

ANTONIO GONÇALVES DE OLIVEIRA FILHO

**VALOR DA QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA NO
TRATAMENTO DO TUMOR DE WILMS**

CAMPINAS

2003

200404963

**UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE**

ANTONIO GONÇALVES DE OLIVEIRA FILHO

**VALOR DA QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA NO
TRATAMENTO DO TUMOR DE WILMS**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação
da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Cirurgia, área
de Cirurgia.*

Orientador: Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva

CAMPINAS

2003

JNIDADE BC
Nº CHAMADA T/UNICAMP
OLAN
V _____ EX _____
TOMBO BC/ 57394
PROC 16-117-04
C _____ D X
PREÇO 11,00
DATA _____
Nº CPD _____

CM00196125-B

BIBID 313823

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

OI 4a

Oliveira Filho, Antonio Gonçalves de

Valor da quimioterapia pré-operatória no tratamento do tumor de Wilms / Antonio Gonçalves de Oliveira Filho. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientador : Joaquim Murray Bustorff Silva

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Nefroblastoma. 2. Radioterapia. 3. Cirurgia. I. Joaquim Murray Bustorff Silva. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. JOAQUIM MURRAY BUSTORFF SILVA

Membros:

1. Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva

2. Profa. Dra. Silvia Regina Brandalise

3. Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

4. Prof. Dr. José Luiz Martins

5. Prof. Dr. José Roberto de Souza Baratella

Curso de pós-graduação em Cirurgia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 10/12/2003

DEDICATÓRIA

Aos meus pais: Antonio e Esmeralda

que com seu amor, formaram a minha vida e caráter

Aos meus mestres

que participaram de minha formação acadêmica

À minha família: Denise, Daniel e Marcela

que participam da minha formação como ser humano

A Deus

que colocou tantas pessoas maravilhosas em minha vida

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Joaquim Murray Bustorff Silva, por ter orientado este estudo, por ter possibilitado e colaborado com meu trabalho no Centro Infantil Boldrini e na Disciplina de Cirurgia Pediátrica da UNICAMP e também por sua amizade durante todos estes anos.

Ao amigo, Prof. Dr. Márcio Lopes Miranda, pelas inúmeras vezes em que me “dispensou” para fazer este trabalho. Também por seu imenso senso de humor, pelas mágicas, por seu estímulo e entusiasmo durante nossa jornada em cuidar das crianças com câncer e ainda por me fazer ver, com enorme satisfação, que o aluno supera o mestre.

Ao Dr. Edson Rissato de Oliveira, fundador e construtor maior da Disciplina de Cirurgia Pediátrica da UNICAMP, por seu incentivo e participação na minha formação como cirurgião pediátrico.

Ao Dr. Shoji Miyabara, pelas orientações e ensinamentos durante minha residência.

Ao Prof. Dr. Lourenço Sbragia Neto, pela grande amizade, incentivo na carreira acadêmica, pelas orações e por sua contagiante energia na pesquisa em cirurgia pediátrica.

À Prof^a Dra. Silvia Regina Brandalise, pela oportunidade de poder trabalhar a seu lado no tratamento das crianças com câncer.

Ao Dr. Luiz Henrique Pereira e à Dra. Márcia Alessandra Cavalaro, pela compreensão e ajuda durante minhas ausências e pelo apoio e incentivo para o término deste trabalho.

À Vera Maria Barbosa, secretária da sub-comissão de pós-graduação em cirurgia, pela sua boa vontade, simpatia e disponibilidade em me ajudar a defender este doutorado.

	<i>Pág.</i>
RESUMO.....	<i>xiii</i>
ABSTRACT.....	<i>xv</i>
1 - INTRODUÇÃO.....	17
1.1 - Epidemiologia.....	18
1.2 - Anomalias associadas.....	19
1.3 - Biologia molecular.....	19
1.4 - Anatomia patológica.....	20
1.5 - Quadro clínico.....	21
1.6 - Diagnóstico.....	21
1.7 - Sistemas de classificação tumoral (Estadiamento).....	22
1.8 - Tratamento.....	23
2 - OBJETIVO.....	29
3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	31
3.1 - Casuística.....	32
3.2 - Métodos.....	34
3.3 - Análise estatística.....	37

4 - RESULTADOS.....	39
5 - DISCUSSÃO.....	53
6 - CONCLUSÃO.....	62
7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	64
8 - BIBLIOGRAFIA CONSULTADA.....	73
9 - ANEXOS.....	75
10 - APÊNDICES.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

CIB	Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini (Centro Infantil Boldrini)
F	Feminino
GCBTTW	Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms
M	Masculino
NWTS	National Wilms' Tumor Study
PÁG	Página
QT	Quimioterapia
QTPO	Quimioterapia pré-operatória
RT	Radioterapia
RX	Raios-X
SIOP	Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique
TC	Tomografia computadorizada
TW	Tumor de Wilms
US	Ultra-sonografia

LISTA DE TABELAS

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 - Quadro clínico verificado em crianças com diagnóstico de tumor de Wilms.....	33
Tabela 2 - Estadiamento segundo o NWTS, estabelecido para crianças com tumor de Wilms.....	33
Tabela 3 - Ocorrência de complicações intra-operatórias em crianças com tumor de Wilms e sua relação com a utilização da QTPO.....	40
Tabela 4 - Ocorrência de ruptura tumoral intra-operatória em crianças com tumor de Wilms, com relação à utilização de QTPO.....	41
Tabela 5 - Ocorrência de ruptura tumoral em crianças com tumor de Wilms, tratadas exclusivamente no CIB em relação à utilização de QTPO.....	42
Tabela 6 - Ocorrência de ruptura tumoral intra-operatória em crianças com tumor de Wilms estádios III e IV, com relação à utilização de QTPO e que foram operadas fora ou no CIB.....	42
Tabela 7 - Ocorrência de complicações pós-operatórias em crianças tumor de Wilms, e sua relação com a utilização da QTPO.....	43
Tabela 8 - Ocorrência de recidiva tumoral em crianças com tumor de Wilms, e sua relação com a utilização da QTPO.....	44
Tabela 9 - Ocorrência e local de aparecimento de recidiva e sua relação com a presença ou não de ruptura tumoral, em crianças com tumor de Wilms.....	44

Tabela 10 - Utilização da radioterapia em crianças com tumor de Wilms estágio III e histologia favorável e que receberam ou não QTPO.....	46
Tabela 11 - Ocorrência de recidiva em relação à utilização da radioterapia em crianças com tumor de Wilms estágio III, histologia favorável e que receberam QTPO.....	47

LISTA DE FIGURAS

	<i>Pág.</i>
Figura 1 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms, de acordo com a ocorrência de recidiva tumoral (Breslow, $p = 0,0001$).....	45
Figura 2 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms Estádio III, histologia favorável que receberam QTPO e que utilizaram ou não a RT pós-operatória. (Breslow, $p = 0,736$).....	46
Figura 3 - Sobrevida global de 91 pacientes com TW.....	48
Figura 4 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms, Estádios I e II e estádios III e IV que receberam ou não QTPO.....	49
Figura 5 - Sobrevida livre de doença em 91 pacientes com TW.....	50
Figura 6 - Curvas de sobrevida livre de doença em crianças com tumor de Wilms, estádios I e II e estádios III e IV que receberam ou não QTPO..	51
Figura 7 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms, estádios I e II e estádios III que receberam ou não QTPO.....	52

O presente estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP sob o número 346/2001.



RESUMO

A nefrectomia sempre foi o primeiro procedimento terapêutico no tratamento dos tumores de Wilms (TW), porém devido ao sucesso da radioterapia e quimioterapia em reduzir o tamanho de tumores inoperáveis, em 1971 a Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP) iniciou um protocolo que procurava avaliar o papel do tratamento pré-operatório em todas as crianças com esta doença.

Com o objetivo de analisar o uso da quimioterapia pré-operatória (QTPO) no tratamento do TW, foi realizado estudo retrospectivo que incluiu 91 crianças no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2000 tratadas no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini, em Campinas, São Paulo. Quarenta e três pacientes (47,2 %) receberam QTPO, sendo que 33 foram considerados irresssecáveis ao diagnóstico. Trinta e quatro crianças (79,1 %) apresentaram redução de 50 % ou mais do volume tumoral inicial. Dezesesseis crianças apresentaram complicações intra-operatórias (17,6%), sendo que menor número ocorreu entre as crianças que receberam QTPO ($p=0,0495$). A ruptura tumoral ocorreu em 13 casos (14,3 %). Foi visto que um número significativamente menor de rupturas ocorreu nas crianças que receberam a QTPO ($p=0,013$). A ruptura tumoral apresentou associação significativa com a ocorrência de recidivas, principalmente as abdominais ($p = 0,0174$), sendo que a presença de recidiva alterou negativamente a sobrevida ($p = 0,0001$). Entretanto, foi verificado que a utilização da QTPO não diminuiu a ocorrência de recidiva. A principal complicação pós-operatória foi a obstrução intestinal, porém não foi encontrada qualquer relação com o uso de QTPO e sua ocorrência. Um menor número de crianças classificadas como estágio III e que receberam QTPO foram submetidas à radioterapia sendo que isto não teve influência negativa na sobrevida. A sobrevida global em 5 anos para todos os pacientes foi de 81,6 %. Comparando-se crianças com estádios I e II e crianças com estádios III e IV que receberam ou não QTPO, verificou-se sobrevida semelhante entre as que receberam o tratamento pré-operatório e aquelas com estádios I e II. Nenhuma criança apresentou complicações graves (toxicidades graus 3 ou 4) advindas do tratamento pré-operatório.

Pela análise dos dados concluiu-se que neste estudo, a QTPO foi eficaz e segura em reduzir o tamanho dos tumores de Wilms irresssecáveis ao diagnóstico e diminuir o número de complicações intra-operatórias.



ABSTRACT

Nephrectomy was always the first therapeutic approach to treat Wilms' tumor (WT). However, due to the success of chemotherapy and radiotherapy in shrinking unresectable tumors, in 1971, the Société Internationale du Oncologie Pédiatrique (SIOP) started a new protocol to evaluate the role of pre-operative treatments in children with WT.

From January 1990 through December 2000, a retrospective study was done at Boldrini Children's Cancer Center in Campinas, SP, to evaluate the role of preoperative chemotherapy (POCT) in the treatment of WT. Among 91 children with WT registered in that period, 43 of them (47,2 %) have received POCT. The main indication was due to unresectable tumor at diagnosis (33 cases). Thirty-four patients (79,1 %) have showed more than 50 % reduction from the initial tumor volume. Sixteen children have had intra-operative complications (17,6 %), 12 of them in the group with no POCT ($p = 0,0495$). Rupture of the tumor during surgery has occurred in 13 patients (14,3 %), with a less significant number of occurrences in the POCT group ($p = 0,013$). Tumor rupture has showed association with abdominal recurrence ($p = 0,0174$). The relapse had a negative impact on survival ($p = 0,0001$). The main pos-operative complication was small bowel obstruction. There was no association between use of POCT and post-operative complications. Fewer children with stage III disease, who underwent POCT, have received radiotherapy, although no influence on survival was observed. Survival rate after 5 years was 81,6 %. Analysis of survival curves comparing children with stages I and II and children with stages III and IV who have received or not POCT, have showed lower survival rates in those who haven't received POCT ($p = 0,0024$).

No major complications (grade 3 or 4 toxicities) were observed during the pre-operative treatment.

We conclude that the POCT is a safe method to treat unresectable tumors at diagnosis, allowing a good shrinkage of the tumor burden and diminishing intra-operative complications.



1 - INTRODUÇÃO

O tumor de Wilms (TW) ou nefroblastoma é o tumor renal mais freqüente que acomete a faixa etária pediátrica. Seu tratamento evoluiu durante os últimos anos e é considerado um exemplo de sucesso terapêutico na oncologia pediátrica. As taxas de sobrevida com os tratamentos atuais são próximas de 90 % (GREEN et al., 1997; GRAF et al., 2000). No entanto, apesar deste sucesso, persistem controvérsias quanto a melhor abordagem terapêutica inicial para tratamento destes tumores.

1.1 - EPIDEMIOLOGIA

O TW representa 5 a 7 % de todos os tipos de neoplasias malignas que ocorrem na infância, com incidência de 8,5 e 7,2 casos por milhão de crianças com idade abaixo de 15 anos nos Estados Unidos e no Brasil respectivamente (STILLER e PARKIN, 1990; BRESLOW et al., 1993; GRUNDY et. al., 2002).

Nos Estados Unidos, o TW acomete mais as crianças da raça negra do que as da raça branca, com uma razão de incidência masculino (M) : feminino (F) variando de 0,8:1 a 1,3:1 (STILLER e PARKIN, 1990; BRESLOW et al., 1993; GRUNDY et. al., 2002). Quanto à idade da criança ao diagnóstico, o TW tem algumas peculiaridades. As meninas apresentam uma idade média 6 meses maior do que os meninos (42,5 meses F : M 36,5 meses) para tumores unilaterais. Para tumores bilaterais, a idade média é aproximadamente 1 ano menor do que nos unilaterais, porém, ainda mantendo a mesma diferença F:M (30,5 meses F : M 23,5 meses) (BRESLOW et al., 1988; GRUNDY et. al., 2002).

Dados do Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW), mostraram os sexos foram igualmente afetados (M/F 1,0:1,15), houve um predomínio da raça branca em relação às outras (1,99 brancas: 1,0 não brancos) e a idade variou de 15 dias a 22 anos com mediana de 36 meses e média de $44,9 \pm 36,6$ CAMARGO, 1996)

1.2 - ANOMALIAS ASSOCIADAS

Em aproximadamente 7,6 % das crianças são encontradas anomalias associadas ao TW. As mais freqüentes são: hemihipertrofia, aniridia, malformações gênito-urinárias, síndrome de Beckwith-Wiedmann e mais raramente, as Síndromes de Sotos, Bloom, Perlman e Klippel-Trenaunay (EHRICH et al., 1978; CAIRNEY et al., 1987; RAINWATER et al., 1987; HERSH et al., 1992; CLERICUZIO e JOHNSON, 1995). No GCBTTW foi verificada incidência de 10,1 % de anomalias associadas (CAMARGO, 1996)

Entre as crianças com malformações gênito-urinárias foi encontrada maior incidência de TW naquelas com pseudo-hermafroditismo e nefropatia associada à insuficiência renal, caracterizando a Síndrome de Denys-Drash. Outra síndrome freqüentemente associada ao TW é a “WAGR Syndrome” (Wilms'tumor, Aniridia, Genitourinary malformation e mental Retardation) (GREEN et al., 1997). O pseudo-hermafroditismo masculino isolado é a malformação genital mais freqüentemente associada ao TW, sendo que estas crianças podem apresentar desde hipospádia peno-escrotal e criptorquidia, até genitálias tipicamente femininas (CLERICUZIO, 1993).

Em virtude dessa associação, crianças com as anomalias anteriormente citadas devem ter acompanhamentos periódicos, com objetivo de diagnosticar precocemente o TW. A ultra-sonografia (US) é o exame de escolha e a periodicidade recomendada é de um exame a cada três meses até os cinco anos de idade e, a seguir, um exame a cada seis meses ou um ano até a parada de crescimento do indivíduo (CLERICUZIO, 1993).

1.3 - BIOLOGIA MOLECULAR

Através de estudos de biologia molecular, dois diferentes *loci* genéticos, ambos no cromossomo 11, foram implicados no desenvolvimento do TW. O primeiro, conhecido como WT1, está localizado na região 1, banda 3 do braço curto do cromossomo 11 (11p13) e é um gene importante para o desenvolvimento normal do rim (ISRAEL, 2001). Embora

seu papel na patogênese do TW ainda não seja claro, em pacientes com Síndrome de Denys-Drash e WAGR Syndrome, deleções constitucionais do braço curto, região 1, banda 3, em um dos dois cromossomos 11 foram citogeneticamente identificadas (GRUNDY et al., 1995; NEVILLE e RITCHEY, 2000). Um segundo *locus* responsável pela patogênese do TW foi mapeado no braço curto, na região 1, na banda 5 do cromossomo 11 (11p15), sendo chamado de WT2. Este último está mais associado à presença da neoplasia em crianças com Síndrome de Beckwith-Wiedmann. Evidências mais diretas do seu papel biológico foram verificadas, já que o DNA do 11p15 pode suprimir a gênese tumoral de células derivadas do TW e sua deleção poderia facilitar o seu aparecimento (GRUNDY et al., 1995; NEVILLE e RITCHEY, 2000; ISRAEL, 2001). Embora não esclareça a gênese do TW, a perda de heterozigotidade para os marcadores da região 1, banda 6, do braço longo do cromossomo 11 (11q16) e a presença de aneuploidia ou tetraploidia no tumor foram analisadas e mostraram alguma relação com um pior prognóstico da doença (DOUGLAS et al., 1986; SCHMIDT et al., 1986; RAINWATER et al., 1987; GRUNDY et al. 1994).

1.4 - ANATOMIA PATOLÓGICA

O TW geralmente se apresenta como lesão renal única podendo, no entanto, acometer o rim em vários locais. Não apresenta predileção por nenhum dos lados e em 5 % dos casos, acomete ambos os rins (GREEN et al., 1997). Ao exame macroscópico, o TW se mostra como massa aproximadamente esférica e bem demarcada, envolta por uma pseudocápsula composta de tecidos renais atróficos e comprimidos. Ao corte, vê-se massa pálida acinzentada, geralmente com áreas de necrose e hemorragia (SCHMIDT e BECKWITH, 1995).

