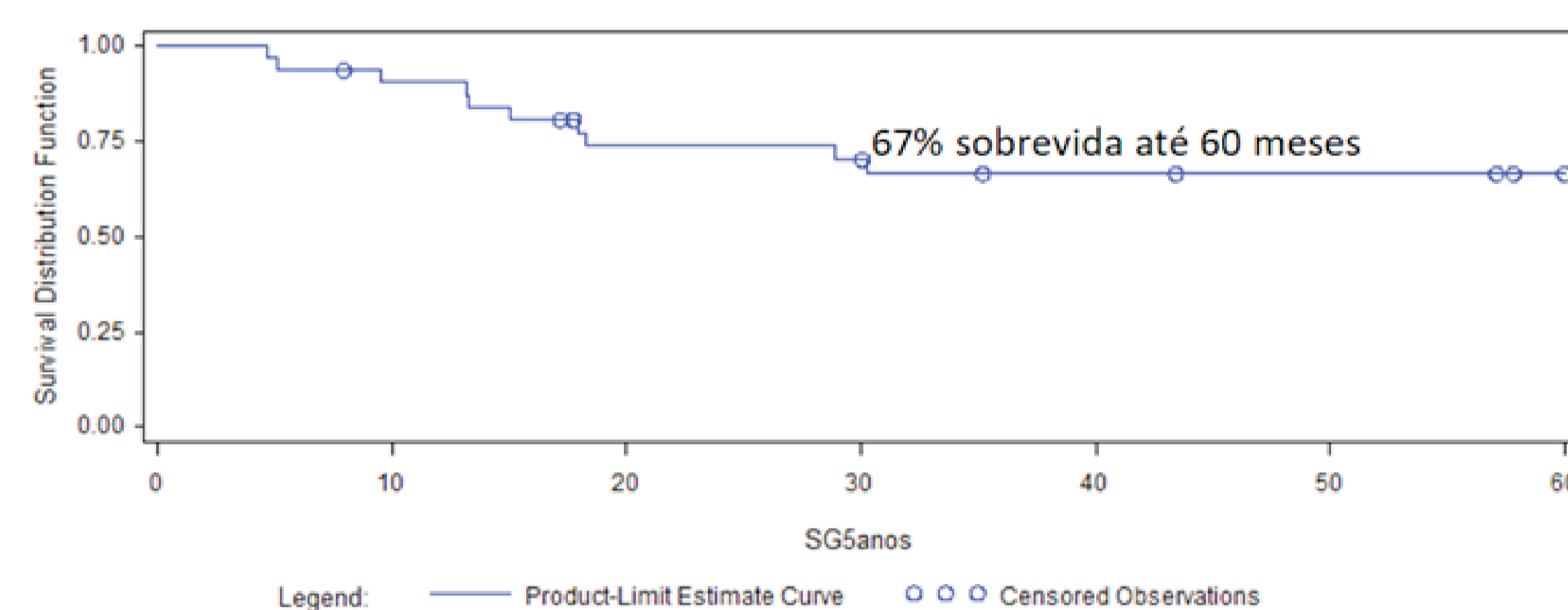


Figura 1. Sobrevida global em 5 anos dos pacientes com hepatoblastoma (1997-2018)

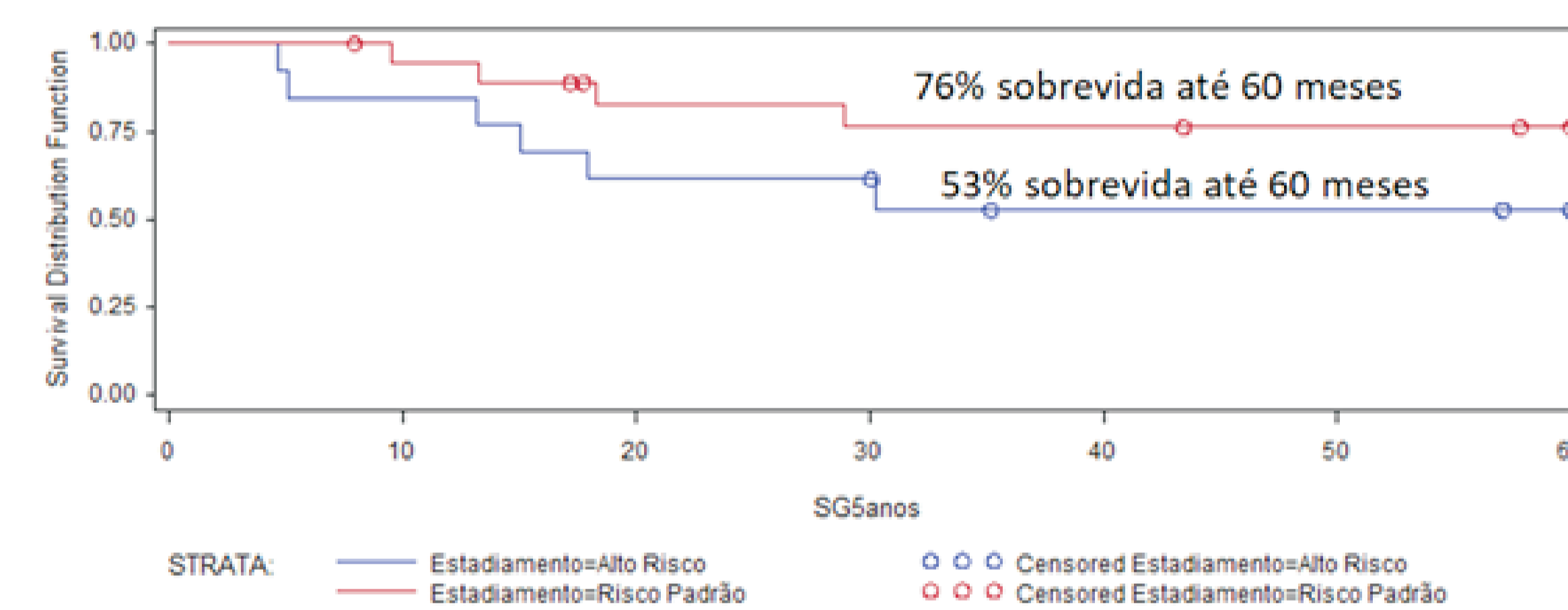


Figura 2. Sobrevida global em 5 anos dos pacientes com hepatoblastoma segundo Grupo de Risco (1997-2018)

CONCLUSÃO

Com a abordagem multidisciplinar em centro de referência é possível resultados semelhantes aos descritos na literatura. Não houve relação entre o baixo peso e pré-termo com o desenvolvimento do tumor.

REFERÊNCIAS

- Spector LG, Birch J. The Epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatric blood Cancer* 2012; 59 (5): 776-779
- 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
- McLaughlin C, Baptiste MS, Schymura MJ, ET AL. Maternal and Infant birth characteristics and Hepatoblastoma. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 818-828
- Spector LG, Johnson KJ, Soler JT, Pummala SE. Perinatal risk factors for hepatoblastoma. *British Journal of Cancer* 2008; 98: 1570-1573
- Perilongo G, Malogolowkin M, Feusner J: Hepatoblastoma clinical research: lessons learned and future challenges. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 818-21
- 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
- Troubaugh-Lotrario AD, Katzenstein HM: Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59 (5): 809-812.
- Czaderna P, Haerberle B, Hiya 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
- Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 7edition. 2016; 28: 731
- Eiso H: Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr* 2014;3(4):293-299