



UNIVERSIDADE LUTERANA DO BRASIL

CIRURGIA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

Módulo de Auto Ensino – 2.004- 1º. semestre

Prof. Lionel Leitzke

A leitura e o estudo deste módulo tem como:

Objetivo Geral

Desenvolver no estudante de medicina o interesse e a compreensão das neoplasias mais freqüentes na infância e adolescência e que necessitam de tratamento cirúrgico, incluindo as noções básicas em cada doença estudada sobre definição, epidemiologia, etiopatogênia, fisiopatologia, seu diagnóstico (quadro clínico, exames complementares, diagnósticos diferenciais), seu prognóstico e as bases do tratamento clínico-cirúrgico.

Desenvolver as habilidades necessárias para o atendimento médico inicial aos pacientes portadores destas neoplasias, seu diagnóstico, a terapêutica inicial mais adequada, e se possível o modo de preveni-las.

Objetivos Específicos

- Princípios básicos no diagnóstico e tratamento oncológico pediátrico
- Neoplasias “cirúrgicas” mais freqüentes na infância
 - Rim → Tumor de Wilms, Sarcoma de células claras, Nefroma Mesoblástico Congênito
 - Adrenal e plexo simpático → Neuroblastoma
 - Linfonodos → Linfomas não Hodgkin e Doença de Hodgkin
 - “Partes moles” → Rbdomiosarcomas
 - Fígado → Hepatoblastomas, Carcinomas hepatocelulares
 - Gônadas → Tumores de células germinativas, Gonadoblastomas, teratomas
 - Região sacra → Teratoma sacro-coccígeo

Método de Ensino e Avaliação

Os alunos deverão, através do estudo do módulo e de pesquisa bibliográfica, ter o conhecimento suficiente para participar ativamente do seminário sobre os temas em estudo, no dia marcado para Discussão sobre Dúvidas deste Módulo. Deverão, também, ter respondido previamente aos pré e pós-testes. No dia teremos:

- ✓ Chamada = 10'
- ✓ Seminário e Esclarecimento sobre dúvidas dos temas abordados no Módulo de Auto-Ensino e discussão sobre os pré e os pós-testes = 60'
- ✓ Seminário com discussão de casos = 30'

Bibliografia recomendada em Cirurgia Pediátrica :

1. “Cirurgia Pediátrica” – J. G. Maksoud – 2ª. edição – 2.003 – Ed. RevinteR – cap. 84 a 94
2. “Diagnóstico cirúrgico para o pediatra” – C. S. Leite – 1999 – Revinter – cap. 18
3. “Cancer – Principles & Practice of Oncology” – Vincent DeVita Jr., Samuel Hellman, Steven A. Rosenberg– 5ª edição em CD - Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.
4. “Nelson – Tratado de Pediatria”- Richard E. Behrman, Robert M. Klegmann, e Ann M. Arvin – 15ª edição – Editora Guanabara Koogan, 1997 – parte XXII
5. “Pediatric Surgery and Urology: Long Term Outcomes” – Stringer, Mark, - 1998 – Saunders
6. “Pediatric Surgery” - autores - James A. O. Neill, Jr. Mark Rowe, et alli - 5a. edição - Mosby Publisher
7. Endereços sugeridos na Internet
 - www.uroped.com.br/aulas7
 - www.pedinfo.org
 - www.duj.com/PI.html
 - www.uropediatria.com.br

1- Pré-requisitos :

- Ter obtido aprovação na disciplina de Semiologia Pediátrica
- Ter conhecimento sobre as características principais no exame físico do lactente e da criança

2- Instruções de Trabalho

Este módulo foi elaborado para que você obtenha os conhecimentos teóricos necessários sobre o assunto . Faça primeiro o pré-teste sem nenhuma consulta. Desta forma você poderá avaliar o seu nível de conhecimento prévio. Após leia atentamente o texto do módulo e a literatura recomendada (disponível na Biblioteca). Ao término de sua atividade responda ao pós-teste. **Você deverá saber todas as respostas do pós-teste. Suas dúvidas serão esclarecidas em encontro específico agendado no cronograma da disciplina de Pediatria .**

Não compareça ao encontro sem ter trabalhado neste módulo. O encontro será somente para discutir as dúvidas encontradas no módulo. Este conteúdo será avaliado sob a forma de questão por ocasião de G2.

3- Pré-testes - Responda verdadeiro (V) ou falso (F):

1. **(V) - (F)** - Os tumores sólidos + frequentes nas crianças de 0 a 10 anos e nos adolescentes dos 10 aos 20 anos são respectivamente a Leucemia e o Linfoma.
2. **(V) - (F)** - Os tumores gonadais (ovário e testículo) aumentam sua incidência durante a puberdade.
3. **(V) - (F)** - As neoplasias na infância tendem a ter períodos de latência + curtos, crescimento + rápido, serem + invasivos e raramente serem associados aos agentes carcinogênicos implicados nas neoplasias de adultos.
4. **(V) - (F)** - As neoplasias na infância tendem a ser + responsivos ao tratamento quimioterápico do que os mesmo tumores na fase adulta.
5. **(V) - (F)** - São reconhecidos 2 tipos de oncogenes, o WT1 e o WT2, ambos no cromossomo 11, como predisposições genéticas para o Nefroblastoma .
6. **(V) - (F)** - O Tumor de Wilms tem maior incidência em crianças portadoras de Hemihipertrofia, Aniridia, Síndrome de Beckwith-Wiedmann e malformações genito-urinárias.
7. **(V) - (F)** - Os diagnósticos de Tumor de Wilms e do Neuroblastoma na maioria dos casos são feitos por hematúria e hipertensão arterial assintomática.
8. **(V) - (F)** - Os Ganglioneuroblastomas são Neuroblastomas em regressão, por maturação espontânea ou induzida pelo tratamento.
9. **(V) - (F)** - Alterações citogenéticas nos cromossomos 1 e 2 foram relacionadas ao Neuroblastoma.
10. **(V) - (F)** - O Neuroblastoma *in situ* é encontrado em mais de 1/2 das necropsias de lactentes < 3 meses de idade.
11. **(V) - (F)** - O diagnóstico anátomo-patológico do Neuroblastoma é feito pela imagem de ninhos de células tumorais em forma de roseta.
12. **(V) - (F)** - O prognóstico de uma criança portadora de Neuroblastoma é melhor do que de um Tumor de Wilms.
13. **(V) - (F)** - A Doença de Hodgkin na infância geralmente tem localização extra-ganglionar.
14. **(V) - (F)** - Os Rbdomiosarcomas são sarcomas do tecido muscular esquelético que tem incidência semelhante em várias regiões do organismo.
15. **(V) - (F)** - A maioria dos Teratomas Sacrococcígeos são malignos, mas ressecáveis, sendo essencial a exérese do cóccix.