O TW é composto de variadas proporções de três tipos de tecidos: blastema, estroma e epitélio, embora nem sempre os três componentes estejam presentes no mesmo tumor (SCHMIDT e BECKWITH, 1995). A histologia é um dos fatores mais importantes na determinação da evolução da doença. Os tumores são classificados em histologia favorável ou desfavorável baseado no achado ou não de anaplasia (focal ou difusa) no

material analisado à microscopia. A anaplasia está presente em 5 % dos TW e está associada a menor resposta ao tratamento quimioterápico e, portanto a pior prognóstico (SCHMIDT e BECKWITH, 1995; FARIA et al., 1996; PETRUZZI e GREEN, 1997).

1.5 - QUADRO CLÍNICO

A principal manifestação clínica do TW é a presença de massa abdominal geralmente assintomática, notada pelos pais ou familiar, ou revelada no exame físico de rotina realizado pelo pediatra. Entretanto, com o uso mais difundido da US na pesquisa de dores abdominais agudas ou crônicas em crianças, vários tumores têm sido descobertos antes mesmo de serem palpáveis ou visíveis (OTHERSEN et al., 1998). Outros sinais e sintomas que podem estar presentes são: dor abdominal, hematúria, febre, fraqueza, emagrecimento e hipertensão, além das anomalias associadas já citadas anteriormente.

Ao exame físico, palpa-se massa localizada em topografia de loja renal, endurecida e bem delimitada, de superfície lisa, aderida a planos profundos, indolor e que raramente ultrapassa a linha média do abdome (GREEN et al., 1997; OTHERSEN et al., 1998; NEVILLE e RITCHEY, 2000).

1.6 - DIAGNÓSTICO

O diagnóstico pré-operatório é feito através de exames de imagem, que visam determinar a extensão da doença e auxiliar o planejamento terapêutico.

O primeiro exame a ser realizado é a US, que define o tipo de lesão e suas características, o órgão envolvido, sua relação com as estruturas vizinhas e a presença ou não de linfonodos regionais. A US avalia também a presença de invasão vascular (veias renal e cava inferior), invasão hepática por metástases, e o rim contralateral para excluir a presença de tumor bilateral. A tomografia computadorizada (TC) é realizada com os mesmos objetivos da US e é um exame importante para a realização da cirurgia pois fornece dados ao cirurgião relativos ao tumor e sua relação com as estruturas vizinhas. A

ressonância nuclear magnética ainda não é rotineiramente solicitada na investigação do TW devido ao seu alto custo e dificuldade de realização em vários hospitais brasileiros. O Raio-X (RX) simples de tórax deve ser sempre realizado para a pesquisa de metástases pulmonares e conseqüente estadiamento da doença, não sendo entretanto necessária a realização de TC de tórax, a menos que haja dúvida da presença de lesões no RX simples (RITCHEY e KELALIS, 1992; RITCHEY et al., 1995; OTHERSEN et al., 1998).

O TW pode apresentar disseminação loco-regional ou à distância para outros órgãos. Um dos primeiros sinais de disseminação tumoral para além da pseudocápsula é o achado de trombos nos seios renais ou nos vasos sanguíneos ou linfáticos intra-renais. Em seguida o tumor pode se estender além da cápsula renal acometendo a gordura peri-renal. Metástases à distância ocorrem nos linfonodos loco-regionais, pulmões e fígado (OTHERSEN et al., 1998).

A extensão da doença ao diagnóstico ou na cirurgia, bem como a identificação de fatores prognósticos relativos ao TW, são importantes no planejamento terapêutico e no prognóstico da criança. O principal fator prognóstico ainda é o tipo histológico, sendo que a presença de histologia desfavorável está associada com maior resistência à quimioterapia e pior evolução da doença (BRESLOW et al., 1991; RITCHEY et al., 1993).

1.7 - SISTEMAS DE CLASSIFICAÇÃO TUMORAL (ESTADIAMENTO)

Os sistemas de classificação tumoral ou estadiamento visam caracterizar estádios evolutivos da doença com o objetivo de orientar o tratamento e estimar o prognóstico da criança.

O estadiamento mais usado é o proposto pelo National Wilms Tumor Study (NWTS) que abrange informações clínicas, cirúrgicas e histopatológicas obtidas após a nefrectomia, geralmente antes da instituição da quimioterapia (NEVILLE e RITCHEY, 2000). O estadiamento usado pela Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP), é feito somente após a utilização da quimioterapia pré-operatória ou neo-adjuvante (QTPO), levando-se em conta a resposta do tumor ao

tratamento inicial. Baseado também na resposta à QTPO, a SIOP identificou três grupos prognósticos para os TW: baixo risco, risco intermediário e alto risco, tratando as crianças baseado não somente no estadiamento, mas também no grupo prognóstico (VUJANIC et al., 2002). As classificações segundo o NWTS e a SIOP e a tabela com os grupos prognósticos segundo a SIOP estão apresentadas respectivamente nos ANEXOS 1 (página 76), ANEXO 2 (página 77) e ANEXO 3 (página 78).

1.8 - TRATAMENTO

O tratamento do TW é um exemplo de sucesso terapêutico em oncologia, com taxas de sobrevida global em 4 anos de 95,6 % para o estágio I e 80,9 % para o IV (PETRUZZI e GREEN, 1997).

Até 1915, a ressecção cirúrgica do rim afetado pelo TW era a única opção terapêutica e as taxas de sobrevida eram baixas. Neste ano, Friedlander introduziu a utilização da radioterapia no período pós-operatório com melhora da sobrevida (OTHERSEN et al., 1998). LADD em 1938 e LADD e WHITE em 1941, com o refinamento das técnicas cirúrgicas, relataram taxas de sobrevida de 20 %. Em 1954 foi verificada a sensibilidade do TW à Actinomicina-D e em 1956, FARBER et al., utilizando uma combinação de cirurgia, quimioterapia e radioterapia, relataram taxa de sobrevida de 81 % em 2 anos, iniciando assim a era moderna do tratamento do TW.

Em 1969 nos Estados Unidos, com o objetivo de obter números estatisticamente significantes de pacientes com TW, o Children's Cancer Study Group, o Leukemia Group B e o Southwest Oncology Group se uniram para formar o primeiro grupo cooperativo para o tratamento do TW, que foi chamado de National Wilms Tumor Study (NWTS). As crianças registradas no NWTS eram tratadas de acordo com protocolos estabelecidos por equipes multidisciplinares, sendo todos os casos analisados de forma uniforme do ponto de vista estatístico, radiológico, cirúrgico, histológico, terapêutico e evolutivo, gerando-se assim uma quantidade de informações que possibilitaram melhor conhecimento da doença e aumento importante na taxa de sobrevida

(OTHERSEN et al., 1998). Na Europa, em 1971, visando estudar a utilização de tratamentos pré-operatórios, teve início o primeiro protocolo de tratamento da SIOP (GRAF et al., 2000). Em 1976, um grupo de cirurgiões pediátricos de São Paulo, preocupados com o tratamento dos grandes tumores renais considerados irressecáveis, se reuniu sob a coordenação da Sociedade Brasileira de Cirurgia Pediátrica – Regional São Paulo (CIPESP) e elaborou um plano de tratamento com o objetivo de analisar o valor da QTPO no procedimento cirúrgico dos tumores de Wilms. O protocolo teve início em 1977 e foi realizado por 6 serviços de Cirurgia Pediátrica da cidade de São Paulo, constituindo-se no primeiro estudo cooperativo em tumor de Wilms no Brasil (BARATELLA, 1980). Em 1986 foi criado o Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW), com o objetivo de obter informações clínicas, cirúrgicas, anatomopatológicas e epidemiológicas do TW no Brasil, bem como avaliar se a administração fracionada ou em dose única de Actinomicina não afetaria negativamente a evolução dos pacientes (CAMARGO, 1987). Atualmente, o tratamento do TW nos Estados Unidos, é feito baseado nos protocolos do NWTS (já no quinto estudo, o NWTS 5) e na Europa, baseados nos protocolos da SIOP (já no sétimo estudo, o SIOP 2001) (VUJANIC et al., 2002).

Com os altos índices de sobrevida já alcançados no decorrer dos estudos anteriores, os dois grupos cooperativos atualmente centram esforços em identificar os grupos de alto risco que se beneficiariam de tratamentos mais agressivos, e em diminuir com segurança os tempos de tratamento e as drogas empregadas nas crianças dos grupos de baixo risco. A análise dos resultados poderá melhorar ainda mais as taxas de sobrevida nos grupos de alto risco e, nos de baixo risco, diminuir as seqüelas relacionadas ao tratamento, melhorar a qualidade de vida das crianças, e reduzir os custos da terapêutica (GRAF et al., 2000; NEVILLE e RITCHEY, 2000).

Embora os objetivos sejam comuns, ou sejam, melhorar a sobrevida e diminuir as complicações decorrentes do tratamento, o NWTS e a SIOP diferem quanto à abordagem e condutas terapêuticas no tratamento do TW. As duas principais diferenças referem-se ao tratamento pré-operatório da criança com TW e ao tempo de estadiamento da doença.

O NWTS baseado nos resultados dos quatro estudos já realizados recomenda a ressecção cirúrgica do tumor como a primeira medida terapêutica a ser adotada, exceto nos casos de tumores bilaterais, nos tumores com extensão para a veia cava inferior, chegando o

trombo tumoral até acima das veias hepáticas ou quando o tumor é considerado inoperável pelo cirurgião. Nestes casos a QTPO estaria indicada (BLUTE et al., 1987; RITCHEY et al., 1993b; RITCHEY et al., 1994; RITCHEY, 1996; FARHAT et al., 2000). Para confirmar se o tumor é inoperável ao diagnóstico, o NWTS recomenda que seja realizada exploração cirúrgica, quando também seria realizada biópsia do tumor e linfonodos, possibilitando estadiamento adequado da doença (NG et al., 1991; RITCHEY, 1999). Se a QTPO for indicada sem a realização da exploração cirúrgica, recomenda-se que seja feita biópsia por agulha para confirmação histológica e que estes pacientes sejam tratados como aqueles do estágio III, evitando-se assim a subclassificação e o tratamento inadequado do tumor (RITCHEY et al., 1994). Segundo o NWTS, a abordagem terapêutica iniciando-se pela realização da nefrectomia possibilita uma classificação mais adequada e avaliação histológica e molecular mais precisa do tumor, orientando assim, com segurança o tratamento subsequente (LEAPE et al., 1978; PETRUZZI e GREEN, 1997).

As técnicas cirúrgicas propostas são iguais tanto no NWTS quanto na SIOP, os quais recomendam a realização de laparotomia transversa ampla que permita a exploração do rim contralateral, do fígado e realização de ressecção de linfonodos próximos ao rim, pericavais, periaórticos e intercavo-aórticos para exame histopatológico. A exploração do rim contralateral deve ser realizada antes da nefrectomia, pois segundo RITCHEY et al. (1995) até 7,1 % de casos de tumores bilaterais não são diagnosticados aos exames de imagem. A ressecção do tumor deve ser cuidadosa, evitando-se a ruptura da cápsula com extravasamento de material tumoral para a cavidade, pois foi verificado que estes pacientes têm seis vezes mais chances de apresentarem recidivas locais (SHAMBERGER et al., 1999).

A SIOP sempre considerou o tratamento pré-operatório, com o objetivo de diminuir o tamanho do tumor e a classificação da doença, como abordagem segura que não compromete os índices de sobrevida e que diminui as taxas de morbi-mortalidade relacionadas ao tratamento (KRAKER et al., 1995; GRAF et al., 2000).

O tratamento pré-operatório, inicialmente realizado com o uso da radioterapia (RT) nos estudos SIOP 1 e 2, evoluiu para a utilização da QTPO nos estudos SIOP 5, 6, 9, 93-01 e no atual SIOP 2001 (GRAF et al., 2000; VUJANIC et al., 2002). O emprego da

QTPO facilitaria a ressecção dos tumores pela diminuição do seu tamanho, tornando-os mais firmes e fáceis de serem manipulados. Conseqüentemente, as complicações intra-operatórias como ruptura tumoral, sangramentos, lesões de órgãos vizinhos e de grandes vasos conforme já relatadas (RITCHEY et al., 1992a; RITCHEY et al., 1992b; RITCHEY et al., 2001), seriam minimizadas ou evitadas e, eventuais micrometástases não identificadas aos exames por imagens seriam tratadas precocemente. A resposta do tumor à QTPO, medida pela redução do volume tumoral e pelo grau de necrose visto na histologia, poderiam também servir como parâmetro prognóstico como já verificado em outros tumores (PICCI et al., 1993; WINKLER et al., 1993; KRAKER et al., 1995; GRAF et al., 2000; VUJANIC et al., 2002).

A SIOP, em seus cinco estudos anteriores, chegou às seguintes conclusões referentes aos tópicos relacionados abaixo.

A) Riscos da utilização da QTPO sem confirmação histológica prévia: O risco de tratar erroneamente crianças com tumores abdominais variou de 3,5 % no SIOP 6 a 5,5 % no SIOP 9, sendo que 1,5 e 1,6 % respectivamente, eram tumores benignos (TOURNADE et al., 1993; TOURNADE et al., 2001). A QTPO foi bem tolerada pelas crianças, sem causar toxicidade a longo prazo. A toxicidade aguda relacionada ao tratamento foi restrita a alterações moderadas e temporárias da função hepática em menos de 8 % dos pacientes e plaquetopenia em 4 % (GRAF et al., 2000).

B) Estadiamento, ruptura tumoral e radioterapia: a QTPO durante 4 semanas com Vincristina e Actinomicina D para TW localizado, induz a um estágio mais favorável, previne significativamente a ruptura tumoral durante a cirurgia e conseqüentemente, reduz a utilização de RT (GRAF et al., 2000).

Uma análise de 1076 pacientes tratados com o mesmo esquema de QTPO nos estudos SIOP 5, 6 e 9, mostrou que 55,5 % dos pacientes foram classificados como estágio I, 26,8 % como estágio II N0 e 17,7 % como estágio II N1 ou III, tendo ocorrido apenas 47 (4,3%) rupturas tumorais (GRAF et al., 2000). Devido a estágio mais favorável pós QTPO, menor número de rupturas tumorais e utilização de tratamentos pós-operatórios adaptados

aos grupos de risco estabelecidos, foi verificado que menos de 18 % das crianças com doença unilateral não metastática, foram irradiadas nos estudos da SIOP 5, 6 e 9 (JEREB et al., 1994). No SIOP 9, como provável consequência da redução do volume tumoral, foi verificado baixo índice de complicações pós operatórias (8 %), sendo a mais comumente encontrada a obstrução intestinal por bridas (3,7 % dos casos), número este, menor que o verificado no NWTS 3 que foi de 6,9 % (RITCHEY et al., 1993a) (GODZINSKI et al., 1998).

C) Análise histológica pós QTPO: A detecção de histologia desfavorável não foi comprometida após a utilização da QTPO (ALVAREZ-SILVAN et al., 1989; BRISIGOTTI et al., 1992; GRAF et al., 2000; ZUPPAN et al., 2000).

Outros dados verificados pelos estudos da SIOP foram a correlação prognóstica com o tipo de resposta do TW à QTPO e também, a mudança da subclassificação histológica após a terapia neo-adjuvante. Quando foram comparadas as histologias dos TW pós QTPO com aquelas de TW submetidos à ressecção primária sem QTPO, encontrou-se uma alteração da distribuição das proporções dos três tipos histológicos básicos verificando-se grau de necrose de aproximadamente 90 % nos tumores das crianças submetidas a QTPO (GRAF et al., 2000; ZUPPAN et al., 2000). Nos estudos SIOP 9 e SIOP 93-01, a porcentagem de tumores do tipo histológico blastematoso caiu de 34 % para 9,1 % após a QTPO (GRAF et al., 2000). Esta resposta à QTPO parece ter importância prognóstica, visto que os tumores blastematosos são mais resistentes à quimioterapia e têm pior prognóstico. Os tumores que responderam bem à QTPO, com achado de necrose tumoral total ou maior que 90 % na peça cirúrgica, apresentaram evolução mais favorável e sobrevida melhor. Sendo assim, os tumores blastematosos pós QTPO deveriam ser classificados como de alto risco e receberem tratamentos mais agressivos, enquanto que aqueles com alto índice de necrose tumoral seriam considerados de baixo risco e submetidos a tratamentos menos agressivos (BRISIGOTTI et al., 1992; BOCCON-GIBOD et al., 2000; GRAF, et al., 2000).

Em resumo, embora o NWTS e a SIOP apresentem taxas de sobrevida semelhantes nos pacientes com TW, a estratégia para realização do tratamento é diferente, sendo a utilização de quimioterapia pré-operatória ainda motivo de discussão. Frente a esta

controvérsia, foi avaliada uma série de crianças com TW tratadas no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini (CIB), em Campinas, SP, com o objetivo de verificar retrospectivamente o papel da QTPO em pacientes de uma única instituição brasileira.



2 - OBJETIVO

Avaliar retrospectivamente o papel da quimioterapia pré-operatória em crianças com diagnóstico de tumor de Wilms submetidas a tratamento no Centro Infantil de Investigações Hematológicas Dr. Domingos A. Boldrini (CIB), em relação aos seguintes aspectos:

- 1- Redução do volume tumoral.
- 2- Prevenção de rupturas tumorais intra-operatórias.
- 3- Prevenção de complicações pós-operatórias.
- 4- Ocorrência de recidivas.
- 5- Utilização da radioterapia pós-operatória.
- 6- Impacto na taxa de sobrevidas global e livre de doença das crianças com estádios III e IV.