CIRURGIA ONCOLÓGICA PEDIÁTRICA

Princípios de tratamento

1. Diagnóstico precoce.
2. Agilidade no encaminhamento ao Centro Especializado.
3. Equipe pediátrica multiprofissional (Oncologista, Cirurgião, Pediatra, Patologista, Radioterapeuta, Enfermeira, Nutricionista, Assistente Social, Psicóloga,...).
4. Exame histopatológico confiável.
5. Agilidade e qualidade em determinar a extensão da neoplasia. (Estadiamento)
6. Explicação honesta aos pais. Repetir explicações, s/n.
7. Explicar tudo que o paciente pode compreender, antecipadamente !
8. Tratamento ambulatorial sempre que possível.
9. Manter a criança na escola e no seu meio social, o máximo possível.
10. Competência, Compreensão, Perseverança, Carinho !!

BIOLOGIA MOLECULAR DOS TUMORES DA INFÂNCIA

- São clínica, histopatológica e biologicamente distintos das neoplasias que se iniciam na fase adulta da vida, e a grande maioria está confinada a infância e adolescência.
- Tendem a ter curtos períodos de latência, crescimento rápido, agressivamente invasivos e raramente associados aos agentes carcinogênicos implicados as neoplasias de adultos
- Geralmente + responsivos as modalidades padrões de tratamento, principalmente QT
- Estas diferenças se acreditam serem na natureza biológica, mas nem a base molecular nem celular foi elucidada.
- Em 10 a 15 % uma forte associação familiar é reconhecida, como doença congênita ou genética. (Abaixo tabela tirada do livro De Vittta)

<i>Hereditary Syndrome</i>	<i>Predominant Neoplasms</i>
Hereditary retinoblastoma	Retinoblastoma
Familial Wilms' tumor	Wilms' tumor
Beckwith-Wiedemann syndrome	Wilms' tumor, hepatoblastoma, adrenocortical carcinoma, rhabdomyosarcoma
Li-Fraumeni syndrome	Sarcomas, brain tumors, leukemia, adrenocortical carcinoma
Ataxia-telangiectasia	Lymphoma, brain tumors
Neurofibromatosis type 1	Sarcoma, glioma
Neurofibromatosis type 2	Meningioma, acoustic neuroma
Multiple endocrine neoplasia types 1 and 2	Adenomas/carcinomas of endocrine tissue
Familial polyposis coli	Intestinal polyps, colon carcinoma, hepatoblastoma
Basal cell nevus syndrome	Medulloblastoma, basal cell nevi
Bloom's syndrome	Leukemia

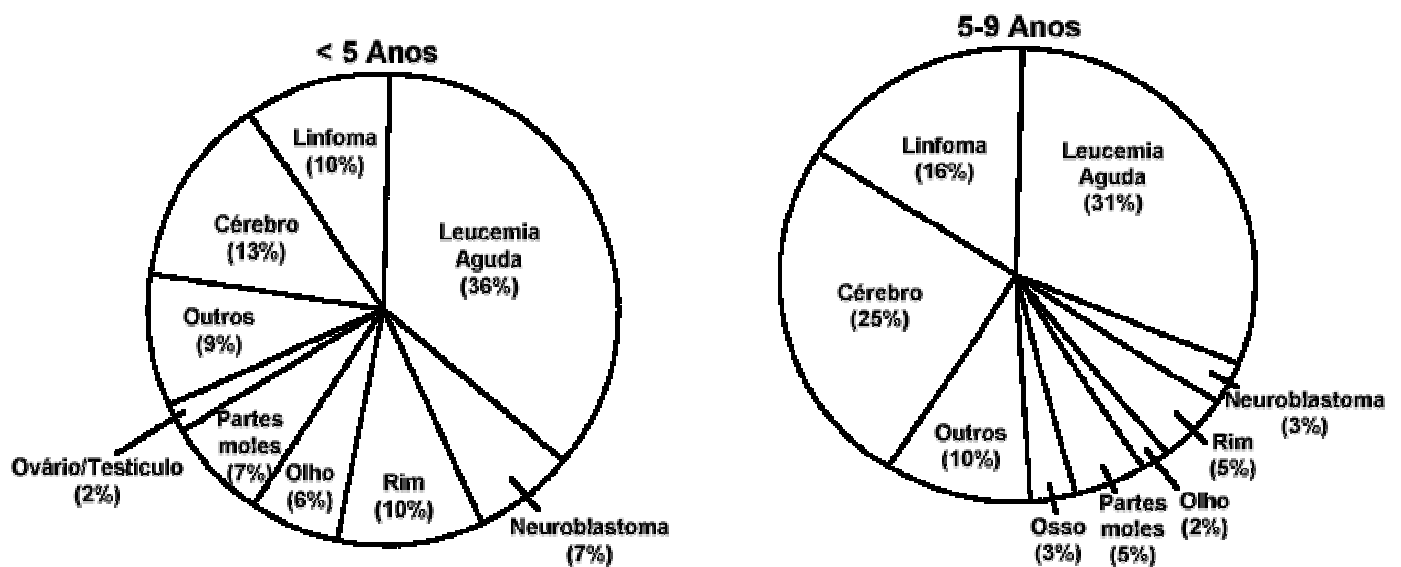
- No estudo do câncer pediátrico e das raras síndromes neoplásicas hereditárias identificou-se numerosos genes cancerígenos, incluindo Genes supressores de tumores e Oncogenes dominantes, tornando possível estabelecer predisposição familiar e também no estudo da carcinogênese, na

interação anormal entre os numerosos genes (+) e (--) regulatórios do crescimento, fornecendo um modelo genético único de pesquisa.