3 - CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizada análise retrospectiva dos prontuários de crianças com diagnóstico de tumores renais que foram tratadas no CIB em Campinas, SP. Foram selecionadas para este estudo apenas crianças que tivessem diagnóstico de tumor de Wilms, excluindo-se aquelas com diagnóstico de tumor de células claras, tumor rabdóide ou crianças que tiveram o diagnóstico inicial de TW mudado após a instituição da QTPO. Foram também consideradas para análise, crianças que tiveram algum tratamento inicial fora da instituição, mas que foram encaminhadas para tratamento adicional e acompanhamento no CIB.

3.1 - CASUÍSTICA

No período de 02/02/1990 a 01/02/2000, 98 crianças foram tratadas com diagnóstico de tumores renais no Centro Infantil Boldrini. Três pacientes apresentaram diagnóstico de tumor de células claras renais, um de tumor rabdóide e três (3 %) tiveram seu diagnóstico alterado após aumento dos tumores em vigência da QTPO (dois com neuroblastoma e um com rhabdomyosarcoma retroperitoneal e invasão renal). Foram selecionados 91 crianças com diagnóstico de tumor de Wilms que constituíram a base deste estudo. A idade ao diagnóstico variou de 6 dias a 144 meses e 21 dias (mediana de $35 \pm 3,43$ meses). A idade média foi de $42,05 \pm 32,79$ meses para toda a série estudada. Cinquenta e seis crianças eram do sexo feminino e 35 do sexo masculino (1,6:1,0). Oitenta e duas crianças eram brancas (90,1%) e 9 eram negras (9,9%) (9,1:1,0).

Na história clínica, foi referido pelos pais que 71 crianças (78%) apresentavam massa abdominal sendo que 17 (18,7%) apresentavam dor abdominal associada e 54 (59,3%) eram assintomáticas. Foram relatados também hematúria em 18 pacientes (19,8%), emagrecimento em 6 (6,6%) e hipertensão arterial em 4 (4,4%). Cinco crianças (5,5%), apresentavam anomalias associadas ao TW: duas com hemihipertrofia, uma com Síndrome de Denys-Drash, uma com rim multicístico e uma com atrofia renal + genitália ambígua (hipospádia proximal e criptorquidia). O quadro clínico está resumido na tabela 1, ressaltando-se que 13 pacientes (14,3%) apresentavam apenas dor abdominal e 7 (7,7%), somente hematúria como sinal inicial.

Tabela 1 - Quadro clínico verificado em crianças com diagnóstico de tumor de Wilms.

n = 91

Sinais e sintomas	f	%
Massa abdominal assintomática	54	59,3
Massa + dor abdominal	17	18,7
Dor abdominal	30	32,9
Somente dor abdominal	13	14,3
Hematúria	18	19,8
Hematúria isolada	7	7,7
Emagrecimento	6	6,6
Hipertensão	4	4,4
Hemihipertrofia	2	2,2
Síndrome Denys-Drash	1	1,1
Genitália ambígua + atrofia renal	1	1,1

O estadiamento dos pacientes da série estudada pode ser vista na tabela 2.

Tabela 2 - Estadiamento segundo o NWTS, estabelecido para crianças com tumor de Wilms.

n = 91

Classificação tumoral	f	%
I	21	23,1
II	9	9,9
III	37	40,7
IV	15	16,5
V	9	9,9

Dentre os 91 pacientes, treze foram inicialmente tratados fora do CIB e foram submetidos à análise em grupo e separados daqueles tratados exclusivamente na instituição.

3.2 - MÉTODOS

A classificação dos pacientes quanto aos estádios evolutivos da doença foi estabelecida de acordo com aquela proposta pelo NWTS (NEVILLE e RITCHEY, 2000) conforme visto no ANEXO 1 (pág. 76). Pacientes que receberam QTPO (exceto aqueles classificados como estágio IV), foram classificados sempre como estágio III.

Foram revisados os relatórios de cirurgia para verificar a ocorrência de rupturas tumorais e outras complicações intra-operatórias, bem como a adequada avaliação ganglionar do abdome. Os exames de imagem foram reavaliados por radiologista para verificação dos tamanhos e volumes tumorais e também para a presença de metástases pulmonares ou hepáticas. Os laudos dos exames anátomo-patológicos foram revistos para a classificação do tipo histológico (favorável ou desfavorável) e para verificação de invasão ganglionar, porém não foi feita revisão das lâminas dos pacientes estudados.

A histologia do tumor foi classificada como favorável quando apresentasse os três tipos histológicos (blastematoso, epitelial e estromal) em qualquer proporção dos seus componentes e ausência de anaplasia. Histologia desfavorável foi definida quando houvesse a presença de anaplasia (focal ou difusa) no material examinado.

Foram consideradas como tendo redução tumoral significativa após a QTPO, as crianças nas quais os tumores apresentaram redução de 50% ou mais do seu volume inicial medido ao US realizado no momento do diagnóstico. O volume do tumor foi calculado pela multiplicação de suas três medidas verificadas aos exames de US iniciais e pré-operatórios. O Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) do National Cancer Institute (NCI) (ANEXO 4, pág. 79) não foi utilizado neste estudo. Optou-se por avaliar o volume tumoral e não apenas a redução de no mínimo 30% do maior diâmetro tumoral medido ao diagnóstico para considerar a resposta como satisfatória.

A ruptura tumoral foi caracterizada como a ocorrência de rompimento do tumor com extravasamento de material tumoral para a cavidade abdominal antes ou durante a cirurgia. A realização de biópsia em cunha do tumor ou a abertura da veia para manipulação e ressecção de trombo intraluminal, também foram consideradas como ruptura do tumor.

De acordo com os protocolos utilizados (GCBTTW e NWTs), as indicações para o uso da QTPO foram: a) tumor irresssecável ao diagnóstico, b) tumores bilaterais e c) presença de trombo em veia cava inferior estendendo-se até a altura das veias hepáticas. Os tumores foram considerados inoperáveis ao diagnóstico após avaliação conjunta entre o oncologista pediátrico, o cirurgião pediátrico e o radiologista, baseando-se no tamanho do tumor acima de 10 cm de diâmetro e na presença de grandes áreas sugestivas de necrose intra tumoral o que facilitaria a ruptura intra-operatória.

Os protocolos de tratamento utilizados foram os do GCBTTW (70 casos) e do NWTs (21 casos). O protocolo brasileiro preconizava a realização da QTPO durante 8 semanas, utilizando-se 2 drogas (Actinomicina D 60 mcg/Kg em dose única e Vincristina 1,5mg/m²/dose). Após este período, o paciente era reavaliado. Caso o tumor fosse considerado ressecável, realizava-se a cirurgia, seguindo-se a QT para estágio III, porém a RT era indicada apenas quando verificada a presença de linfonodos comprometidos, ou quando ocorresse manipulação de trombo intravenoso, ruptura do tumor ou ainda presença de restos macroscópicos. Caso o tumor continuasse irresssecável, realizava-se a biópsia (caso não houvesse sido feita antes) e associava-se uma terceira droga (Doxorrubicina 45 mg/m² em dose única) por mais quatro semanas. Após nova avaliação, se o tumor fosse operável, realizava-se a cirurgia. Caso não houvesse resposta satisfatória, indicava-se a RT e este paciente era colocado fora do protocolo sendo realizado novo esquema terapêutico (ANEXO 5, pág. 80).

O protocolo do NWTs preconizava a QTPO com a utilização de três drogas (Vincristina 0,05 mg/Kg/dose, Actinomicina D 0,045 mg/Kg/dose e Doxorubicina 1,5 mg/Kg/dose). A reavaliação radiológica era realizada através do US e TC na semana 5 do tratamento. Se ocorresse a diminuição satisfatória do volume tumoral, a cirurgia era realizada e seguia-se o esquema terapêutico preconizado para estágio III, sempre com a

utilização de radioterapia. Nos pacientes que não apresentassem resposta satisfatória era utilizada a radioterapia pré-operatória. Após a utilização da RT pré-operatória, tornando-se o tumor ressecável, a criança seria submetida à cirurgia seguida de tratamento para estágio III. Caso o tumor não fosse considerado operável, este paciente era retirado do protocolo instituindo-se novos esquemas terapêuticos (ANEXO 6, pág. 81).

Para avaliação da toxicidade da QTPO, foram utilizados os critérios de toxicidade do NCI (ANEXO 7, pág. 82), verificando-se principalmente as toxicidades hematológicas, neurológicas, cardíacas e hepáticas. Foram analisados os dados de exames laboratoriais (hemograma, fibrinogênio e provas de coagulação, enzimas hepáticas, fosfatase alcalina e bilirrubinas) e também a evolução clínica dos pacientes. Somente foram analisados os dados obtidos durante a fase de tratamento pré-operatório nos pacientes que receberam a QTPO. As toxicidades das três drogas mais utilizadas na QTPO estão resumidas no ANEXO 8, pág. 84.

O tratamento radioterápico foi indicado de acordo com os protocolos utilizados. Nas crianças tratadas de acordo com o GCBTTW, a RT foi usada nos estádios III e IV. Quando foi utilizada a QTPO, as crianças foram classificadas como estágio III, entretanto a RT foi indicada apenas nos pacientes que apresentaram ruptura tumoral, presença de linfonodos acometidos pela doença ou restos tumorais macroscópicos. Nas crianças tratadas de acordo com o NWTS também foi indicado a RT nos estádios III e IV, porém aquelas tratadas com QTPO sempre receberam o tratamento radioterápico.

Para validação da análise conjunta dos casos tratados de acordo com o GCBTTW e NWTS, as duas populações foram comparadas em relação às variáveis estágio, idade, uso de QTPO e radioterapia, ocorrência de recidiva e ruptura tumoral. A análise estatística dos dados não revelou diferença significativa entre os dois grupos, podendo os mesmos ser agrupados e analisados como um todo (Apêndice 1, pág. 86).

Como a presença de histologia desfavorável é variável independente relacionada a pior prognóstico, para avaliação da utilização da RT nas crianças que receberam ou não QTPO, foram analisados apenas os casos classificados como estádios III com histologia favorável. Foi analisada também a ocorrência de recidivas no grupo com estágio III e histologia favorável que recebeu QTPO e que foi submetido ou não à RT.

Para análise do impacto da QTPO na taxa de sobrevida, foram construídas curvas de Kaplan-Meier para avaliação das sobrevidas global e livre de doença, comparando-se dois grupos: crianças classificadas como estádios I e II e crianças dos estádios III e IV, que receberam ou não QTPO.

Considerou-se sobrevida global como o tempo decorrido desde a entrada do paciente no estudo (data do diagnóstico) até a data do óbito, perda de seguimento ou última consulta. Sobrevida livre de doença foi considerada como sendo o tempo decorrido entre o diagnóstico e a data do último seguimento sem aparecimento de doença ou até a data da primeira recidiva.

Foi realizada análise da ocorrência de ruptura tumoral em relação à utilização de QTPO para toda a casuística e também para os pacientes com estádios III e IV que foram operados fora do CIB e para os tratados na instituição desde o diagnóstico. Os exames de imagem dos pacientes com estádios III e IV operados em outros serviços foram revistos e todos foram considerados inoperáveis pelos critérios expostos anteriormente.

Para avaliação do papel da QTPO apenas nos pacientes tratados completamente no CIB (excluindo-se neste caso, os treze pacientes operados fora), foram analisadas as curvas de sobrevida global das crianças com estágio III (com e sem QTPO), comparando-as com as curvas de sobrevida das crianças com estádios I e II.

3.3 - ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram tabulados e submetidos a testes estatísticos utilizando-se o programa SPSS versão 8.0.

Para verificar a existência ou não de associação entre as variáveis categóricas, foi utilizado o teste do Qui-quadrado. Quando, no emprego do teste de Qui-quadrado, os valores esperados eram menores que 5, utilizou-se o teste exato de Fisher.

Para a análise das curvas de sobrevida de Kaplan-Meier, foram utilizados os testes de Breslow e log rank.

O nível de significância estatística adotado foi de $\alpha = 0,05$, sendo considerada significativa as associações cujos valores foram $p < 0,05$ (CONOVER, 1971).

As curvas de sobrevidas (global e livre de doença) foram analisadas no período de 5 anos (60 meses) após o diagnóstico.



4 - RESULTADOS

Na presente série, do total de 91 pacientes com TW, 43 (47,2%) foram submetidos a QTPO, dos quais, 34 (79,1 %), apresentaram redução de mais de 50% do volume tumoral. A QTPO foi utilizada em três situações: a) tumor irressecável ao diagnóstico (33 casos), b) tumores bilaterais (8 casos) e c) presença de trombo em veia cava inferior estendendo-se até a altura das veias hepáticas (2 casos).

Todos os 91 pacientes foram submetidos a tratamento cirúrgico e 16 (17,6%) apresentaram algum tipo de complicação intra-operatória. A complicação mais comum foi a ocorrência de ruptura tumoral em 13 casos (14,3%), sendo associada à lesão de aorta abdominal em um caso e abertura do diafragma em outro. Outras complicações encontradas foram a secção do ducto torácico em um caso e lesão de cólon esquerdo em outro. Outra criança, que apresentava trombo intra-caval abaixo das veias hepáticas, foi submetida à cirurgia sem QTPO, apresentou liberação do trombo seguido de embolia pulmonar e conseqüente óbito. As complicações intra-operatórias e a utilização da QTPO nas 16 crianças estão resumidas e apresentadas no Apêndice 2 (pág. 87).

Quando analisado o número de complicações intra-operatórias e o uso de QTPO (tabela 3), foi visto que ocorreram menos complicações nos pacientes que foram submetidos ao tratamento neoadjuvante ($p = 0,0495$).

Tabela 3 - Ocorrência de complicações intra-operatórias em crianças com tumor de Wilms e sua relação com a utilização da QTPO.

Utilização da QTPO	Complicações intraoperatórias			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com QTPO	4	4,4	39	42,9
Sem QTPO	12	13,2	36	39,5
TOTAL	16	17,6	75	82,4
Teste de Qui-quadrado: $p = 0,0495$				

Analisando-se apenas a ocorrência de ruptura tumoral intra-operatória em crianças que receberam ou não QTPO (tabela 4), foi verificada uma associação estatisticamente significativa entre o uso da QTPO e menor incidência de ruptura ($p = 0,013$). Salienta-se o fato de que 13 crianças não foram operadas no CIB, sendo que 11 delas não receberam QTPO (84,6%) e 7 apresentaram ruptura tumoral (63,6 %). Uma destas crianças foi operada através de uma lombotomia com conseqüente ruptura tumoral. Quando analisadas todas as crianças tratadas exclusivamente no CIB ($n=78$), não foram encontradas diferenças significativas no número de rupturas entre aquelas que receberam ou não a QTPO (tabela 5). No grupo que recebeu a QTPO, as 2 rupturas verificadas foram devido à manipulação de trombo intravenoso e não devido a ruptura do tumor. A análise em separado dos pacientes estádios III e IV operados em outros serviços e os operados no CIB em relação ao emprego da QTPO e ruptura tumoral, mostrou que nos pacientes que foram operados fora sem QTPO, ocorreu maior número de rupturas e que os pacientes tratados exclusivamente no CIB e que receberam QTPO apresentaram menos rupturas (tabela 6)

Tabela 4 - Ocorrência de ruptura tumoral intra-operatória em crianças com tumor de Wilms, com relação à utilização de QTPO.

$n = 91$				
Utilização de QTPO	Ruptura tumoral			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com QTPO	2	2,2	41	45,0
Sem QTPO	11	12,1	37	40,7
TOTAL	13	14,3	78	85,7
Teste de Qui-quadrado: $p = 0,013$				

Tabela 5 - Ocorrência de ruptura tumoral em crianças com tumor de Wilms, tratadas exclusivamente no CIB em relação à utilização de QTPO.

n = 78

Utilização de QTPO	Ruptura tumoral			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com QTPO	2	2,5	39	50,0
Sem QTPO	4	5,1	33	42,4
TOTAL	6	7,6	72	92,4

Teste de Qui-quadrado: $p = 0,326$

Tabela 6 - Ocorrência de ruptura tumoral intra-operatória em crianças com tumor de Wilms estádios III e IV, com relação à utilização de QTPO e que foram operadas fora ou no CIB.

n = 52

Utilização de QTPO	Ruptura tumoral			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Boldrini ($p=0,002$)				
Com QTPO	2	6,0	31	94,0
Sem QTPO	4	50,0	4	50,0
Operados fora ($p=0,039$)				
Com QTPO	-	-	2	100,0
Sem QTPO	7	77,7	2	22,3

As complicações pós-operatórias ocorreram em 8 pacientes (8,8 %), sendo a mais comum a obstrução intestinal por bridas que ocorreu em 5 casos (5,5 %). A utilização de radioterapia ou ocorrência de ruptura tumoral não apresentou influência significativa sobre o aparecimento de obstrução intestinal por bridas (Apêndice 3, pág. 88 e apêndice 4, pág. 89). Uma criança apresentou insuficiência renal um mês após realização de ressecção de tumor em rim único, evoluindo para óbito cinco meses após. Um paciente evoluiu com hipertensão arterial e outro apresentou fistula digestiva baixa após fechamento da lesão do cólon. O uso da QTPO não influenciou na ocorrência de complicações pós-operatórias (tabela 7) ($p = 0,7304$).