<i>Solid Tumor</i>	<i>Cytogenetic Rearrangement</i>
Ewing's sarcoma	t(11;22)(q24;q12), + 8
Neuroblastoma	del1p32-36, DMs, HSRs
Retinoblastoma	del13q14
Wilms' tumor	del11p13,t(3;17)
Synovial sarcoma	t(X;11)(p11;q11)
Osteogenic sarcoma	del13q14
Rhabdomyosarcoma	t(2;13)(q37;q14),t(2;11),3p-
Peripheral neuroepithelioma	t(11;22)(q24;q12), + 8
Astrocytoma	i(17q)
Meningioma	delq22, - 22
Germ cell tumors	i(12p)

Incidência das neoplasias da Infância e Adolescência

Neoplasias da infância/adolescência	Branços - %	Negros - %
Leucemia Linfoblástica Aguda	23,6 %	15,6 %
Astrocitoma	12,8 %	13,2 %
Neuroblastoma	7,3 %	7,2 %
Linfoma não Hodgkin	6,5 %	5,0 %
Tumor de Wilms	5,9 %	8,7 %
Linfoma de Hodgkin	5,2 %	4,3 %
TU primitivos neuroectodérmicos	4,9 %	5,4 %
Leucemia mielóide aguda	4,2 %	4,4 %
Rabdomiosarcoma	3,4 %	3,8 %
Retinoblastoma	2,8 %	4,1 %
Osteosarcoma	2,4 %	3,6 %
Sarcoma de Ewing	2,4 %	0,3 %



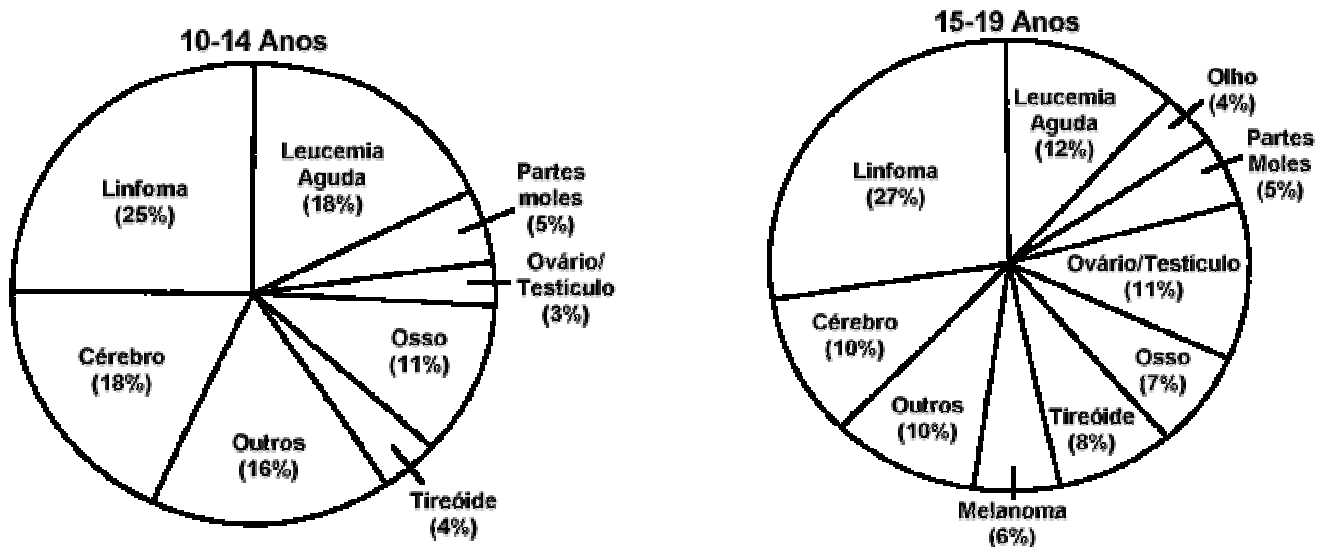


Figura 1 - Epidemiologia das neoplasias primárias, conforme a faixa etária (Nelson, 1997)

TRATAMENTO DO CÂNCER INFANTIL

Os Tumores sólidos da infância tem tratamentos quimioterápicos combinados efetivos avaliados através de grupos de estudo cooperativos multi-institucionais, nos quais equipes multidisciplinares (Oncologista Pediátrico, Cirurgião Pediátrico, Patologista, Imaginologista Pediátrico, Radioterapeuta, Psicólogo Pediátrico, Enfermeira especializada,...) conseguem dramática melhora na sobrevida destes pacientes.

A cirurgia tem duas finalidades no tratamento dos tumores sólidos :

- ♦ Providenciar material adequado para diagnóstico histológico e o estadiamento do tumor.
- ♦ Ressecção total do tumor ou de suas metástases, que em muitos casos são melhor obtidos após QT e/ou RT pré-operatórios, com diminuição nos riscos potenciais da ressecção e da morbidade a longo prazo.

Os princípios da Anestesiologia Pediátrica devem ser seguidos a risca, com a manutenção da temperatura corporal + acessos venosos centrais + reposição hidroeletrólítica e sanguínea adequadas, incluindo a reposição de plaquetas e/ou plasma fresco, monitorando TA, diurese, PVC e PAM + ventilação cuidadosa, monitorando a saturação de O₂ e de CO + rápida identificação e correção das alterações que possam ocorrer.

O manejo profilático da dor com novas drogas anestésicas locais de longa duração + cateteres epidurais + administração intravenosa contínua de narcóticos por bombas de infusão tem conseguido excelente efeito em limitar a dor pós-operatória, permitindo uma recuperação mais rápida, menos traumática e com menor índice de complicações.

Neoplasias sólidas mais freqüentes na infância e adolescência

Tumor de WILMS = NEFROBLASTOMA

Definição

Nefroblastoma é um tumor renal embrionário trifásico, com as células blastematosas, mesenquimais e epiteliais presentes em proporções e graus de diferenciação variáveis.

É a neoplasia renal + comum na infância, e seu tratamento serve de paradigma para o tratamento dos tumores sólidos da infância.

Epidemiologia

- ♦ 5 a 10 % dos tumores na infância ou afeta 1: 10.000 crianças
- ♦ Pico de incidência = 3,5 anos
- ♦ 90 % abaixo de 7 anos
- ♦ 5 – 10 % bilaterais (sincronos ou assincronos)

- ♦ Anomalias associadas
 - Malformações genitourinárias (4 – 8%) = criptorquia, hipospádia, displasia renal,...
 - Aniridia (1%)
 - Hemihipertrofia (3% x 0,003% grupo controle)
 - Síndrome de Beckwith-Wiedmann

Etiopatogênia

- ♦ 30 a 40 % das crianças com Tumor de Wilms tem restos nefrogênicos
- ♦ O gene tumoral supressor WT1 está deletado, homozigoto, no mínimo em parte, nos tumores de Wilms esporádicos. Também tem sido descritos casos de alterações específicas no gene WT1, tanto em Wilms esporádico quanto familiar.
- ♦ Há três síndromes distintas com predisposição genética para a doença de Wilms :
 - ♦ WAGR = **W**ilms + **A**niridia congênita + malformações **G**enitourinárias + **R**etardo mental – tem *deleção constitucional da banda q13 do cromossomo 11*, portanto tem o **gene WT1**, *supressor do cromossomo 11p3*, com aproximadamente 50 kb de DNA e contem 10 exons.
 - ♦ DDS = **S**índrome **D**enys-**D**rash – associação de Wilms + Intersexo + Insuficiência Renal progressiva. Todos pacientes tem mutações pontuais no **gene WT1**
 - ♦ BWS –**S**índrome **B**eckwith-**W**iedemann, com “mega” crescimento, ou seja, + neonato grande (GIG) + visceromegalia + macroglossia + hipoglicemia hiperinsulinêmica + predisposição a Wilms, ou rhabdomyosarcomas, neuroblastoma ou hepatoblastoma. Tem o **gene WT2**, com *alteração no braço curto do cromossomo 11, em 11p15*.
- ♦ Análise cromossômica de Wilms que acometem vários membros de uma mesma família não encontrou relação com genes WT1 ou WT2, portanto confirmou serem casos familiares e não hereditários. Porém este novo gene ainda não foi localizado, nem isolado. Acredita-se que a herança seja autossômica dominante, com expressividade e penetração variáveis.
- ♦ Uma 4ª alteração, a *perda do braço longo do cromossomo 16*, é encontrada em outros 20 % de portadores de Wilms.

Manifestações clínicas

- ♦ Massa abdominal assintomática, firme, regular - 68%
- ♦ Dor abdominal
- ♦ Hematúria macro ou microscópica – 25%
- ♦ Hipertensão - 25% - por aumento na produção de renina
- ♦ Febre
- ♦ Varicocele – por obstrução da veia renal
- ♦ Malformações associadas – ver nas síndromes

Patologia

- ♦ Os tumores de Wilms geralmente são unicêntricos, mas 7 % são multicêntricos
- ♦ Incidência igual nos rins Dir. e Esq., e se inicia em qualquer parte do rim
- ♦ Aspecto microscópico inclui em proporções variáveis células do blastema, do estroma e epiteliais
- ♦ **Restos nefrogênicos intralobares** - lesões precursoras situadas na periferia dos lobos renais. São encontradas em 30 % dos Wilms e em 1 % das autópsias perinatais.
- ♦ **Nefroma Mesoblástico Congênito** – é a forma benigna, curável geralmente só com a nefrectomia.
- ♦ **Anaplasia** = presença de células tumorais com núcleos poliploides gigantes. Na Anaplasia focal elas estão restritas ao tumor primário.
- ♦ **Sarcoma de células claras** é um tumor com pior prognóstico do que o Wilms, por sua ampla distribuição de metástases e alto índice de recaída, cujos padrões variáveis (epitelióide, mixóide e cístico) fazem diagnóstico diferencial com o Wilms.
- ♦ **Tumor rhabdóide do rim**, antigamente confundido com Wilms. Metastases para pulmão e cérebro

Exames complementares

- ♦ Ecografia abdominal & T.C. com contraste – confirma massa sólida, origem renal, extensão do tumor, uni ou bilateral, metástases, extensão intravascular (?)
- ♦ Rx de tórax
- ♦ Estadiamento clínico, laboratorial, por imagens e cirúrgico

Diagnóstico diferencial

- ♦ variantes histológicas, com anaplasia
- ♦ Nefroma Mesoblástico Congênito
- ♦ Sarcoma de células claras
- ♦ Tumor rabdóide do rim
- ♦ Neuroblastoma de supra-renal

Medidas terapêuticas

- ♦ Cirurgia
 - ♦ Ressecção total, se possível, com estadiamento cirúrgico acurado, referente à invasão da cápsula, dos linfonodos, da veia renal e do rim contralateral (usando protocolo NWTS ou SIOP ou GCBTTW)
 - ♦ Ou Biópsia e QT pré-operatória, com posterior ressecção à diminuição do tumor, com a finalidade de preservar o máximo de tecido renal . Está indicado nos tumores bilaterais, ou em rim único, ou grandes, irressecáveis. Atinge sobrevida de até 87 %
- ♦ Quimioterapia = Actinomicina D + Vincristina e nos estádios III e IV + adriblastina
 - histologia desfavorável = acrescentar Etoposida + Ciclofosfamida + .
- ♦ Radioterapia – estádios III e IV, ou histologia desfavorável

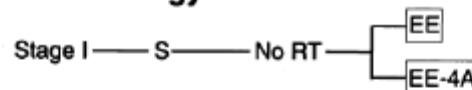
Recursos preventivos → Tratamento menos agressivo

Complicações

- ♦ Cirúrgicas - 19.8% , sendo 6,9% por obstrução intestinal, e 5,8% por extensa hemorragia intraoperatória
- ♦ Quimioterapia – Adriamicina é cardiotoxica
- ♦ Radioterapia
 - ♦ Obstrução intestinal(11%)
 - ♦ Alterações renais contralaterais, nos ovários, e redução na capacidade pulmonar
 - ♦ Neoplasia secundária – 18 +- 6% até 34 anos após diagnóstico