Tabela 7 - Ocorrência de complicações pós-operatórias em crianças tumor de Wilms, e sua relação com a utilização da QTPO.

n = 91

Utilização da QTPO	Complicações pós-operatórias			
	Sim		Não	
	f	%	f	%
Com QTPO	5	5,5	38	41,8
Sem QTPO	3	3,3	45	49,4
TOTAL	8	8,8	83	91,2

Teste exato de Fisher: $p = 0,7304$

A histologia do tumor foi favorável em 83 crianças (91,2%) e desfavorável em 8 (8,8%).

Ocorreram 15 recidivas (16,5 %) na série estudada, sendo 12 (23,1%) entre as crianças dos estádios III e IV (12/52) e 3 recidivas nos pacientes do estágio II (3/9, 33%). Cinco recidivas (33%) foram somente locais (loja renal), três acometeram loja renal e pulmões (20%), seis acometeram somente os pulmões (40%) e uma (6,6%) o rim contralateral. O uso da QTPO não protegeu os pacientes de apresentarem recidiva ($p = 0,538$). O número de recidivas e sua relação com a utilização da QTPO pode ser visto

na tabela 8. A ruptura tumoral, quando analisados todos os casos (tabela 9), influenciou na ocorrência de recidiva e também na sua localização preferentemente abdominal ($p = 0,0174$). Quando analisada estatisticamente, verificou-se que a recidiva comprometeu a sobrevida global em 5 anos ($p = 0,0001$) (Figura 1).

Tabela 8 - Ocorrência de recidiva tumoral em crianças com tumor de Wilms, e sua relação com a utilização da QTPO.

n = 91

Utilização da QTPO	Recidiva tumoral			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com QTPO	6	6,6	37	40,6
Sem QTPO	9	9,9	39	42,9
TOTAL	15	16,5	48	83,5

Teste do Qui-quadrado: $p = 0,538$

Tabela 9 - Ocorrência e local de aparecimento de recidiva e sua relação com a presença ou não de ruptura tumoral, em crianças com tumor de Wilms.

n = 91

Ruptura tumoral	Ocorrência e local da recidiva					
	Abdominal		Extra-abdominal		Sem recidiva	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com ruptura	4	4,4	1	1,1	8	8,8
Sem ruptura	4	4,4	6	6,6	68	74,7
TOTAL	8	8,8	7	7,7	76	83,5

Teste exato de Fisher: $p = 0,0174$

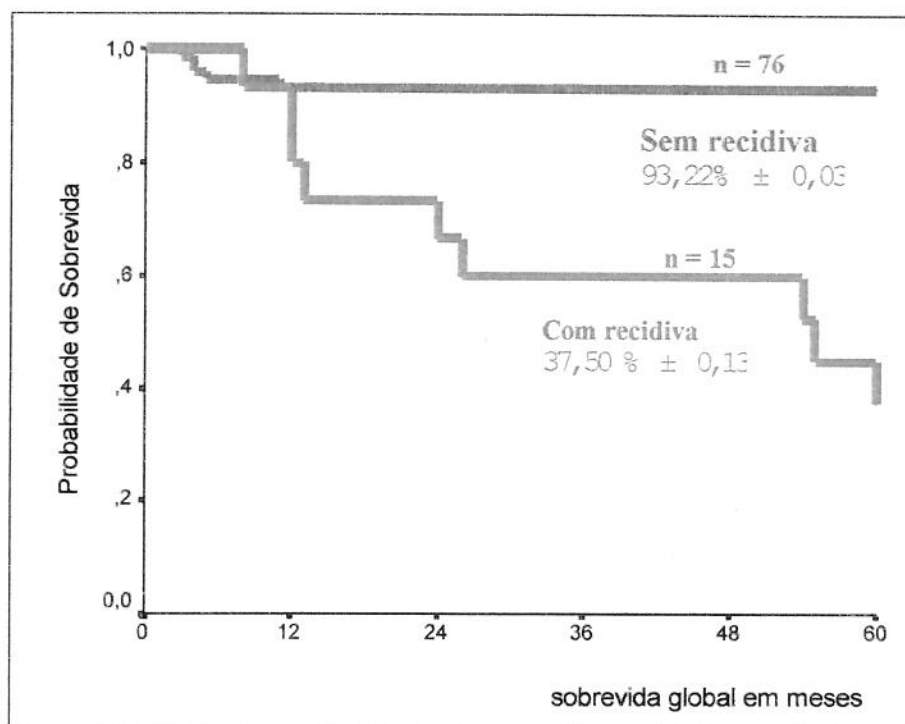


Figura 1 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms, de acordo com a ocorrência de recidiva tumoral (Breslow, $p = 0,0001$)

Trinta e nove crianças (42,8 %) receberam RT pós-operatória. As indicações foram devido a estágio III (apresentaram ruptura tumoral ou linfonodos positivos) em 24 pacientes (61,5%), estágio IV (13 pacientes, 33%), estágio V com metástases (1 caso, 2,5%) e histologia desfavorável (1 caso classificado como estágio II). Todos pacientes com histologia desfavorável (8 casos) receberam RT. Dois pacientes com estágio IV não chegaram a receber RT devido evoluírem para óbito antes da instituição da terapia adequada. Quando analisados somente os casos de estágio III com histologia favorável (tabela 10), foi verificado que apenas 11 crianças (45,8%) receberam RT entre 24 que receberam a QTPO, sendo este número estatisticamente menor do que aqueles que não a receberam ($p = 0,012$). Quando analisadas somente as crianças estágio III, histologia favorável e que receberam QTPO não foi verificada influência na sobrevida em 5 anos (figura 2) e nem foi verificada diferença no número de recidivas entre as crianças que receberam ou não a RT (tabela 11) ($p = 0,475$),

Tabela 10 - Utilização da radioterapia em crianças com tumor de Wilms estágio III e histologia favorável e que receberam ou não QTPO

n = 35

Utilização da QTPO	Radioterapia			
	Sim		Não	
	f	%	f	%
Com QTPO	11	45,8	13	54,2
Sem QTPO	10	90,9	1	9,1

Teste Qui quadrado: p = 0,012

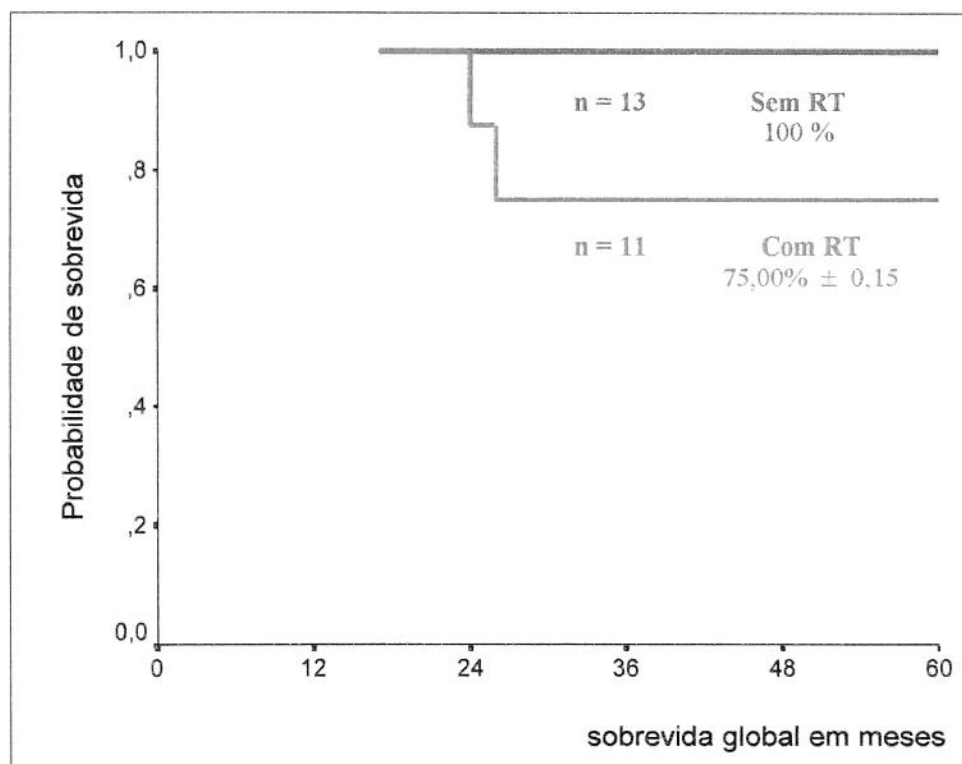


Figura 2 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms Estádio III, histologia favorável que receberam QTPO e que utilizaram ou não a RT pós-operatória. (Breslow, p = 0,736)

Tabela 11 - Ocorrência de recidiva em relação à utilização da radioterapia em crianças com tumor de Wilms estágio III, histologia favorável e que receberam QTPO.

n = 24

Ocorrência de recidiva	Radioterapia			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com recidiva	3	12,5	2	8,4
Sem recidiva	8	33,3	11	45,8
TOTAL	11	45,8	13	54,2

Teste Qui quadrado: $p = 0,475$

Dos 43 pacientes que receberam QTPO, três (7,0 %) apresentaram complicações relacionadas ao tratamento, sendo que 2 estavam recebendo 3 drogas (Actinomicina-D, Vincristina e Doxorrubicina) e um, 2 drogas (Actinomicina-D e Vincristina). As complicações foram: neutropenia grau 1 em duas crianças e neutropenia grau 1 + aumento discreto da creatinina plasmática (toxicidade renal grau 1) em uma. Nos pacientes que receberam QTPO com apenas duas drogas, foi verificada uma diminuição de 10 a 20 % no hematócrito e no nível de hemoglobina durante o tratamento (toxicidade hematológica grau 0). Não ocorreram plaquetopenia, neurotoxicidade ou alterações hepáticas detectáveis durante o tratamento neoadjuvante (toxicidade grau 0).

A mediana do tempo de seguimento foi de 57 meses (100 dias a 199 meses). Quanto à situação dos pacientes por ocasião do estudo, houve perda de seguimento em 6 pacientes (6,6%), 67 crianças estavam vivas e sem evidência de doença (73,6%), 14 (15,4%) morreram por progressão da doença, uma morreu por septicemia durante o tratamento e outras 3 morreram por outras causas: uma com pneumonia e septicemia 2 meses após término do tratamento e 2 devido a insuficiência renal (1 com Síndrome de Denys-Drash durante o tratamento e 1 com TW em rim único, 1 ano após a ressecção completa do tumor)

A sobrevida global em 5 anos foi de $81,6 \% \pm 0,04$ (Figura 3).

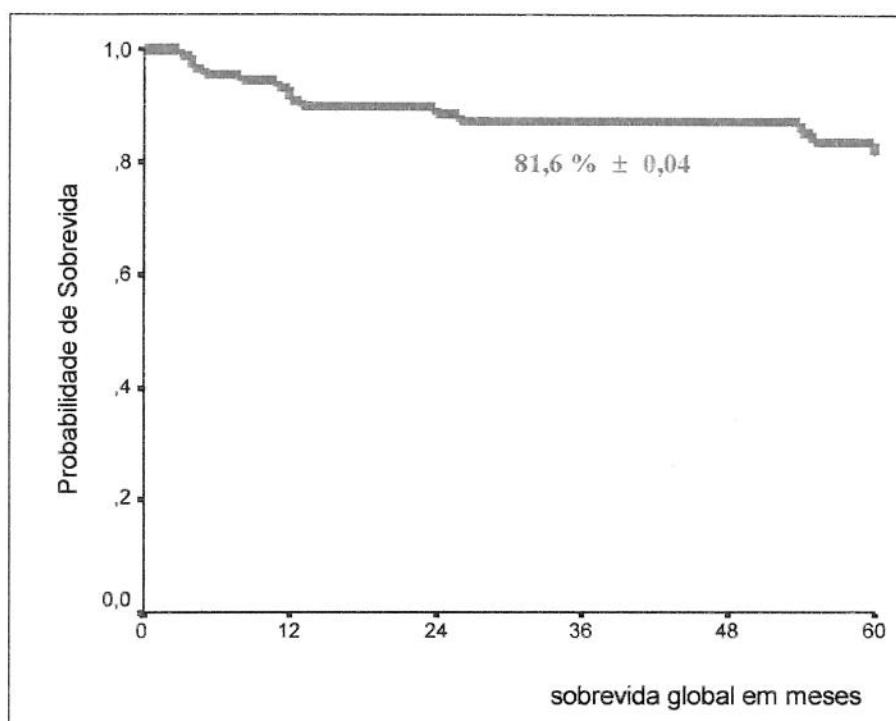


Figura 3 - Sobrevida global de 91 pacientes com TW

A análise do impacto do uso da QTPO na sobrevida global (Figura 4), revelou que não houve diferença significativa entre os pacientes com estádios III e IV que receberam ou não o tratamento pré-operatório ($p = 0,2254$). Quando comparados os pacientes com estádios I e II aos pacientes com estádios III e IV que receberam ou não a QTPO, verificou-se que os pacientes com estádios mais avançados que receberam a QTPO, não apresentaram diferenças estatisticamente significantes das taxas de sobrevida em relação aos estádios I e II ($p = 0,0510$), porém, pacientes com estádios III e IV, que não receberam QTPO, apresentaram uma taxa de sobrevida significativamente menor em relação aos pacientes com estádios I e II ($p = 0,0041$).

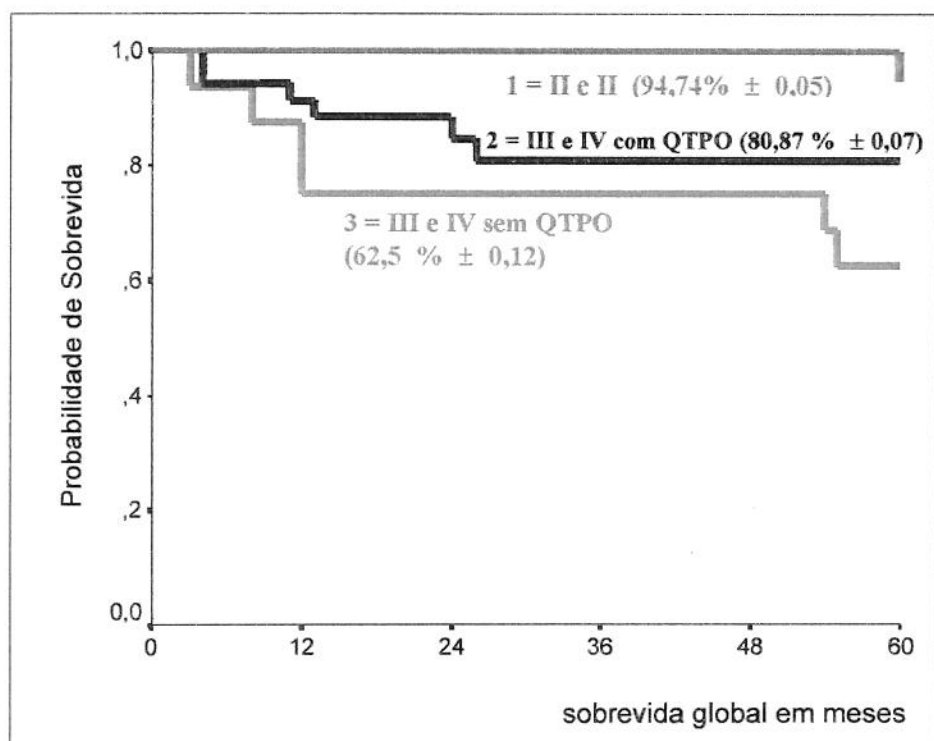


Figura 4 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms, Estádios I e II e estádios III e IV que receberam ou não QTPO.

Log Rank

	1	2
2	3,81 (0,0510)	
3	8,24 (0,0041)	1,47 (0,2254)

Quando analisada a sobrevida livre de doença em 5 anos, foi visto que ela foi de $74,28 \% \pm 0,05$ (Figura 5).

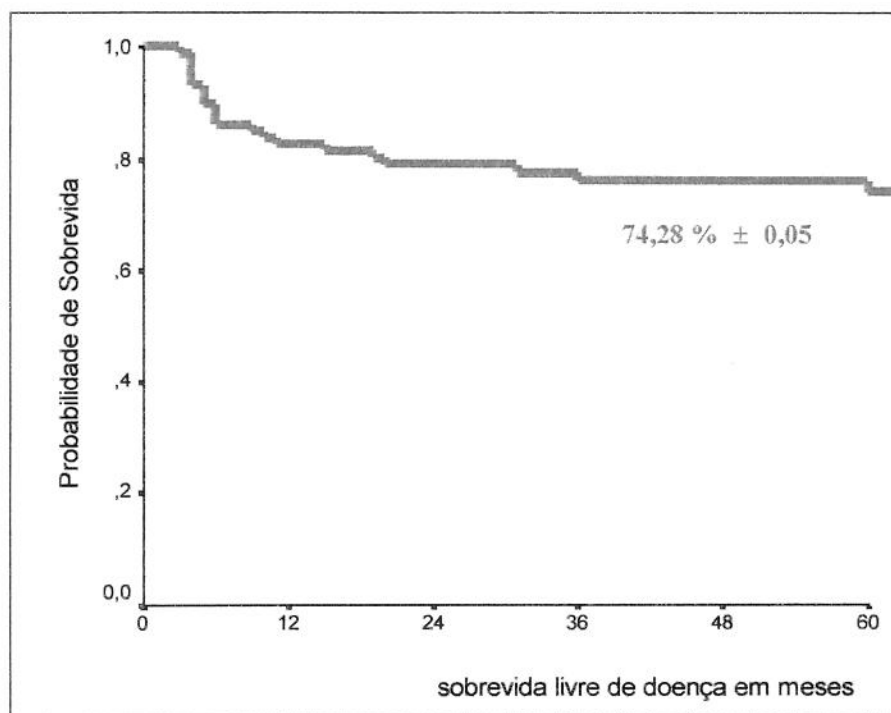


Figura 5 - Sobrevida livre de doença em 91 pacientes com TW.