Prognóstico

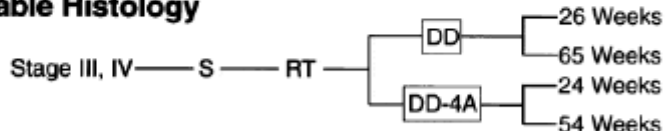
Favorable Histology



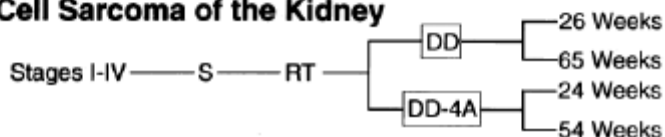
Favorable Histology



Favorable Histology



Clear Cell Sarcoma of the Kidney



Sobrevida geral atinge a 85 %. Os dois fatores prognósticos são o estadiamento e histologia do tumor, que pode ser:

- ♦ FAVORÁVEL – Nefroma mesoblástico congênito (benigno)
 - Nefroblastoma rabdomiomatoso fetal
- ♦ DESFAVORÁVEL – Anaplasia nos estádios II, III e IV

- Sarcoma de células claras – metástases ósseas e cerebrais + recidivas tardias
 - Tumor rabdóide – separar do Wilms
 -
-

NEUROBLASTOMA

Definições

- ♦ **NEUROBLASTOMAS (NB)** são neoplasias derivadas das células neuroblásticas primitivas.
- ♦ **GANGLIONEUROMAS** são as formas benignas, constituídas exclusivamente por células totalmente diferenciadas.
- ♦ **GANGLIONEUROBLASTOMAS** são o estágio intermediário, por maturação (REGRESSÃO) espontânea ou induzida pelo tratamento.

Epidemiologia

- ♦ 7,7 a 10,5 : 1.000.000 crianças < 15 anos – tumor maligno intraabdominal + comum na infância
- ♦ *in situ* – 1/39 necropsias de lactentes < 3 meses (Regressão espontânea ?)
- ♦ Idade média ao diagnóstico = 2 anos
- ♦ 75 % dos casos < 4 anos
- ♦ Origem mais comum é na Adrenal – 38 %
- ♦ 20 – 25 % são hereditários = mutação pré-zigótica (germinativa) + evento pós-zigótico (somático)
- ♦ Associação com outras patologias de origem neural (Neurofibromatose, Hirschsprung)

Histopatologia

- ♦ Células neoplásicas são uniformes, redondas, com mitoses freqüentes e núcleos hipercromáticos, redondos, densos, agrupadas ao redor de um centro com processos neurais fibrilares se entrelaçando em forma de **roseta (Homer-Wright)**. São ninhos de células tumorais, separadas por septos fibrovasculares, com áreas de hemorragia, calcificação e necrose.
- ♦ Classificação de SHIMADA
 - ♦ Rico em estroma, com a presença de “Schwannian spindle cell stroma”, que pode ser subdividido em nodular, misto e bem diferenciado
 - ♦ Pobre em estroma, subdividido em Bem diferenciado e Mal diferenciado

Etiopatogênica - Etiologia desconhecida.

- ♦ Alterações citogenéticas
 - 75 % → perda do gene supressor do NB (deleção na região distal 1p32 do braço curto do cromossomo 1)
 - 30 % → amplificação do oncogene *N-myc* na porção distal do braço curto do cromossomo 2
- ♦ Variedades bem indiferenciadas = TU de células redondas, pequenas e indiferenciadas

Manifestações clínicas - muito variadas

- ♦ 72 % = aumento de volume abdominal
- ♦ 28 % = febre
- ♦ 22 % = anorexia, emagrecimento e < atividade
- ♦ 17 % = dor abdominal
- ♦ 17 % = protusão ocular, equimoses peri-orbitárias
- ♦ Diarréia pela secreção do polipeptídeo intestinal vasoativo
- ♦ Dor óssea pelas metástases ósseas
 - ♦ < 1 mês tem + nódulos subcutâneos azulados
 - ♦ < 1 ano tem + NB torácico
 - ♦ > 1 ano tem + NB abdominal (75 %)

Exames complementares

- ♦ Ecografia abdominal e torácica + Rx tórax + Cintilografia óssea + Rx áreas suspeitas
- ♦ Se NB abdominal (SR ou gânglio) → T.C. abdominal c/ contraste
- ♦ Hemograma, coagulograma, DHL, TGO, TGP, E.Q.U., VMA e HVA urinários, E.P.F.

Estadiamento – segundo INSS modificado e recomendado pelo Children's Cancer Group e o Pediatric Oncology Group (retirado de DeVita)

<i>Stage</i>	<i>Description</i>
Stage I	Localized tumor with complete gross excision, with or without microscopic residual disease; representative ipsilateral lymph nodes negative for tumor microscopically (nodes attached to and removed with the primary tumor may be positive)
Stage IIA	Localized tumor with incomplete gross excision; representative ipsilateral nonadherent lymph nodes negative for tumor microscopically
Stage IIB	Localized tumor with or without complete gross excision, with ipsilateral nonadherent lymph nodes positive for tumor. Enlarged contralateral lymph nodes must be negative microscopically
Stage III	Unresectable unilateral tumor infiltrating across the midline (defined as the vertebral column), with or without regional lymph node involvement; or localized unilateral tumor with contralateral lymph node involvement; or midline tumor with bilateral extension by infiltration (unresectable) or by lymph node involvement
Stage IV	Any primary tumor with dissemination to distant lymph nodes, bone, bone marrow, liver, skin, or other organs (except as defined for stage IVS)
Stage IVS	Localized primary tumor (as defined for stage I, II-A or II-B), with dissemination limited to skin, liver, or bone marrow (less than 10% of nucleated cells identified as malignant) (limited to infants younger than 1 year of age)

Medidas terapêuticas

- ♦ Remoção cirúrgica total/parcial ou biópsia c/estudo genético + Punções aspirativas de medula óssea
- ♦ Quimioterapia & Radioterapia conforme estadiamento (* ver estágio 4S)

Recursos preventivos – inexistem.

Fatores de Prognóstico - Conforme tabelas abaixo :

	Nutrição	Estádio	Celularidade	Hist. Conven.	Hist. Shimada
Favorável	Eutrófica	I, II e IV-S	Anaploidia	Ganglioneuro.	Madura
Desfavorável	Desnutrido	III e IV	Diploidia	Neuroblastom.	Imatura **

	Local	Índice DNA	Ferritina	N-myc	N-Enolase	DHL
Favorável	Cerv.-Torác.	> 1,0	> 140	Amplific. < 3	>	>
Desfavorável	Abdome	< 1,0	Normal	Amplific > 10	Normal	Normal

** histologia rica em estroma, indiferenciada, nodular, e todos pobres em estroma

Prognóstico de 10 anos de sobrevida

I=88% II=90% III= 63% IV=21% IV-S=81%

LINFOMAS NÃO-HODGKIN (LNH) e DOENÇA DE HODGKIN (DH)

Definição

Grupo de neoplasias, que acometem crianças, derivadas dos linfócitos T ou B, com características heterogêneas, e necessitando abordagem individualizada.

Epidemiologia

- **L.N.H.** = 10 % das neoplasias da infância (50 % na África equatorial, e tipo Burkitt)
- 75 % - localização extraganglionar e já em fase avançada ao diagnóstico
- 2 a 3 Masc. : 1 Fem.
- Associação com deficiências imunológicas congênitas (Agamaglobulinemia ligada ao sexo) ou adquiridas.
- Os tipos de LNH que predominam na infância são os mais agressivos de mais alto grau de malignidade:
 - ♦ Linfoma linfoblástico indiferenciado (geral// T-derivado, linfoblástico, mediatinal) = 30 %
 - ♦ Linfomas pequenas células não clivadas (geral// B-derivados, Burkitt ou não, abdominal) = 50 %
 - ♦ Linfomas de grandes células difusos (Histiocíticos difusos) = 15 %
- **DOENÇA DE HODGKIN (DH)** - só 10 % ocorrem antes dos 16 anos de idade (mas são + comuns na África, Brasil) com linfadenopatia cervical indolor de + 4-6 semanas de evolução

Etiopatogênia

Células linfóides primitivas (*stem cells*) dão origem aos linfócitos T e B, que sofrem um processo de maturação sob ação de diversos antígenos de superfície. Os antígenos DC3 e CD7 agem na linhagem T imatura, causando os LNH "linfoblásticos", predominantemente mediastinais. Os antígenos CD19, 20, 22 agem nas células B maduras, causando os LNH "pequenas células não clivadas".

Manifestações clínicas

- ♦ mais freqüente é **massa abdominal** de crescimento rápido c/ queixas gastrointestinais (vômitos, obstipação, diarreia, Invaginação intestinal, Apendicite Aguda...) + ascite, hepatoesplenomegalia
- ♦ **Massa mediastinal** c/ manifestações compressivas respiratórias, vasculares, derrame pleural e em 80% dos casos c/ infiltração de medula óssea
- ♦ Massas **cervicais** sempre pensar em **DH**

Diagnóstico e diagnósticos diferenciais

- ♦ Estadiamento – conforme protocolo do "Saint Jude Children's Research Hospital"
- ♦ Estudo imunofenotípico + análise citogenética do material retirado da medula óssea ou da biópsia do Tu

Medidas terapêuticas

- ♦ Cirurgia diagnóstica = só punção aspirativa de medula óssea, e s/n biópsia de gânglios periféricos e/ou do tumor
- ♦ Invaginação intestinal, obstrução intestinal, perfuração → ser o menos invasivo possível
- ♦ Estadiamento cirúrgico → só por Videolaparoscopia, em raros casos selecionados.
- EXCEÇÃO → **DH**, que necessita biópsia do maior número de gânglios suspeitos para estadiamento
- ♦ **LNH** = Quimioterapia (+ radioterapia quando necessita rápida redução do tumor)
- ♦ **DH** = Radioterapia (+ quimioterapia em casos avançados)

Complicações

- ♦ Neutropenia
- ♦ Neoplasias secundárias em 11% após 10 anos

Prognóstico

- ♦ 90 % tem excelente resposta no início do tratamento
- ♦ Aproximadamente 90% das crianças em estágio inicial, e 70% dos com doença avançada tem sobrevida longa livre da doença após 5 anos.

HEPATOBLASTOMA (HB)

Definição - Hepatoblastoma (HB) é a neoplasia formada por tecido hepático embrionário

Epidemiologia

- ♦ 2 a 4 % dos tumores da infância são tumores hepáticos
- ♦ 70 % malignos (Hepatoblastoma (75%), Hepatocarcinoma e Sarcoma mesenquimal)
- ♦ 30 % são benignos (Hemangioma, Hemangioendotelioma, Hamartomas e Adenomas hepatocelulares)
- ♦ Correlação significativa entre Hepatoblastoma e Polipose familiar adenomatosa (> 500 – 1.000 x incidência de HB)

Etiopatogênese - desconhecida.

Manifestações clínicas

	Nódulo geralmente	+ freqüente em	Idade média ao diagnóstico	
Hepatoblastoma	Unifocal	Meninos	1 ano	
Hepatocarcinoma	Multifocais	Meninas	12 anos	

- ♦ HB ocorre geralmente nos 3 primeiros meses de vida, como massa única no lobo hepático direito (sem relação com cirrose ou hepatite B).
- ♦ 10 % tem sinais de puberdade precoce isosexual, por produção hepática de H.C.G.
- ♦ Alfa-fetoproteína aumentada em 85 – 90 % do HB e 60 – 90% dos Hepatocarcinomas
- ♦ É rara a presença de icterícia no diagnóstico inicial (HB ou HC)
- ♦ 10 % tem metástases pulmonares ao Rx de tórax no diagnóstico inicial (HB ou HC)

Exames complementares

- ♦ Ecografia abdominal inicial + TC ou RM para definir plano cirúrgico.