Ao analisarmos a sobrevida livre de doença nas crianças dos estádios III e IV que receberam ou não QTPO (Figura 6), não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p = 0,4197$). Entretanto quando comparadas, as curvas de sobrevida livre de doença das crianças dos estádios III e IV que receberam ou não QTPO às crianças dos estádios I e II, os dois grupos (com ou sem QTPO) apresentaram menor probabilidade de sobrevida livre de doença ($p = 0,0408$ e $p = 0,0038$ respectivamente).

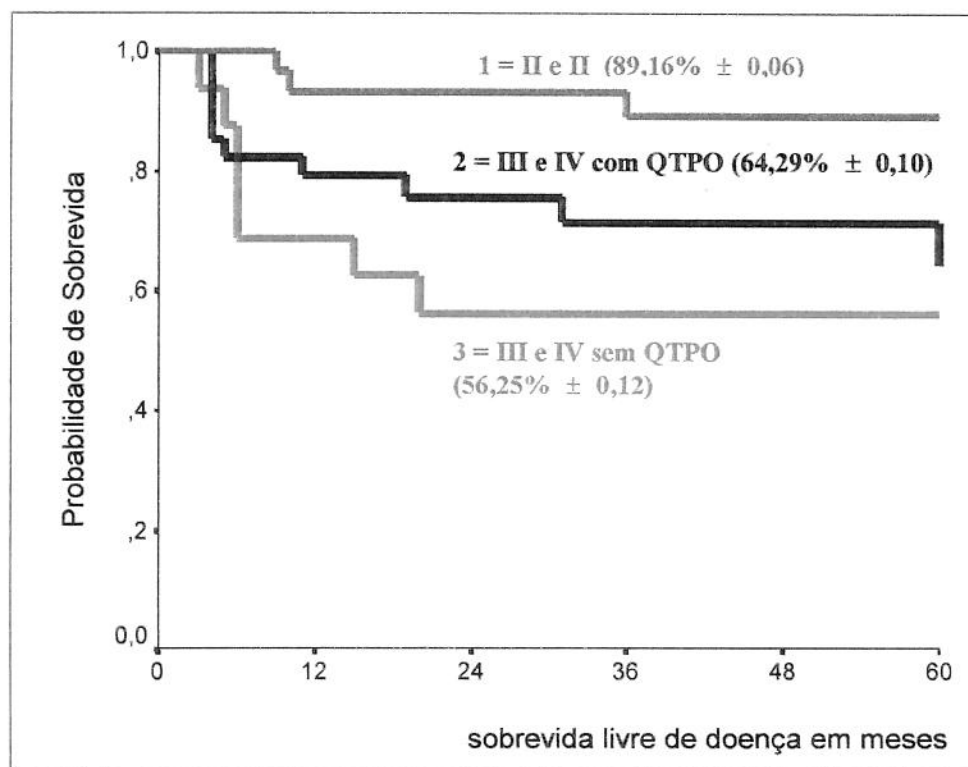


Figura 6 - Curvas de sobrevida livre de doença em crianças com tumor de Wilms, estádios I e II e estádios III e IV que receberam ou não QTPO.

Breslow

	1	2
2	4,18 (0,0408)	
3	8,37 (0,0038)	0,65 (0,4197)

Quando analisados somente os casos exclusivamente tratados no CIB, verificou-se que as crianças com estágio III que receberam a QTPO não apresentaram diferença estatisticamente significativa das probabilidades de sobrevida em relação àquelas crianças classificadas como estádios I e II ($p=0,2347$). Por outro lado, aquelas que não receberam a QTPO, tiveram uma menor taxa de sobrevida ($p=0,0089$). Os dados descritos podem ser visualizados na figura 7.

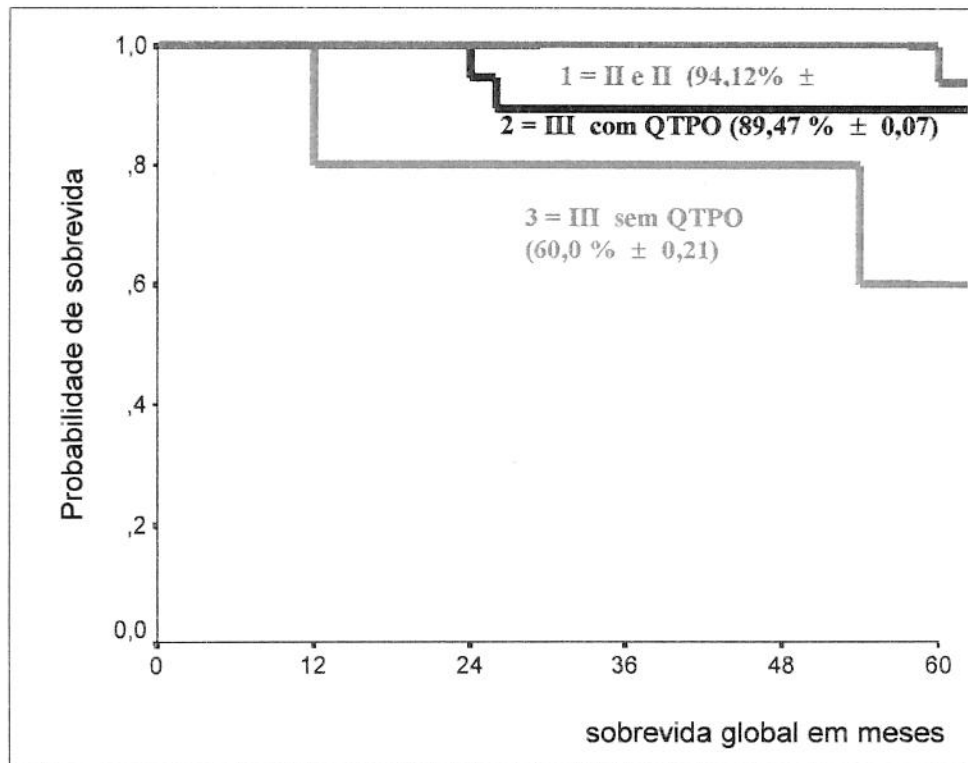


Figura 7 - Curvas de sobrevida global em crianças com tumor de Wilms, estádios I e II e estádios III que receberam ou não QTPO.

Breslow

	1	2
2	1,41	
	(0,2347)	
3	6,84	2,07
	(0,0089)	(0,1503)



5 - DISCUSSÃO

Até início dos anos 60 a nefrectomia sempre foi o primeiro procedimento terapêutico no tratamento dos tumores de Wilms, sendo muitas vezes realizado em caráter de urgência após a chegada e diagnóstico da criança. Devido porém aos relatos de reduções de volume tumoral com o emprego de radioterapia e quimioterapia como abordagem inicial de tumores inoperáveis (SULLIVAN et al., 1967; WAGGET e KOOP, 1970), em 1971 a SIOP iniciou um protocolo que procurava avaliar o papel do tratamento pré-operatório em todas as crianças com TW (GREENBERG et al., 1991).

Após a criação do GCBTTW em 1986, uma centralização de dados e análises mais detalhadas de crianças portadoras de tumor de Wilms passaram a ser feitas no Brasil, porém análises de casuísticas em instituições únicas em nosso país ainda não foram relatadas.

Nesta série de 91 crianças com TW, tratadas em uma única instituição brasileira, por um período de 10 anos, foi notada uma incidência maior no sexo feminino (1,6 : 1,0) e também entre crianças da raça branca (9,1:1,0). A idade média ao diagnóstico foi semelhante àquela encontrada na literatura (BRESLOW et al., 1988) para as meninas com tumores uni ou bilaterais e aproximadamente 10 meses menor em relação aos meninos. Como relatado por BRESLOW et al. (1988), verificou-se que 5,5 % dos casos apresentavam algum tipo de anomalia associada ao TW. Os dados encontrados são semelhantes aos verificados por CAMARGO, 1996 em análise dos dados do GCBTTW, embora a incidência alta na raça branca foi maior na série do CIB. Em relação ao quadro clínico observado, 71 crianças (78 %) apresentavam massa abdominal (associada à dor em 17 delas) estando também presentes hematúria, emagrecimento e hipertensão, dados estes em concordância com a literatura (CAMARGO, 1987; GREEN et al., 1997; OTHERSEN et al., 1998).

Quarenta e três crianças (47,2%) foram submetidas a QTPO, sendo verificada a redução de 50% ou mais do volume tumoral inicial em 34 delas (79,1%), dados também encontrados por outros autores que relataram reduções satisfatórias entre 60 e 90% dos casos (BRACKEN et al., 1982; GREENBERG et al., 1991; RITCHEY et al., 1994).

Segundo alguns autores, a QTPO tem o potencial de diminuir a ocorrência de complicações intra-operatórias e a ruptura tumoral, possibilitando que as crianças submetidas a esta terapêutica, muitas vezes não necessitem de tratamentos agressivos e prolongados, com as suas conseqüentes seqüelas e efeitos tardios sem, contudo afetar os altos índices de sobrevida já alcançados (GRAF et al., 2000; NEVILLE e RITCHEY, 2000). Foi verificado na série estudada, menor número de complicações e rupturas tumorais intra-operatórias nas crianças que receberam QTPO, dados já relatados pelos trabalhos da SIOP e NWTS, GCBTTW e em séries isoladas (BRACKEN et al., 1982; GREENBERG et al., 1991; CAMARGO, 1997; CAPRA et al., 1999; RITCHEY, 1999; GRAF et al., 2000). A ocorrência de complicações decorrentes da cirurgia do TW já foi relatada por vários autores. RITCHEY et al., 1992a, analisando os dados de 1910 crianças tratadas no NWTS 3, encontrou 495 complicações cirúrgicas em 379 pacientes (19,8%). Excetuando-se os casos que apresentaram complicações pós-operatórias (10,5%), foi verificado um índice de 9,3% de complicações intra-operatórias, dentre as quais, hemorragias importantes, lesões vasculares da aorta e seus ramos, extensas lacerações da veia cava inferior, da veia renal contralateral, injúrias a outros órgãos (fígado e intestinos) e um óbito intra-operatório. Os autores não analisaram os casos de ruptura tumoral neste trabalho, porém sugerem que “algum tipo de tratamento pré-operatório” pudesse melhorar e minimizar as complicações decorrentes de cirurgias realizadas para ressecção de grandes tumores ou que apresentem invasão de veia cava inferior. RITCHEY et al., (2001) analisando dados do NWTS 4, encontraram 12,7% de complicações entre os pacientes submetidos a nefrectomia primária sendo que no NWTS 3 a taxa de complicação foi de 19,8%. Os autores salientaram que a incidência de complicações encontradas, embora menores, ainda eram altas e que os fatores implicados nesta ocorrência estavam relacionados à invasão da veia cava inferior / átrio, à nefrectomia realizada através de lombotomia ou incisão paramediana, ao diâmetro do tumor maior do que 10 cm e cirurgia realizada por cirurgião geral. Na presente casuística, dentre 41 pacientes com estádios III e IV tratados exclusivamente no CIB, 8 não receberam QTPO e foram operados tendo ocorrido ruptura tumoral em 4 (50%), denotando que mesmo quando tratado adequadamente em centros especializados, o risco de complicação intra-operatória ainda é muito alta.

No GCBTTW, 150 crianças receberam QTPO, sendo que houve redução de 66% de ruptura tumoral para o leito operatório e 63% de redução de ruptura com contaminação peritonial. No grupo que recebeu a QTPO, 75% dos tumores apresentavam peso menor que 500 gramas, enquanto que no grupo que foi operado sem QTPO, apenas 26,7% tinham peso tumoral menor que 500g, demonstrando que houve diminuição significativa da massa tumoral (CAMARGO, 1996)

O uso da QTPO na presente série, não apresentou associação significativa com a ocorrência de complicações pós-operatórias. Da mesma forma ao relatado por outros autores (RITCHEY et al., 1992a; GODZINSKI et al., 1998; RITCHEY et al., 2001), a principal complicação encontrada foi a obstrução intestinal por bridas que ocorreu em 5,5% dos casos, e não apresentou relação com o emprego de radioterapia ou a ocorrência de ruptura tumoral.

SHAMBERGER et al. (1999), baseados em dados do NWTS 4, verificaram que a ruptura tumoral deve ser sempre prevenida pelo cirurgião, pois a contaminação local (loja renal) ou generalizada (todo o abdome) por células tumorais aumenta o risco de recidiva local e que a recidiva ainda permanece como um fator de prognóstico desfavorável para crianças com TW. Neste estudo, verificou-se uma associação estatisticamente significativa entre a presença de ruptura tumoral e a ocorrência de recidivas locais (abdominais). A recidiva foi um fator que afetou negativamente a sobrevida ($37,5 \% \pm 0,13$ em 5 anos para crianças com recidivas *versus* $93,2\% \pm 0,03$ para aquelas sem recidivas). Daw et. Al. (2002), analisando uma série de 280 crianças com TW, encontraram recidiva tumoral em 39 (14%), e em 12 delas o abdome foi o local primeiramente acometido. Eles relataram a associação entre a ocorrência de ruptura tumoral e recidiva, e a associação entre recidiva e evolução desfavorável neste grupo (9 óbitos entre as 12 crianças com recidiva abdominal).

A radioterapia no tratamento do tumor de Wilms é importante para se alcançar as altas taxas de sobrevida já mencionadas, porém, ao longo dos anos, com os resultados do NWTS e da SIOP, a sua indicação e dosagens foram sendo dimensionadas de acordo com os fatores prognósticos descobertos, o reconhecimento do seu potencial de causar lesões

agudas no organismo do paciente, e resultar em seqüelas tardias graves (GREEN et al., 1997; PAULINO et. al., 2000). No presente estudo, a radioterapia foi empregada apenas nas crianças com estádios III e IV, em uma criança com estágio II e histologia desfavorável e naquelas que apresentaram recidiva tumoral. Um número menor de pacientes classificados como estágio III e que receberam QTPO, receberam RT como terapia local adjuvante. Foi verificado também que não ocorreram mais recidivas nestas crianças mesmo sem o uso da RT. A não utilização da RT nestes pacientes (Estádio III, com QTPO e sem RT) não afetou a sobrevida, que foi de 100%.

Os dados encontrados discordam dos relatados pela SIOP e também com o tratamento preconizado pelo NWTS. Segundo o NWTS, todo tumor submetido a QTPO deve ser classificado como estágio III e seguir o tratamento após a nefrectomia de acordo com o preconizado para este estágio, incluindo sempre a utilização de radioterapia abdominal. Diversos autores justificam esta abordagem devido aos altos índices de recidiva infra-diafragmática encontrados em crianças tratadas de acordo com o protocolo 6 da SIOP e que não receberam RT pós-operatória (TOURNADE et al., 1993; JEREB, et al., 1994; GREEN et al., 1997).

TOURNADE et al. (1993) analisando uma terapêutica risco-adaptada para crianças com TW de acordo com os resultados do estudo 6 da SIOP, verificaram que pacientes classificados como estágio II N0 (tumores totalmente ressecados e sem linfonodos acometidos), alocados no braço terapêutico que não recebia RT abdominal e seguindo com quimioterapia por 38 semanas utilizando apenas duas drogas (Vincristina e Actinomicina D), apresentaram maior número de recidivas abdominais (6 recidivas no grupo de crianças que não receberam RT *versus* nenhuma nos que receberam RT), sendo necessária a suspensão deste braço de tratamento do protocolo. Os autores sugeriram que quimioterapia mais intensiva no pós-operatório deve ser utilizada para prevenir recidivas em pacientes estádios II N0 que não recebam radioterapia abdominal. Na casuística estudada, a abordagem inicial e o tratamento adjuvante após a nefrectomia conforme orientações do GCBTTW, diferiram dos protocolos do NWTS e da SIOP. Diferentemente da SIOP, no CIB não foi realizada a QTPO para todos os pacientes, apenas foi mais indicado o tratamento neoadjuvante pela equipe multidisciplinar da

instituição. As crianças receberam tratamento com duas drogas no período pré-operatório (Vincristina, Actinomicina D), associando-se a Doxorubicina no pós-operatório, com duração total de um ano. Nas crianças tratadas com QTPO e que não tinham indicação precisa de RT após a cirurgia (restos macroscópicos, ruptura tumoral ou linfonodos invadidos), não foi realizado o tratamento radioterápico. Foi indicado o uso da QTPO apenas baseados nos exames de imagem, não sendo realizada a cirurgia exploradora para realizar a biópsia e determinar se o tumor era inoperável ou não. Em desacordo com o NWTS, a RT abdominal não foi empregada em todos os pacientes que receberam QTPO como já visto anteriormente (pacientes tratados com protocolo do GCBTTW). Foi verificado portanto, um grupo de pacientes ($n = 11$) (estádio III, histologia favorável, com QTPO e sem RT) que foram tratados de forma diferente dos protocolos da SIOP e NWTS. A análise deste grupo, já descrita previamente, não revelou um índice maior de recidiva e mostrou uma taxa de sobrevida um pouco maior em relação àqueles pacientes que receberam RT, embora sem atingir significado estatístico.