Medidas terapêuticas

- ♦ Ressecção total primária é essencial, e deve ser cuidadosamente programada
- ♦ Ou no mínimo biópsia extensa do tumor (Anatomia Patológico com biologia molecular), com QT e posterior tentativa de ressecção
- ♦ Quimioterapia PRÉ e/ou PÓS-operatório → Cisplatina sempre + Adriamicina nos > 2 anos
- ♦ Radioterapia tem efeito limitado no tratamento de ambos tumores
- ♦ Transplante hepático se não houver metástases extra-hepáticas

Complicações

- ♦ da quimioterapia = Adriamicina é miocardiotoxic (dose cumulativa dependente)
- ♦ a não resposta ao tratamento
- ♦ da cirurgia (alto risco) = 75 % sobrevida

Prognóstico - melhorou muito com :

- ♦ Diagnósticos por imagem mais detalhados e confiáveis
- ♦ Agentes quimioterápicos eficientes
- ♦ ressecções hepáticas extensas, meticolosas conhecendo exatamente a segmentação anatômica do fígado, e com cauterio ultrassônico
- ♦ Programas de transplante de fígado

RABDOMIOSARCOMA (RMS)

Definição - Sarcomas de tecidos moles, são neoplasias do tecido muscular esquelético.

Epidemiologia

- ♦ RMS é pouco menos freqüente que o tumor de Wilms ou o Neuroblastoma
- ♦ É a neoplasia de tecidos moles + comum na infância.
- ♦ Idade média ao diagnóstico = 4 anos
- ♦ 30% tem anomalias congênitas, geralmente genitourinárias
- ♦ Portadores da Síndrome de Li-Fraumeni ou da Neurofibromatose tipo I tem maior risco de terem Rbdomiosarcoma

Etiopatogênia

- ♦ Etiologia desconhecida. Há especulações sobre a importância da exposição fetal ao álcool, hidantoinatos, irradiações e a pais fumantes
- ♦ Classificação anátomo-patológica
 - **EMBRIONÁRIO (+ comum)** – células fusiformes de estriação cruzada + núcleos c/ invaginação + cromatina agrupada. Adquire características diferenciadas quando paratesticular ou vaginal.
 - **BOTRIÓIDE (prognóstico + favorável)** – aspecto celular frouxo, aparência mixóide, infiltração eosinofílica no estroma
 - **ALVEOLAR (mau prognóstico)** – células alinhadas ao longo de membranas delicadas/ traves espessas de colágeno
 - **INDIFERENCIADO** – pleomórfico, célula redonda, contorno irregular, pouco citoplasma
 - **SARCOMA DE EWING Extra-ósseos**, em partes moles

Manifestações clínicas

Em qualquer faixa etária, sendo as localizações + comuns (10 a 15 % cada) = órbita, cabeça e pescoço, bexiga/próstata, tórax e retroperitônio.

Ou podemos dizer que 29% ocorrem na cabeça e pescoço (13% na órbita), 29% no abdome ou genitais (paratesticular, bexiga, próstata, vagina Outros 22% se originam nos tecidos moles das extremidades (+ membros inferiores)

Diagnóstico e diagnósticos diferenciais - conforme classificação

Estadiamento

- ♦ Com uso de exames de imagem (Rx, TC, RNM) + cintilografia óssea + pesquisa de invasão de medula óssea
- ♦ Utilizar o **protocolo IRSG** (Intergroup **R**habdomyosarcoma **S**tudy **G**roup), baseado no estadiamento e grupos clínicos **TNM** (tamanho do **T**ecido, invasão de **N**ódulos Linfáticos, presença de **M**etástases)

Medidas terapêuticas

- ♦ Biópsia inicial = Sempre retirar ampla peça cirúrgica e encaminhar ao exame imuno-histoquímico(?), de microscopia eletrônica (útil) e genético (diferenciar RMS embrionário do RMS alveolar)
- ♦ Ressecção cirúrgica inicial, se possível, e evitando seqüelas importantes. Ex.: Paratesticulares com exploração das cadeias ganglionares)
- ♦ Quimioterapia e Radioterapia (I.R.S. – 1972 até hoje)
- ♦ Radioterapia é utilizada no pós-operatório em todos pacientes, exceto os do grupo I, com histologia favorável, e nos casos pélvicos selecionados, com confirmação patológica de remissão completa pós-quimioterapia.
- ♦ Revisão cirúrgica = “*second-look surgery*”

Complicações

- ♦ variáveis conforme local, estágio e cirurgia realizada
- ♦ Metástases são + frequentes quando tumor original é na próstata (41%), paratesticular (26%), ou genitourinário (24%)

Prognóstico - sobrevida de 30 a 40 % com 8 anos após o diagnóstico.

Tumores de células germinativas

TERATOMA sacroccígeo (TSC)

Definição - São neoplasias embrionárias contendo tecidos dos três folhetos germinativos, e são derivados de células totipotentes, com predomínio ectodérmico

Epidemiologia

- ♦ 65% são sacro-coccígeos, 10% mediatinais e 10% gonadais
- ♦ 1 : 40.000 nascidos vivos → TSC são a neoplasia NEONATAL + comum
- ♦ + de 80% são benignos (formas madura e imaturas dos 3 folhetos germinativos)
- ♦ Apos 2 meses de idade + 50 % são malignos (o tipo + frequente é o **Tumor do saco vitelínico** ou **“Yolk Sac Tumor”**, que também é o + frequente entre os testiculares)
- ♦ Alta incidência de anomalias vertebrais, anoretais, e genitourinárias, causando principalmente disfunções urológicas, como disfunção do esfíncter vesical

Etiopatogênia - desconhecida.

Manifestações clínicas

- ♦ Tumor sacrococcígeo irregular, com áreas desde císticas até ósseas, e com ocasional extensão pre-sacral, que pode ser diagnosticada pelo toque retal.
- ♦ Sinais de obstrução urinária e fecal

Diagnóstico e diagnósticos diferenciais

- ♦ Diferenciar de Lipoma, Meningomielocoele, Linfangioma,
- ♦ Pesquisar componente pré-sacro e extensão pélvica e até abdominal
- ♦ Alfa-fetoproteína é excelente indicador de malignidade

Medidas terapêuticas

- ♦ TSC FETAIS – cesárea após 30 semanas, quando houver maturidade pulmonar
- ♦ Cirurgia - o + breve possível
 - ressecção completa do tumor + exérese do cóccix
 - abordagem sacra ou combinada (abdominal)
- ♦ Quimioterapia – nos TSC malignos

Prognóstico

- ♦ Recidiva local em 0% dos paciente se o cóccix for removido e 8 - 37% se não for.
- ♦ 95% de cura nos TSC benignos
- ♦ 28 % de sobrevida nos TSC malignos com doença localizada e 4 % nos que tem doença metastática

TUMORES GONADAIS

Epidemiologia

Menos de 1 % das neoplasias na infância ocorre no trato genital feminino, e maioria é no ovário (diferente dos adultos, em que freqüentemente acometem colo e corpo uterino, vagina e vulva).

- ♦ OVÁRIO
 - ♦ 95 % são teratomas císticos, a maioria benignos.
 - ♦ Os tumores malignos + freqüentes são Tumores germinativos (92% no Hospital A. C. Camargo – SP, e destes aproximadamente 29% são Teratomas imaturos, 29% são Disgerminomas e 24% são tumores do seio endodérmico = “Yolk Sac Tumor”)

Menos de 1% das neoplasias na infância ocorrem nos testículos, e Seminomas e Carcinomas de testículos (freqüentes nos adultos) não ocorrem na infância.

- ♦ TESTÍCULOS
 - ♦ 65% são tumores de seio endodérmico = Tumor de saco vitelino = “Yolk Sac Tumor”
 - ♦ 14 % são teratomas – a maioria benignos.

Etiopatogênica

- ◆ As células germinativas no saco vitelínico extra-embriônico são reconhecidas no embrião humano com 4 semanas de vida, e migram pela linha mesentérica dorsal, atingindo a crista gonadal na 6ª semana de vida, aonde formarão as gônadas, e dependendo do grau de imaturidade destas células teremos desde um teratoma maduro até um tumor de seio endodérmico.

Manifestações clínicas

OVÁRIO

- ◆ Tumor palpável
- ◆ Dor abdominal no baixo ventre
- ◆ Dor abdominal aguda + náuseas e vômitos por torção do ovário com tumor
- ◆ Puberdade precoce, masculinização ou sangramento vaginal se TU tem função endócrina
- ◆ É essencial um exame físico completo, com toque retal.

TESTÍCULO

- ◆ A maioria dos casos são meninos com menos de 2 anos de idade (média = 17 meses) com crescimento testicular progressivo, indolor, sem outras manifestações clínicas.

Exames complementares

OVÁRIO

- ◆ Ecografia de abdome total com Doppler colorido
- ◆ Rx de tórax
- ◆ Dosagem sérica dos marcadores (alfa-Fetoproteínas + beta-HCG + DHL)
- ◆ Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear de abdome e pelve
- ◆ Posterior estadiamento pelo oncologista pediátrico

TESTÍCULO

- ◆ Ecografia com Doppler colorido dos testículos
- ◆ Restante dos exames = tumores de ovário

Diagnóstico e diagnósticos diferenciais

OVÁRIO

- ◆ Diferenciar se houve torção do ovário
- ◆ Pesquisar metástases e invasão pélvica e até abdominal

TESTÍCULO

- ◆ Escroto Agudo, Hidrocele testicular

Medidas terapêuticas

- ◆ OVÁRIO – Quimioterapia pré-operatória no tumores maiores, com risco de romperem no trans-operatório, formando uma pseudocápsula e até diminuindo o volume da massa, seguido da exérese cirúrgica por laparotomia, com ampla margem de segurança.
- ◆ TESTÍCULO –
 - ◆ Se Tumor de Seio endodérmico – orquiectomia radical via inguinotomia ampla, e se suspeita de invasão ganglionar é indicada a linfadenectomia retroperitoneal.
 - ◆ Se Teratoma – enucleação ou orquiectomia radical ?
- ◆ Quimioterapia e/ou Radioterapia pós-operatória – conforme avaliação do oncologista pediátrico

Prognóstico

- ◆ OVÁRIO - Sobrevida de 5 anos livre da doença > 86 %
 - ◆ TESTÍCULO - Sobrevida de 5 anos livre da doença > 87 %
-

4 - Pós-testes - Responda verdadeiro (V) ou falso (F):

1. **(V) - (F)** - Os tumores sólidos + frequentes nas crianças de 0 a 10 anos e nos adolescentes dos 10 aos 20 anos são respectivamente o Tumor de Wilms e o Linfoma.
2. **(V) - (F)** - Os tumores gonadais (ovário e testículo) diminuem sua incidência durante a puberdade.
3. **(V) - (F)** - As neoplasias na infância tendem a ter períodos de latência + curtos, crescimento + rápido, serem + invasivos e raramente serem associados aos agentes carcinogênicos implicados nas neoplasias de adultos.
4. **(V) - (F)** - As neoplasias na infância tendem a ser menos responsivos ao tratamento quimioterápico do que os mesmo tumores na fase adulta.
5. **(V) - (F)** - São reconhecidos 2 tipos de oncogenes, o WT1 e o WT2, ambos no cromossomo 1, como predisposições genéticas para o Nefroblastoma .
6. **(V) - (F)** - O Tumor de Wilms tem maior incidência em crianças portadoras de Hemihipertrofia, Aniridia, Síndrome de Beckwith-Wiedmann e malformações genito-urinárias.
7. **(V) - (F)** - Os diagnósticos de Tumor de Wilms e do Neuroblastoma na maioria dos casos são feitos por massas abdominais indolores à palpação.
8. **(V) - (F)** - Os Ganglioneuromas são Neuroblastomas em regressão, por maturação espontânea ou induzida pela tratamento.
9. **(V) - (F)** - Alterações citogenéticas nos cromossomos 11 e 12 foram relacionadas ao Neuroblastoma.
10. **(V) - (F)** - O Neuroblastoma *in situ* é encontrado em mais de 1/3 das necropsias de lactentes < 3 meses de idade.
11. **(V) - (F)** - O diagnóstico anátomo-patológico do Neuroblastoma é feito pela imagem de ninhos de células tumorais em forma de roseta (Homer-Wright).
12. **(V) - (F)** - O prognóstico de uma criança portadora de Neuroblastoma é melhor do que de um Tumor de Wilms.
13. **(V) - (F)** - Os Linfomas Não-Hodgkin na infância geralmente tem localização extra-ganglionar.
14. **(V) - (F)** - Os Rabdomiosarcomas são sarcomas do tecido muscular esquelético que tem incidência semelhante em várias regiões do organismo.
15. **(V) - (F)** - A maioria dos Teratomas Sacrococcígeos são benignos, ressecáveis, sendo essencial a manutenção do cóccix.