Vários trabalhos demonstram a preocupação com o emprego da RT e o aparecimento de seqüelas tardias devido ao tratamento, relatando ou sugerindo um tratamento sem o uso de radioterapia em grupos selecionados de pacientes (PACHNIS et al., 1998; PAULINO et al., 2000; BAEZ et al., 2002). PRITCHARD-JONES (2002), em artigo sobre controvérsias e avanços em TW, diz que: “evitar o uso dos antraciclínicos e da radioterapia serão os maiores passos a serem dados na direção da melhoria e do sucesso do tratamento do TW”.

Vários relatos da SIOP e do NWTS mostram que o emprego da QTPO não melhora ou piora os excelentes índices de sobrevida já alcançados (CAPRA et al., 1999; GRAF et al., 2000; BLAKELY e RITCHEY, 2001). Pode-se constatar estas mesmas evidências na série estudada, entretanto notou-se que não houve uma diferença estatística, embora limítrofe ($p = 0,0510$), quando se analisou a curva de sobrevida das crianças com estádios III e IV que receberam QTPO, comparadas às crianças com estádios I e II. Crianças com estádios III e IV que não receberam QTPO tiveram uma sobrevida significativamente menor em relação àquelas com estádios I e II ($p = 0,00240$). Analisando-se a sobrevida livre de doença, a taxa foi menor para ambos os grupos

(estádios III e IV com ou sem QTPO). Estes achados, embora baseados em número pequeno de pacientes, podem sugerir uma proposta terapêutica diferente da recomendada pelos atuais protocolos NWTs 5 e SIOP 2001.

Quando se fala em QTPO no tratamento do TW, várias questões são levantadas em relação à dificuldade de correta determinação da classificação tumoral e da histologia do tumor após a quimioterapia, e também várias observações são feitas quanto ao subestadiamento ou diminuição de estágio inicial após a QTPO e ao tratamento do TW sem confirmação histopatológica prévia (GREENBERG et al., 1991; ZOELLER et al., 1995; CAPRA et al., 1999; BLAKELY e RITCHEY, 2001).

Há sérias preocupações quanto ao uso rotineiro de QTPO sem confirmação histológica através de biópsia devido ao fato de terem sido relatados nas séries da SIOP, 3,5 a 5,5% de tumores tratados erroneamente, sendo que aproximadamente 1,6% eram tumores benignos (GRAAF et al., 2000). VUJANIC et al., (2003), analisando os dados do estudo 3 do United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG), encontraram uma incidência de 12% de crianças que apresentavam características clínicas e radiológicas consistentes com TW, porém nas quais a biópsia percutânea diagnosticou outros tipos de tumores renais. Os autores recomendam que se faça sempre a biópsia por agulha antes de iniciar a quimioterapia. No presente estudo, a QTPO foi iniciada apenas com base em exames de imagem e após discussão da equipe multidisciplinar. Três crianças (3,3%) foram tratadas por tumores que não eram TW (neuroblastoma em duas e rabdomiossarcoma retroperitoneal em uma). O diagnóstico correto foi feito apenas após resposta inadequada ao tratamento e conseqüente biópsia tumoral.

Alguns autores relataram os prós e contras do uso da biópsia por agulha dos tumores renais como meio de minimizar este problema (DYKES et al., 1991; GREENBERG et al., 1991; VUJANIC et al., 2003) embora casos de recidiva tumoral no trajeto da agulha de biópsia percutânea tenham sido relatados (LEE et al., 1995; VUJANIC et al., 2003). Quanto à correta classificação tumoral, a principal crítica refere-se ao fato de não serem avaliados corretamente os linfonodos loco-regionais antes da quimioterapia, o que levaria ao subestadiamento e subtratamento do TW caso estes linfonodos não sejam avaliados ou não mostrem alterações histopatológicas após a quimioterapia (BLAKELY e RITCHEY, 2001).

SHAMBERGER et al., (1999), apontam como um dos fatores que contribuiriam para ocorrência de recidiva nos pacientes do NWTS 4, a não realização da amostragem ganglionar no início do tratamento. Quanto aos aspectos histológicos do TW após a quimioterapia, alguns autores referiram que aparentemente não há mudança na prevalência de anaplasia nas crianças que receberam QTPO em relação àquelas que não receberam (ALVAREZ-SILVAN et al., 1989; ZUPPAN et al., 1991; REVESZ et al., 1994). Na presente série foram encontrados 8 casos de tumores com anaplasia, sendo que um foi diagnosticado após o uso da QTPO.

Embora a facilidade de ressecção tumoral após a QTPO seja fato observado por diversos autores (BRACKEN et al., 1982; GREENBERG et al., 1991; CAPRA et al., 1999; GRAF et al., 2000) e também no presente estudo, deve-se salientar que algumas vezes, mesmo verificando-se redução tumoral importante, a cirurgia nem sempre é fácil, podendo estar o tumor firmemente aderido a outras estruturas como diafragma, baço, fígado ou cólon, ou ainda apresentando trombo tumoral intra-caval que só é completamente ressecado com a retirada total da veia cava inferior, como também demonstrado por outros autores (BRACKEN et al., 1982; DALE et al., 1995).

Não foi verificada toxicidade importante durante a utilização da QTPO no presente estudo. GRAF et al., (2000), analisando os estudos da SIOP em relação à toxicidade, também não relatou ocorrências importantes. CULIC et al., (1998), entretanto apresentou relato de um caso com doença veno-oclusiva fatal durante o tratamento pré-operatório de uma criança de 2 anos e 9 meses de idade com diagnóstico de TW. LUDWIG et. al., (1999), analisando somente a hepatotoxicidade do tratamento no SIOP-9/German Pediatric Oncology and Hematology Society (GPOH), encontraram 72 pacientes que apresentaram toxicidade leve ou severa. Todos estes pacientes estavam no grupo que recebiam Actinomicina D durante blocos de 3 a 5 dias. Nenhum paciente que recebia dose fracionada da droga apresentou a toxicidade. Vinte e três crianças apresentaram hepatotoxicidade severa no período pré-operatório. Dentre os 18 pacientes que receberam QTPO mas não tinham TW, dois apresentaram hepatotoxicidade grave. Os autores recomendam que a intensidade da dosagem da Actinomicina D deve ser reduzida, especialmente em crianças pequenas ou quando há necessidade de se irradiar o fígado.

Embora mesmo que já em 1976 um grupo de cirurgiões pediátricos da cidade de São Paulo propôs a utilização de QTPO para casos mais difíceis de TW, encontrando naquela época menor ocorrência de rupturas tumorais (BARATELLA, 1980) e que atualmente, apesar do fácil acesso a artigos médicos, a bibliotecas e *sites* especializados em TW através da internet, ainda hoje ocorrem casos de ruptura tumoral ou tratamentos inadequados devido a desconhecimento médico das rotinas diagnósticas e terapêuticas referentes a este tumor quando se está fora dos centros de tratamento especializado em oncologia pediátrica. Isto revela a necessidade de outras formas de divulgação do tratamento atual do TW a nível nacional (curso de reciclagem, publicações em revistas nacionais, divulgação através das sociedades de especialidades, etc.), que atinjam maior número de pediátras, cirurgiões gerais, urologistas e cirurgiões pediátricos, visando a informação e atualização referente ao tema e provavelmente diminuindo o índice de complicações intra-operatórias devido ao uso mais freqüente da QTPO.

A análise da utilização da QTPO na série estudada mostrou que foi possível reduzir satisfatoriamente o volume tumoral em 79,1% dos casos, diminuir a ocorrência de rupturas tumorais e diminuir a utilização de RT em um grupo específico de pacientes. A análise dos dados também sugeriu sobre um possível efeito positivo na sobrevida de crianças com estágio III e IV que receberam o tratamento neoadjuvante. Não foram verificadas toxicidades graves devido à utilização da QTPO, que se mostrou segura e eficaz podendo ser utilizada mais frequentemente no tratamento do tumor de Wilms.



6 - CONCLUSÃO

A análise dos dados coletados na presente série possibilitou concluir que:

1. A QTPO foi eficaz em promover a redução ~~do~~ volume tumoral.
2. O uso da QTPO mostrou efeito “protetor” contra a ocorrência de rupturas tumorais no intra-operatório.
3. A QTPO não previniu a ocorrência de complicações pós-operatórias.
4. O uso da QTPO não mostrou relação direta com a ocorrência de recidiva tumoral, porém diminuiu a ruptura tumoral a qual por sua vez propiciou significativamente o aparecimento da recidiva abdominal.
5. A radioterapia neste estudo, foi menos utilizada nas crianças com estágio III, histologia favorável e que receberam QTPO
6. A sobrevida global das crianças com estágio III e IV que receberam QTPO não foi estatisticamente diferente das crianças com estágio I e II, porém a sobrevida livre de doença foi menor.



7 - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALVAREZ-SILVAN, A.M.; CARRASCO, F.G.; CUEVAS, G.P.; BECERRA, E.A.; ANGUITA, M.L.; CARO, A.M.; VALLES, M.C.G.; ARCEGA, M.A.M. Preservation of anaplastic features in Wilms' tumors after preoperative chemotherapy. **Med Pediatr Oncol**, 17:131-33, 1989.

BARATELLA, J.R.S. **Primeiro estudo cooperativo, realizado no Brasil, sobre tumor de Wilms: análise preliminar.** - São Paulo. 1980. (Dissertação - mestrado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

BLAKELY, M.L.; RITCHEY, M.L. Controversies in the management of Wilms' tumor. **Semin in Pediatr Surg**, 10(3):127-31, 2001.

BLUTE, M.L.; KELALIS, P.P.; OFFORD, K.P.; BRESLOW, N.E.; BECKWITH, J.B.; D'ANGIO, G.J. Bilateral Wilms tumor. **J Urol**, 138(4 Pt 2):968-73, 1987.

BOCCON-GIBOD, L.; REY, A.; SANDSTEDT, B.; DELEMARRE, J.; HARMS, D.; VUJANIC, G.; De KRAKER, J.; WEIRICH, A.; TOURNADE, M.F. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms' tumor as an indicator of low risk. **Med Pediatr Oncol**, 34:183-90, 2000.

BRACKEN, R.B.; SUTOW, W.W.; JAFFE, N.; AYALA, A. Preoperative chemotherapy for Wilms' tumor. **Urology**, 19(1):55-60, 1982.

BRESLOW, N.E.; BECKWITH, J.B.; CIOL, M.; SHARPLES, K. Age distribution of Wilms' Tumor: report from the National Wilms' Tumor Study. **Cancer Res**, 48:1653-57, March 15, 1988.

BRESLOW, N.E.; SHARPLES, K.; BECKWITH, J.B.; TAKASHIMA, J.; KELALIS, P.P.; GREEN, D.M.; D'ANGIO, G.J. Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. **Cancer**, 68(11):2345-53, Dec 1, 1991.

BRESLOW, N.E.; OLSHAN, A.; BECKWITH, J.B.; GREEN, D.M. Epidemiology of Wilms' Tumor. **Med Pediatr Oncol**, 21:172-81, 1993.

BRISIGOTTI, M.; COZZUTTO, C.; FABBRETTI, G.; CALIENDO, L.; HAUPT, R.; CORNAGLIA-FERRARIS, P. CALLEA, F. Wilms' tumor after treatment. **Pediatr Pathol**, 12(3):397-406, 1992.

CAIRNEY, A.E.L.; ANDREWS, M.; GREENBERG, M.; SMITH, D.; WEKSBERG, R. Wilms' tumor in three patients with Bloom syndrome. **J Pediatr**, 111(3):414-15, 1987.

CAMARGO, B. Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento do tumor de Wilms. **J Bras Urol**, 13:52-6, 1987.

CAMARGO, B. **Fatores que influenciam o prognóstico clínico em pacientes com tumor de Wilms: um estudo nacional.** - São Paulo. 1996. (Tese – doutorado - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

CAMARGO, B. Controvérsia sobre o tratamento pré-operatório em tumor de Wilms. **Acta Oncol Bras**, 17(1):37-9, 1997.

CAPRA, M.L.; WALKER, D.A.; MOHAMMED, W.M.W.; KAPILA, L.; BARBOR, P.R.H.; SOKAL, M.; ROBSON, K.; HEWITT, M.; STEWART, R. Wilms' tumor: a 25-year review of the role of preoperative chemotherapy. **J Pediatr Surg**, 34(4):579-82, 1999.

CLERICUZIO, C.L. Clinical phenotypes and Wilms'tumor. **Med Pediatr Oncol**, 21:182-87, 1993.

CLERICUZIO, C.L.; JOHNSON, C. Screening for Wilms tumor in high-risk individuals. **Hematol Oncol Clin North Am**, 9(6):1253-65, 1995.

CONOVER, W.J. **Practical non parametric statistics.** USA: John Wiley & Sons Inc., 1971. 462p.

CULIC, S.; DE KRAKER, J.; KULJIS, D.; KUZMIC, I.; SARAGA, M.; CULIC, V.; BALARIN, L.; PRIMORAC, D. Fatal hepatic veno-occlusive disease with fibrinolysis as the cause of death during preoperative chemotherapy fo nefroblastoma. **Med Pediatr Oncol**, 31:175-6, 1998.

DALE, P.S.; WEBB, H.W.; WILKINSON Jr. Resection of the inferior vena cava for recurrent Wilms' tumor, **J Pediatr Surg**; 30(1):121-2, 1995.

DOUGLASS, E.C.; LOOK, A.T.; WEBBER, B.; PARHAM, D.; WILIMAS, J.A.; GREEN, A.A.; ROBERSON, P.K. Hyperdiploidy and chromosomal rearrangements define the anaplastic variant of Wilms' tumor. **J Clin Oncol**, 4(6):975-81, 1986.

DYKES, E.H.; MARWAHA, R.K.; DICKS-MIREAUS, C.; SAMS, V.; RISDON, R.A.; DUFFY, P.G. RANSLEY, P.G. Risks and benefits of percutaneous biopsy and primary chemotherapy in advanced Wilms' tumour. **J Pediatr Surg**; 26(5):610-2, 1991.

EHRICH, J.H.; OSTERTAG, H.; FLATZ, S.; KARNNAN, D. Bilateral Wilms' tumor in Klippel-Trenaunay syndrome. **Arch Dis Child**, 54:405-8, 1978.

FARBER, S.; TOCH, R.; SCARS, E.M. Advances in chemotherapy of cancer in man. **Adv Cancer Res**, 4:1-7, 1956.

FARHAT, W.; McLORIE, G.; CAPOLICCHIO, G. Wilms'Tumor: surgical considerations and controversies. **Urol Clin North Am**, 27(3):455-62,2000.

FARIA, P.; BECKWITH, J.B.; MISHRA, K.; ZUPPAN, C.; WEEKS, D.A.; BRESLOW, N.E.; GREEN, D.M. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor: new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. **Am J Surg Pathol**, 20:909-20, 1996.

GODZINSKI J.; TOURNADE, M.F.; DeKRAKER, J.; LEMERLE, J.; VOUTE, P.A.; WEIRICH, A.; LUDWIG, R.; RAPALA, M.; SKOTNICKA, G.; GAUTHIER, F.; MOORMAN-VOESTERMANS, C.G.; BUERGER, D.; VANVEEN, A.; SAWICZ-BIRKOWSKA, K. Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastoma: experience of the International Society of Paediatric Oncology-Trial and Study "SIOP-9". International Society of Paediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. **Eur J Pediatr Surg**, 8(2):83-6, 1998.

GRAF, N.; TOURNADE, M.F.; de KRAKER, J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms'tumor: the SIOP studies. **Urol Clin North Am**, 27(3):443-54, 2000.

GREEN, D.M.; COPPES, M.J.; BRESLOW, N.E.; GRUNDY, P.E.; RITCHEY, M.L.; BECKWITH, J.B.; THOMAS, P.R.M.; D'ANGIO, G.J. Wilms Tumor. In: PIZZO, P.A. e POPLACK, D.G. **Principles and Practice of Pediatric Oncology**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997. p733-59.

GREENBERG, M.; BURNWEIT, C.; FILLER, R.; WEITZMAN, S.; SOHL, H.; CHAN, H.; JENKIN, D.; DOUGHERTY, M.; BERRY, M.; BALCOM, McLORIE, G. Preoperative chemotherapy for children with Wilms'tumor. **J Pediatr Surg**; 26(8):949-56, 1991.

GRUNDY, P.E.; TELZEROW, P.E.; BRESLOW, N.E.; MOKSNESS, J.; HUFF, V.; PATERSON, M.C. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumors predicts an adverse outcome. **Cancer Res**, 54(9):2331-33, May 1, 1994.

GRUNDY, P.; COPPES, M.J.; HABER, D. Molecular genetics of Wilms' tumor. **Hematol Oncol Clin North Am**, 9(6):1201-15, 1995.

HERSH, J.H.; COLE, T.R.P.; BLOOM, A.S.; BERTOLONE, S.J.; HUGHES, H.E. Risk of malignancy in Sotos syndrome. **J Pediatr**, 120(4 pt 1):572-4, 1992.

ISRAEL, M.A. Molecular biology of childhood neoplasms. In: MENDELSON, J.; HOWLEY, P.M.; ISRAEL, M.A.; LIOTTA, L.A. **The Molecular basis of cancer**, 2nd edition. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001, p247-9.

JEREB, B.; BURGERS, J.M.V.; TOURNADE, M.F.; LEMERLE, J.; BEY, P.; DeLEMARRE, J.; HABRAND, J.L.; VOÛTE, P.A. Radiotherapy In the SIOP (ternational Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies: a review. **Med Pediatr Oncol**, 22:221-7, 1994.

KRAKER, J.; WEITZMAN, S.; VOÛTE, P.A. Preoperative strategies in the management of Wilms' tumor. **Hematol Oncol Clin North Am**, 9(6):1275-85, 1995.

- LADD, W.E. Embryona of the kidney (Wilms' tumor). **Ann. Surg**, 108:885-902, 1938.
- LADD, W.E.; WHITE, R.R. – Embryona of the kidney (Wilms' tumor). **JAMA**, 117:1858-63, 1941.
- LEAPE, L.L.; BRESLOW, N.E.; BISHOP, H.C. The surgical treatment of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. **Ann Surg**, 187(4):351-6, 1978.
- LEE, I.S.; NGUYEN, S.; SHAMBERG, A.M. Needle tract seeding after percutaneous biopsy of Wilms tumor. **J Urol**, 153:1074-76, 1995.
- NEVILLE, H.L.; RITCHEY, M.L. Wilms' Tumor: overview of National Wilms' Tumor Study Group results. **Urol Clin North Am**, 27(3):435-42, 2000.
- NG, Y.Y.; HALL-CRAGGS, M.A.; DICKS-MIREAUX, C.; PRITCHARD, J. Wilms' tumour: pre- and post-chemotherapy CT appearances. **Clin Radiol**, 43(4):255-9, 1991.
- OTHERSEN, H.B.; TAGGE Jr., P.; GARVIN, A.J. Wilms' Tumor. In: O'NEILL Jr., J.A.; ROWE, M.J.; GROSFELD, J.L.; FONKALSRUD, E.W.; CORAN, A.G. **Pediatric Surgery**. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc., 1998. p391-403.
- PETRUZZI, M.J.; GREEN, D.M. Wilms' Tumor. **Pediatr Clin North Am**, 44(4):939-52, 1997.
- PICCI, P.; ROUGRAFF, B.T.; BACCI, G.; NEFF, J.R.; SANGIORGI, L.; CAZZOLA, A.; BALDINI, N.; FERRARI, S.; MERCURI, M.; RUGGIERI, P.; CALDORA, P.; BENASSI, M.S.; FABBRI, N.; MONTI, C.; CAMPANACCI, M. Prognostic significance of histopathologic response to chemotherapy in nonmetastatic Ewing's sarcoma of the extremities. **J Clin Oncol**, 11(9):1763-9, 1993.
- RAINWATER, L.M.; HOSAKA, Y.; FARROW, G.M.; KRAMER, S.A.; KELALIS, P.P.; LIEBER, M.M. Wilms tumors: relationship of nuclear deoxyribonucleic acid ploidy to patient survival. **J Urol**, 138(4 Pt 2):974-7, 1987.

REVESZ, T.; MPOFU, C.; FLETCHER, S.; LYTLE, B.; SHAWIS, R.; ARMILACK, I. Progression to anaplasia in bilateral Wilms' tumor, **Med Pediatr Oncol**, 23:40-9, 1994.

RITCHEY, M.L. Primary nephrectomy for Wilms' tumor: approach of the National Wilms' Tumor Study Group. **Urology**, 47(6):787-91, 1996.

RITCHEY, M.L. The role of preoperative chemotherapy for Wilms' tumor: the NWTSG perspective. National Wilms' Tumor Study Group. **Semin Urol Oncol**, 17(1):21-7, 1999.

RITCHEY, M.L.; GREEN, D.M.; BRESLOW, N.B.; MOKSNESS, J.; NORKOOL, P. Accuracy of current imaging modalities in the diagnosis of synchronous bilateral Wilms' tumor. A report from the National Wilms Tumor Study Group. **Cancer**, 75(2):600-4, Jan. 15, 1995.

RITCHEY, M.L.; HAASE, G.M.; SHOCHAT, S. Current management of Wilms' tumor. **Semin in Surg Oncol**, 9(6):502-9, 1993.

RITCHEY, M.L.; KELALIS, P.P. Imaging of pediatric renal tumors. **Current opinions in urology**, 2:428-32, 1992.

RITCHEY, M.L.; KELALIS, P.P.; BRESLOW, N.E.; ETZIONI, R.; EVANS, I., HAASE, G.M.; D'ANGIO, G. Surgical complications after nephrectomy for Wilms' tumor. **Surg Gyn Obst**, 175:507-14, 1992a.

RITCHEY, M.L.; KELALIS, P.P.; ETZIONI, R.; BRESLOW, N.; SHOCHAT, S.; HAASE, G.M. Small bowel obstruction after nephrectomy for Wilms' tumor. A report of the National Wilms' Tumor Study 3. **Ann Surg**, 218(5):654-9, 1993a.

RITCHEY, M.L.; KELALIS, P.P.; HAASE, G.M.; SHOCHAT, S.J.; GREEN, D.M.; D'ANGIO, G. Preoperative therapy for intracaval and atrial extension of Wilms tumor. **Cancer**, 71(12):4104-10, 1993b.

RITCHEY, M.L.; LALLY, K.P.; HAASE, G.M.; SHOCHAT, S.J.; KELALIS, P.P. Superior mesenteric artery injury during nephrectomy for Wilms' tumor. **J Pediatr Surg**, 27(5):612-5, 1992b.

RITCHEY, M.L.; PRINGLE, K.C.; BRESLOW, N.E.; TAKASHIMA, J.; MOKSNESS, J.; ZUPPAN, Z.W.; BECKWITH, J.B.; THOMAS, P.R.M.; KELALIS, P.P. Management and outcome of inoperable Wilms' tumor: a report of National Wilms' Tumor Study – 3. **Ann Surg**, 220(5):683-90, 1994.

RITCHEY, M.L.; SHAMBERGER, R.C.; HAASE, G.M.; HORWITZ, J.; BERGEMANN, T.; BRESLOW, N.E. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. **J Am Coll Surg**, 192(1):62-8, 2001.

SCHMIDT, D.; BECKWITH, J.B. Histopathology of childhood renal tumors. **Hematol Oncol Clin North Am**, 9(6):1179-200, 1995.

SCHMIDT, D.; WIEDEMANN, B.; KEIL, W.; SPRENGER, E.; HARMS, D. Flow cytometric analysis of nephroblastomas and related neoplasms. **Cancer**, 58(11):2494-500, Dec 1, 1986.

SHAMBERGER, R.C.; GUTHRIE, K.A.; RITCHEY, M.L.; HAASE, G.M.; TAKASHIMA, J.; BECKWITH, J.B.; D'ANGIO, G.; GREEN, D.M.; BRESLOW, N.E. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms' tumor in National Wilms' Tumor Study 4. **Ann Surg**, 229(2):292-7, 1999.

STILLER, C.A.; PARKIN, D.M. International variations in the incidence of childhood renal tumors. **Br J Cancer**, 62:1026-30, 1990.

SULLIVAN, M.P.; SUTOW, W.W.; CANGIR, A.; TAYLOR, G. Vincristine sulfate in management of Wilms' tumor. **JAMA**, 202(5):381-4, 1967.

TOURNADE, M.F.; COM-NOUGUE, C.; de KRAKER, J.; LUDWIG, R.; REY, A.; BURGERS, J.M.; SANDSTEDT, B.; GODZINSKI, J.; CARLI, M.; POTTER, R.; ZUCKER, J.M. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' tumor trial and study. **J Clin Oncol**, 19(2):488-500, 2001.

TOURNADE, M.F.; COM-NOUGUE, C.; VOÛTE, P.A.; LEMERLE, J.; de KRAKER, J.; DELEMARRE, J.F.; BURGERS, M.; HABRAND, J.L.; MOORMAN, C.G.; BURGER, D.; et al. Results of the Sixth International Society of pediatric oncology Wilms' tumor trial and study: a risk adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. **J Clin Oncol**, 11(6):1014-23, 1993.

VUJANIC, G.M.; KELSEY, A.; MITCHELL, C.; SHANNON, R.S.; GORNALL, P. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: results of the UKCCSG Wilms tumor study 3. **Med Pediatr Oncol**, 40:18-22, 2003.

VUJANIC, G.M.; SANDSTEDT, B.; HARMS, D.; KELSEY, A.; de KRAKER, J. Revised International Society of Pediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumor of childhood. **Med Pediatr Oncol**, 38:79-82, 2002.

WAGGET, J.; KOOP, C.E. Wilms' tumor: preoperative radiotherapy and chemotherapy in the management of massive tumors. **Cancer**, 26(2):338-40, 1970.

WINKLER, K.; BIELACK, S.S.; DELLING, G. JURGENS, H.; KOTZ, R.; SALZER-KUNTSCHIK, M. Treatment of osteosarcoma: experience of the cooperative osteosarcoma Study Group. **Cancer Treat Res**, 62:269-77, 1993.

ZOELLER, G.; PEKRUN, A.; LAKOMER, M.; RINGERT, R.H. Staging problems in the preoperative chemotherapy of Wilms' tumor. **Br J Urol**, 76:501-03, 1995.

ZUPPAN, C.W.; BECKWITH, S.B.; WEKS, D.A.; LUCKEY, D.W.; PRINGLE, K.C. The effect of preoperative therapy on the histologic features of Wilms' tumor: an analysis of cases from the third National Wilms' Tumor Study. **Med Pediatr Oncol**, 68(2):183-90, 2000.



8 - BIBLIOGRAFIA

CONSULTADA

BUSTAMANTE-TEIXEIRA, M.T.; FAERSTEIN, E.; LATORRE, M.R. Técnica de análise de sobrevida. **Cad saúde pública**, 18(3):579-94, 2002.

CRUZ, C.H.B.; COSTALLAT, L.T.L.; HACKEL, C.; ARANHA NETO, A. **Normas, procedimentos e orientações para publicação de dissertações e teses da Faculdade de Ciências Médicas**. Campinas, SP: Editora da UNICAMP, 2003. 45p.

CLARK, T.G.; BRADBURN, M.J.; LOVE, S.B.; ALTMAN Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. **Br J Cancer**, 89:232-8, 2003.

BRADBURN, M.J.; CLARK, T.G.; LOVE, S.B.; ALTMAN Survival analysis part II: multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. **Br J Cancer**, 89:431-6, 2003.



9 - *ANEXOS*

Classificação tumoral segundo o NWTS (NEVILLE e RITCHEY, 2000)

- Estádio I: Tumor limitado ao rim e completamente ressecado. A cápsula renal está intacta. O tumor não foi rompido ou submetido a biópsia pré ressecção (biópsia por agulha fina está excluída). Os vasos do seio renal não estão envolvidos.
- Estádio II: O tumor se estende além do rim, porém foi completamente ressecado. Pode haver extensão regional do tumor (penetração da cápsula renal ou invasão extensa do seio renal). Vasos sanguíneos externos ao parênquima renal, incluindo aqueles do seio renal, podem conter tumor. Foi realizada biópsia tumoral (exceto por biópsia de agulha fina) ou houve extravasamento tumoral durante a cirurgia ou antes, porém restrito ao leito renal e sem contaminação da cavidade peritoneal.
- Estádio III: Tumor residual confinado ao abdome. Quaisquer das situações seguintes podem ocorrer: 1) linfonodos intraabdominais invadidos pelo tumor (linfonodos extra-abdominais devem ser considerados estágio IV), 2) O tumor penetrou através da superfície peritoneal, 3) Implantes tumorais são encontrados na superfície peritoneal, 4) Restos macro ou microscópicos permanecem após a cirurgia (geralmente margens comprometidas), 5) O tumor não é completamente ressecado devido a infiltração local em estruturas vitais, 6) ruptura tumoral (pré ou intra-operatória) com extravasamento de tumor não confinado à loja renal.
- Estádio IV: Presença de metástases hematogênicas (em geral: pulmões e fígado, ossos e SNC) ou metástases para linfonodos fora da cavidade abdominal e pélvica.
- Estádio V: Tumor renal bilateral ao diagnóstico. Deve-se realizar a classificação conforme os critérios acima para cada lado afetado.
-

Classificação tumoral segundo a SIOP (VUJANIC et al, 2002)

Estádio I:	a) Tumor limitado ao rim ou envolto com pseudocápsula fibrosa que pode apresentar infiltração tumoral, bem como a cápsula renal, porém esta invasão não atinge a superfície externa. O tumor é completamente ressecado com margens livres. b) O tumor pode se estender para o interior da pelve renal e até para a luz do ureter, porém sem invadir a sua parede. c) Os vasos do seio renal não estão invadidos. d) Vasos intra-renais podem estar envolvidos. Observação: <i>Aspiração do tumor com agulha fina ou biópsia com agulhas grossas ("tru-cut") não aumentam a classificação tumoral. A presença de tumor necrótico ou alterações histológicas devido à QTPO no hilo/seio renal, gordura peri-renal ou externamente ao rim, não deve ser motivo para classificá-lo em estádios maiores.</i>
Estádio II:	a) Tumor se estende além do rim, infiltra a pseudocápsula fibrosa ou a cápsula renal, atingindo a superfície externa e envolvendo a gordura peri-renal porém o tumor é completamente ressecado com margens livres. b) O tumor invade o seio renal e/ou vasos linfáticos e sanguíneos externamente ao rim, porém é completamente ressecado. c) O tumor infiltra órgãos adjacentes ou a veia cava, porém é completamente ressecado.
Estádio III:	a) Ressecção incompleta do tumor (restos tumorais macro ou microscópicos). b) Presença de invasão em linfonodos abdominais. c) Ruptura tumoral pré ou intra-operatório. d) O tumor invadiu a superfície peritoneal. e) Implantes tumorais no peritônio. f) Trombo tumoral presente nas margens de ressecção de vasos ou ureter ou que foi cortado ou retirado aos pedaços pelo cirurgião. g) tumor foi biopsiado por ressecção em cunha antes da cirurgia ou da QTPO. Observação: <i>Presença de tumor necrótico ou alterações histológicas induzidas pela QTPO em um linfonodo ou nas margens cirúrgicas, devem ser classificadas como estágio III.</i>
Estádio IV:	Presença de metástases hematogênicas (em geral: pulmões e fígado, ossos e SNC) ou metástases para linfonodos fora da cavidade abdominal e pélvica.
Estádio V:	Tumor renal bilateral ao diagnóstico. Deve-se realizar a classificação conforme os critérios acima para cada lado afetado.

Classificação prognóstica da SIOP para os tumores renais da infância
(revisada – 2001) (VUJANIC et al, 2002)

A - Para casos pré-tratados

	Nefroma mesoblástico
I - Baixo risco	Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado
	Nefroblastoma completamente necrótico
	Nefroblastoma – tipo epitelial
II - Risco intermediário	Nefroblastoma – tipo estromal
	Nefroblastoma – tipo misto
	Nefroblastoma – tipo regressivo
	Nefroblastoma – anaplasia focal
	Nefroblastoma – tipo blastematoso
III - Alto risco	Nefroblastoma – anaplasia difusa
	Sarcoma de células claras do rim
	Tumor rabdóide do rim

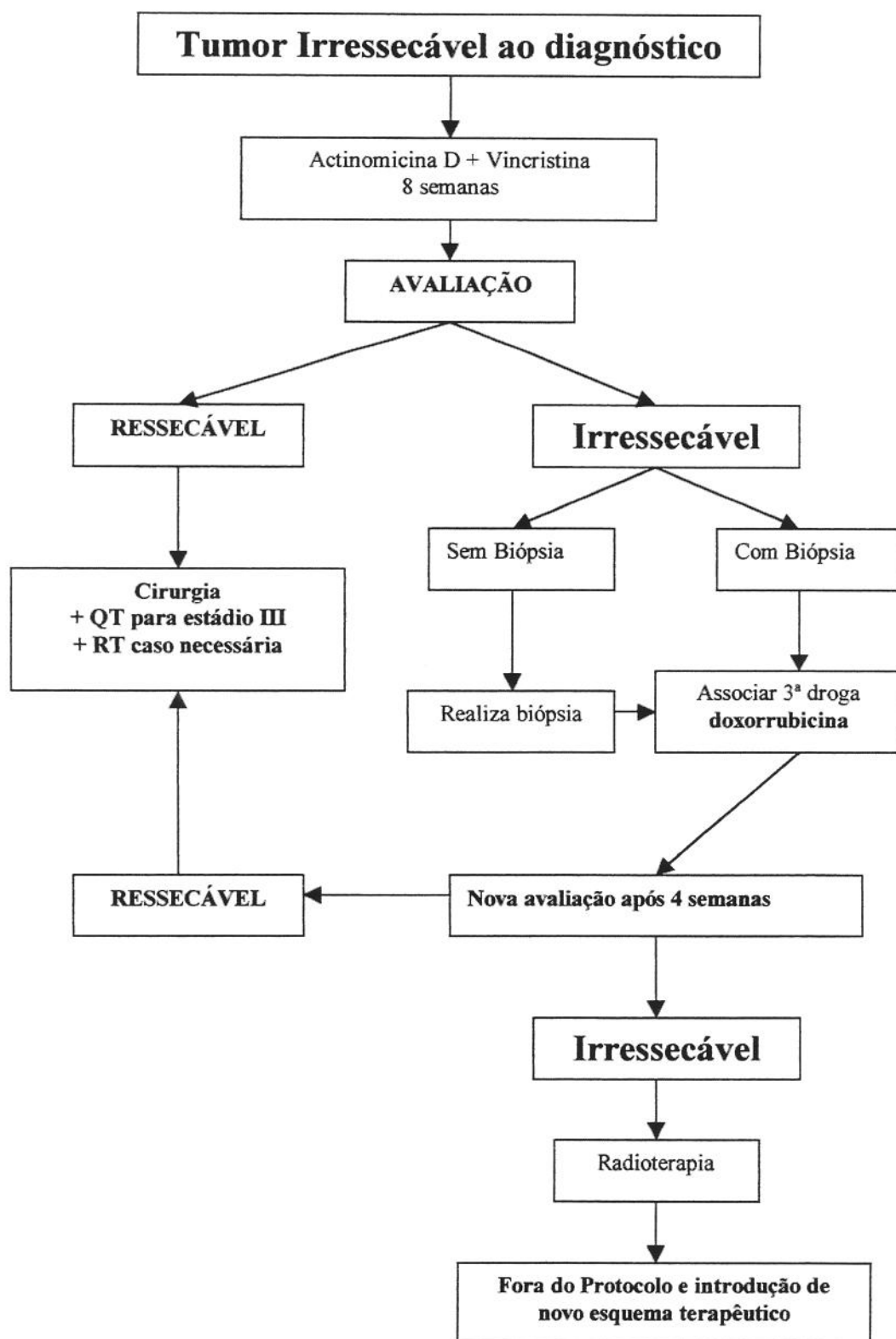
B -Para casos sem QTPO (nephrectomia inicial)

I -Baixo risco	Nefroma mesoblástico
	Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado
II - Risco intermediário	Nefroblastomas não-anaplásicos e suas variantes
	Nefroblastoma – anaplasia focal
	Nefroblastoma – anaplasia difusa
III - Alto risco	Sarcoma de células claras do rim
	Tumor rabdóide do rim

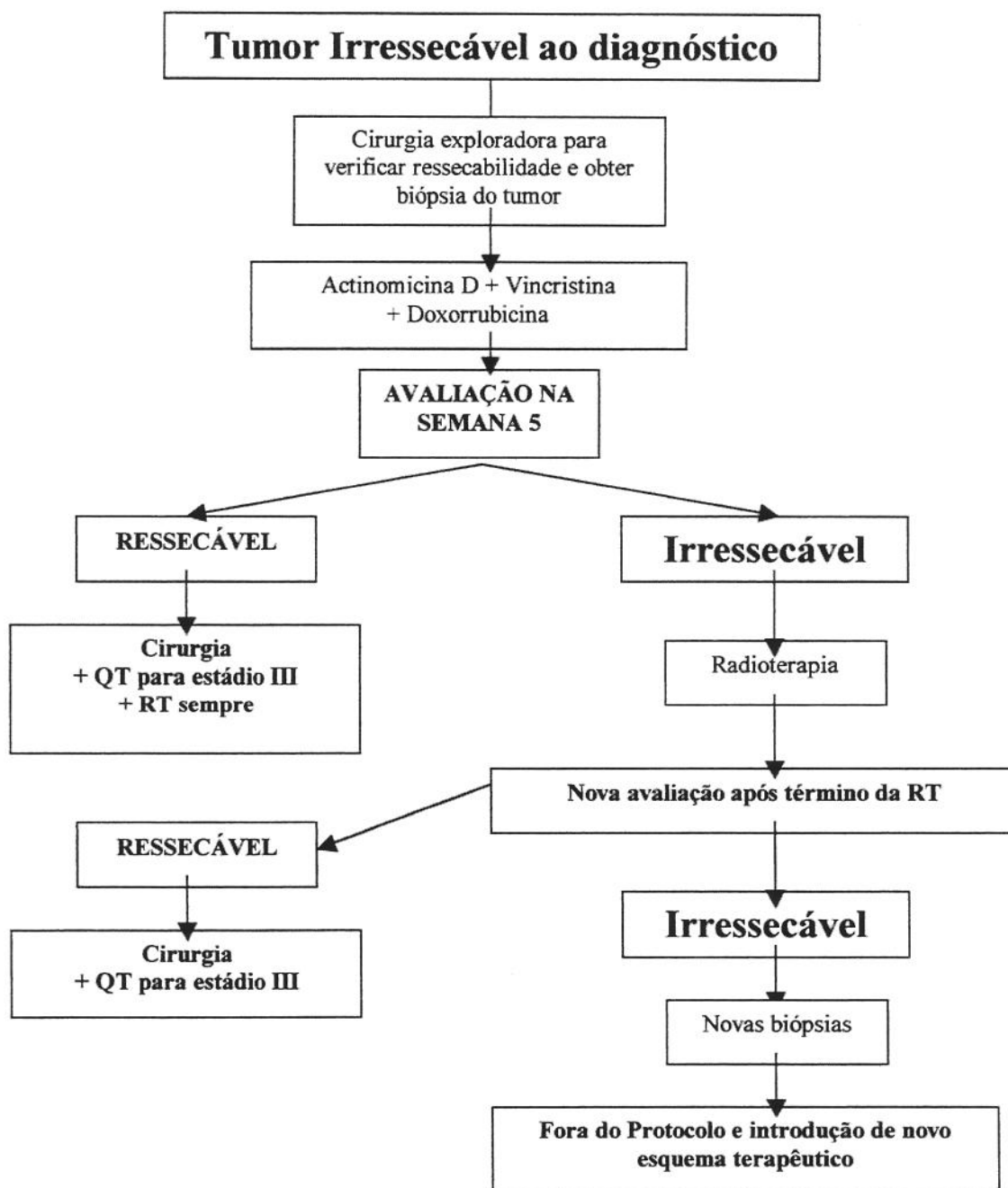
NCI Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST)**Avaliação das lesões alvo.**

Resposta completa	Desaparecimento de todas as lesões alvo
Resposta parcial	Diminuição de no mínimo 30% da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo em relação à soma dos diâmetros iniciais.
Doença progressiva	Aumento de no mínimo 20% da soma dos maiores diâmetros das lesões alvo em relação à menor soma dos maiores diâmetros desde o início do tratamento ou ainda, aparecimento de uma ou mais novas lesões
Doença estável	Nem diminuição suficiente para caracterizar resposta parcial e nem aumento suficiente para caracterizar doença progressiva, tendo-se como referência a menor soma dos maiores diâmetros desde o início do tratamento.

Esquema de QTPO do GCBTTW



Esquema de QTPO do NWTS



Critérios de toxicidade do National Cancer Institute

SÍTIO DE TOXICIDADE	GRAU 0	GRAU 1 leve	GRAU 2 moderada	GRAU 3 grave	GRAU 4 Inaceitável
SANGUE					
GB/mm ³ (x10 ³ /mm ³)	≥ 4,0	3,0 - 3,9	2,0 - 2,9	1,0 - 1,9	< 1
Neutrófilos/mm ³ (x10 ³ /mm ³)	≥ 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
Plq/mm ³ (x10 ³)	150 - 400	75,2 - 149,9	50 - 74,9	10 - 49,9	< 10
Hb g/dl	12 - 16	10,0 - 11,9	8,0 - 9,9	6,5 - 7,9	< 6,5
Linfócitos (x10 ³ /mm ³)	≥ 2,0	1,5 - 1,9	1,0 - 1,4	0,5 - 0,9	< 0,5
HEPÁTICA					
TGO (U/L) masc. fem.	Até 37 Até 31	37,1 - 92,5 31,1 - 77,5 (< 2,5 x N)	92,6 - 185 77,6 - 155 (2,5 - 5 x N)	185,1 - 740 155,1 - 620 (5,1 - 20 x N)	> 740 > 620 (> 20 x N)
TGP masc. fem.	Até 40 Até 31	40,1 - 100 31,1 - 77,5 (< 2,5 x N)	100,1 - 200 77,6 - 155 (2,6 - 5 x N)	200,1 - 800 155,1 - 620 (5,1 - 20 x N)	> 800 > 620 (> 20 x N)
Fosfatase Alcalina	Valor NI	≤ 2,5 X N	2,6 - 5,0 X N	5,1 X 20,0 X N	> 20,0 X N
Bilirrubina total mg/dl	0,2 - 1,0	1,1 - 1,5	1,6 - 3,0 (< 1,5 x N)	3,1 - 10 (1,5 - 3 x N)	> 10,0 (> 3 x N)
Clínica	NI	—	—	Pré-coma	Coma hepático

CARDÍACO Arritmia card.	Valor NL	assintomático/transitório. Não requer medicação	Sintomático. Não requer medicação	Sintomático.Requer tratamento	Risco de vida (arritmia associada à ICC, fibrilação, hipotensão, síncope, choque)
Função cardíaca (Ecoc.)	Valor NL % FS > 30 % STI < 0,35	assintomático redução da FE entre 10 e 20% do valor basal; F. de encurt. ≥24% e <30%	assint/redução da FE ≥ 20% do valor basal < 80% basal; F. de enc. < 24%	ICC/ responde à medicação % FS < 20 % SIT > 0,40	ICC grave ou refratária; ou requer intubação
Isquemia	Ausente	Não específico onda T achatada ou alterações	Assintomática, sugerem isquemia ECG	Angina s/ evidência de infarto	Infarto Agudo do miocárdio
Derrame pericárdico	Ausente	Derrame assintomático não requer medicação	Pericardite mudanças em onda T e ST.	Necessita drenagem	Tamponamento; requer drenagem de urgência
Função cardíaca	Normal	Assintomático ↓ fração ej. < 20 % ejeção	Assintomático ↓ fração ej. < 80 % do basal	Discreta ICC/ resp a trata/	ICC severa ou refratária
Hipertensão	s/alt	Assint/↑transitório de 20 mmHg (diast) ou p/ 150/100; não requer medicação	Recorrente ou persiste ou sintomático c/ ↑ de 20 mmHg (diast) ou p/ 150/100; não requer medicação	Requer tratamento	Crise hipertensiva
Hipotensão	s/alt	Alterações porém não requer medicação (inclu- indo hipotensão ortostática transitória)	Medicação mas sem hospitalização; sem conseq. Fisiológicas	Medicação + atenção médica; é resolvido s/ constantes reper-cussões.	Choque (associado à acidose e prejuízo da função cardíaca devido à hipoperfusão tecidual) Requer hospitalização > 48 h

SÍTIO DE TOXICIDADE	GRAU 0	GRAU 1 leve	GRAU 2 moderada	GRAU 3 grave	GRAU 4 Inaceitável
COAGULAÇÃO					
Fibrinogênio	Valor NI	0,99 – 0,75 x N	0,74 – 0,50 x N	0,49 – 0,25 x N	≤ 0,24 x N
TP	Valor NI	1,01 – 1,25 x N	1,26 – 1,50 x N	1,51 – 2,00 x N	> 2,00 x N
TTP	Valor NI	1,01 – 1,66 x N	1,67 – 2,33 x N	2,34 – 3,00 x N	> 3,00 x N
Hemorragia (Clinc.)	Nenhuma	Leve / s/ transfusão	Grosseira 1–2 transf/ episódio	Grave 3–4 transf/ episódio	Maciça > 4 transf/ episódio

SÍTIO DE TOXICIDADE	GRAU 0	GRAU 1 leve	GRAU 2 moderada	GRAU 3 grave	GRAU 4 Inaceitável
SNC					
Periférico :					
Sensorial	S/ alt	Parestesia leve, ↓ reflexo tendinoso	Mod. perda sensib. mod. parestesia	Interfere com a função	_____
Motor	S/ alt	Fraqueza subj./ sem alteração objetivas exame.	Fraqueza obj. leve/ sem prej. signif.	Fraqueza obj./ função prej.	Paralisia
Central :					
Cerebelar	S/ alt	Discreta incoordenação disdiado-cinesia	Tremor intencional/ dismetria	Ataxia locomotora	Necrose cerebelar
SNC – geral	S/ alt	Tontura / nervoso	Confuso	Convulsões / psicose	Comatoso
Cefaléia	S/ alt.	Leve	trans./ mod./ severa	Severa – sem melhora	_____
Cortical	S/ alt.	Discreta sonolência / agitação	moderada sonolência / agitação	Severa sonolência / agitação / confusão / alucinação	coma / convulsões / psicose tóxica
Confusão	s/alt	Confusão ou desorientação ou ↓ atenção c/ breve duração; resolve espontânea/e s/ sequelas	Confusão ou desorientação ou ↓ atenção interferindo c/ função; mas s/ interferir nas AVDs.	Confusão ou delírio interferindo com as AVDs.	Perigoso p/ si próprio e p/ os outros; requer hospitalização
Alucinação/ Delírio	s/alt	_____	_____	presente	Psicose tóxica
↓ nível de consc.	s/alt	Sonolência ou sedação; não interfere c/ função	Sonolência ou sedação; interfere c/ função mas não c/ AVDs	Estupor ou obnubilação; dificuldade de levantar-se; interfere c/ AVDs.	COMA
Insônia	s/alt	Dificuldade ocasional p/ dormir s/ interferir c/ função	Dificuldade p/ dormir interferindo c/ função mas não c/ as AVDs	Dificuldade frequente p/ dormir interferindo c/ as AVDs	_____
Ansiedade/Agitação Depressão/Euforia	s/alt	Leve alteração de humor ã interferindo c/ a função	Alteração de humor moderada interferindo c/ a função mas não c/ as AVDs	Severa alteração de humor interferindo c/ as AVDs	Idéias de suicídio ou perigoso p/ si próprio
Extrapiramidal/ movimentos involuntários/ agitação	s/alt	Movimentos involuntários leves, não interferindo c/ função	Movimentos involuntários moderados, interferindo c/ função, mas ã c/ as AVDs	Movi/os involuntários severos ou torcicolo interferindo c/ as AVDs	Incapacitação ou restrito ao leito
Disfunção do trato piramidal (↑ tônus, hiperreflexia, Babinski +, ↓ coordenação motora simples)	s/alt	Assintomático c/ alteração no exame físico	Sintomático e interferindo c/ a função mas não c/ as AVDs	Interferindo c/ as AVDs	Restrito ao leito ou incapacitado; paralisia
Tremor	s/alt	Leve e breve ou intermitente mas não interferindo na função	Tremor moderado interferindo na função mas não c/ as AVDs	Tremor severo interferindo c/ as AVDs	_____

Principais toxicidades das 3 drogas usadas na QTPO para Tumor de Wilms

1- Actinomicina D:

Toxicidades: Vômitos, úlceras de mucosa oral e tracto gastrointestinal, trombocitopenia e leucopenia. Apresenta ação radiomimética, portanto, quando administrada em conjunto com a radioterapia a toxicidade pode ser mais pronunciada, principalmente as reações cutâneas.

2- Vincristina:

Toxicidades: A principal é a neurotoxicidade, caracterizada por fraqueza muscular, hiporreflexia, pé caído, parestesia, dor mandibular e dor à mastigação. Podem ocorrer mais raramente convulsões e deficiências de excreção do hormônio anti-diurético, especialmente em lactentes. Podem ocorrer freqüentemente constipação e íleo adinâmico.

3- Doxorrubicina:

Toxicidades: Náuseas, vômitos, alopecia, estomatite, leucopenia, trombocitopenia e fundamentalmente a cardiotoxicidade (anormalidades da onda ST-T, arritmias, contrações ventriculares prematuras e até falência cardíaca). Também potencializa a ação da radioterapia aumentando a sua toxicidade cardíaca e cutânea.



10 - APÊNDICES

Comparações entre os dois grupos de tratamento (GCBTTW e NWTS)

P=0,099

Protocolo

Recidiva	GCBTTW	NWTS	TOTAL
Sim	14	1	15
não	56	20	76
TOTAL	70	21	91

P=0,313

Protocolo

Idades	GCBTTW	NWTS	TOTAL
< 1a	10	6	16
> 1 < 4a	34	9	43
> 4a	26	6	32
TOTAL	70	21	91

P=0,339

Protocolo

Radiot.	GCBTTW	NWTS	TOTAL
Sim	28	11	39
não	42	10	52
TOTAL	70	21	91

P=0,477

Protocolo

Ruptura	GCBTTW	NWTS	TOTAL
Sim	11	2	13
não	59	19	78
TOTAL	70	21	91

P=0,127

Protocolo

Estádios	GCBTTW	NWTS	TOTAL
I	16	5	21
II	8	1	9
III	31	6	37
IV	11	4	15
V	4	5	9
TOTAL	70	21	91

P=0,301

Protocolo

QTPO	GCBTTW	NWTS	TOTAL
Sim	31	12	43
não	39	9	48
TOTAL	70	21	91

APÊNDICE 2

Descrição das complicações intra-operatórias verificadas no tratamento cirúrgico de crianças com tumor de Wilms e sua relação com a utilização ou não da QTPO.

n = 91

Complicações intraoperatórias	Utilização da QTPO			
	Sim (n=43)		Não (n=48)	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Ruptura tumoral	2	4,7	9	18,8
Ruptura tumoral + lesão de diafragma			1	2,1
Ruptura tumoral + lesão de aorta			1	2,1
Lesão de ducto torácico	1	2,3		
Lesão de cólon esquerdo	1	2,3		
Embolia pulmonar seguida de óbito			1	2,1
TOTAL	4	9,3	12	25,0

APÊNDICE 3

Relação de ocorrência de obstrução intestinal por bridas e utilização da radioterapia em crianças com tumor de Wilms

$n = 91$

Utilização da radioterapia	Obstrução intestinal por bridas			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com RT	3	3,3	36	39,5
Sem RT	2	2,2	50	55,0
TOTAL	5	5,5	86	94,5

Teste exato de Fisher: $p = 0,6479$

Ocorrência de obstrução intestinal por bridas e sua relação com a presença de ruptura tumoral em crianças com tumor de Wilms

n =91

Ocorrência de ruptura tumoral	Obstrução intestinal por bridas			
	Sim		Não	
	<i>f</i>	%	<i>f</i>	%
Com ruptura	2	2,2	11	12,1
Sem ruptura	3	3,3	75	82,4
TOTAL	5	5,5	86	94,5

Teste exato de Fisher: $p = 0,1473$