

NEOPLASIAS NA INFÂNCIA

CARLOS ROBERTO HEREDIA ANTUNES **
JOSÉ JOAO MENEZES MARTINS *
HILBERTO CORRÊA DE ALMEIDA **
CYRO ALCEU LOBATO ***

SINOPSE : Erros comuns no conceito, diagnóstico e conduta terapêutica das neoplasias na infância. Rotina diagnóstica nos tumores abdominais de crianças. Conquistas recentes em quimioterapia.

INTRODUÇÃO:

Nos últimos 20 anos a sobrevivência de crianças portadoras de neoplasias malignas tratadas convenientemente tem aumentado de modo considerável, embora estejamos longe ainda de um índice de cura satisfatório.

Da análise dos casos curados da literatura, e da experiência do Grupo de Cirurgia Pediátrica demonstra-se que tal progresso é diretamente proporcional à rigidez do diagnóstico, refinamento das técnicas prope-dêuticas e avanços na quimio e radioterapia.

O presente trabalho tece considerações sobre conceitos errôneos em nosso meio (que retardam o diagnóstico), apresenta a rotina diagnóstica dos tumores abdominais e encerra com a apresentação de quimio-terápicos mais recentes.

Iª PARTE

QUADRO 1

NEOPLASIAS NA INFÂNCIA (conceitos errôneos)

- 1 — São tão raras que podem ser esquecidas na prática pediátrica diária
 - 2 — A neoplasia mais freqüente (das abdominais) é o tumor de Willms
 - 3 — Não ocorrem praticamente nunca abaixo dos dois anos de idade
 - 4 — São na esmagadora maioria fatais, e o são sempre que ocorram metástases
 - 5 — O cirurgião deve receber o caso *após* o diagnóstico
-

* Auxiliar de Ensino do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, UFRGS.
Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre.
** Auxiliar de Ensino do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina de Porto Alegre, UFRGS.
Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre.
*** Membro do Serviço de Cirurgia Pediátrica do Hospital Ernesto Dornelles, Porto Alegre.

1 — SÃO TÃO RARAS QUE PODEM SER ESQUECIDAS NA PRÁTICA PEDIÁTRICA DIÁRIA

Nos países desenvolvidos, as neoplasias da criança totalizam 1% do TOTAL de admissões hospitalares. Esta cifra no entanto, é forçosamente mais baixa em nosso meio, aonde as doenças infecciosas e carenciais ocupam o 1º plano.

Estatisticamente entre nós, um pediatra deverá diagnosticar 2 neoplasias por ano. Cabe a este buscar agressivamente ao câncer nas visitas de rotina, quando prescreve vacina ou muda a alimentação, e antes do surgimento dos sintomas ou tumor óbvio, ATRAVÉS DE CUIDADOSA PALPAÇÃO abdominal e cervical.

A importância do diagnóstico precoce fica explícita pelas seguintes cifras:

- neoplasias diagnosticadas até os 2 anos de idade: 70 a 75% de curas
- neoplasias diagnosticadas após os dois anos: 18 a 24% de cura (Chisholm)

Um dos maiores retardos diagnósticos ocorre quando a manifestação inicial é também uma queixa vaga como dor abdominal ou diarreia, tão freqüentes na prática diária.

— a neoplasia intraabdominal mais freqüente em nosso meio é o linfossarcoma primariamente intestinal. Em todos os casos tratados pelo nosso grupo havia história prévia de diarreia, emagrecimento, dores abdominais vagas e febrícula ÉSTES TINHAM SIDO TRATADOS SINTOMATICAMENTE COM TÔDA UMA GAMA VARIADA E INÚTIL DO ARSENAL TERAPÊUTICO DISPONÍVEL, perdendo-se precioso tempo até o diagnóstico evidente por tumor palpável ou sub-oclução.

Dos 20 casos examinados no trabalho pioneiro de Fagundes, 7 apresentaram-se apenas quando do estabelecimento do abdômen agudo (invaginação ou sub-oclução), mas em todos estava presente a sintomatologia prévia.

— os tumores sólidos retroperitoneais, o Wilms e neuroblastoma, são diagnosticados sempre(!) pela mãe ao dar banho ou vestir o paciente.

No entretanto, um estudo realizado por Clathworthy nos casos de neuroblastoma provou que 70% apresentavam queixas prévias por *longo tempo* de dor no membro inferior do lado afetado mais hipertermia inexplicável.

Na experiência do grupo conta-se um caso de neuroblastoma que foi previamente submetido a gesso pelvi-podálico com o diagnóstico de necrose asséptica da cabeça do fêmur, e outro submetido a revisões neurológicas e ortopédicas repetidas durante 8 meses por dor no MID, tendo a investigação para tumor retroperitoneal efetuado, após este longo período, o diagnóstico.

— As adenopatias cervicais são de ocorrência banal, e pelo número deixam de ser valorizadas como possíveis neoplasias.

No entretanto, em 18 biópsias cervicais realizadas pelo Grupo de janeiro a agosto de 1970, obtiveram-se 4 positivas para malignidade.

PORTANTO:

CADA PEDIATRA DEVE DIAGNOSTICAR 2 NEOPLASIAS/ANO
 BUSCA-LA AGRESSIVAMENTE AO PRESCREVER VITAMINAS,
 VACINAS OU AO FAZER REVISÃO ALIMENTAR

2 — A NEOPLASIA MAIS FREQUENTE É O TUMOR DE WILLMS

Esta impressão difundida em nosso meio decorre da inexistência de estatísticas nacionais sobre a matéria.

Em verdade, os dados da literatura em língua inglesa, se excluirmos os tumores do Sistema Nervoso Central, o tumor de Willms aparece em 1º lugar com 26%, seguindo-se o Neuroblastoma com 19% e o linfoma com 4%.

Embora faltem dados oficiais, os trabalhos de Fagundes apontam o linfoma histologicamente semelhante ao tumor de Burkitt como tumor mais frequente.

Este fato se reveste da maior significação clínica, tendo-se em vista a curabilidade potencial desta neoplasia quando diagnosticada precocemente e tratada com o esquema proposto por Burkitt.

ESTADOS UNIDOS

SNC
 WILLMS
 NEUROBLASTOMA
 OUTROS
 LINFOMA

BRASIL (RGS)

LINFOMA
 WILLMS
 NEUROBLASTOMA
 OUTROS

3 — NÃO OCORREM PRATICAMENTE NUNCA ABAIXO DOS DOIS ANOS DE IDADE

— Este conceito faz com que não sejam investigadas agressivamente as possibilidades de neoplasia, justamente na faixa etária mais revisada pelo pediatra para controle de peso, alimentação e vacinas.

Um caso da experiência do Grupo foi operado com 30 horas de vida, portador de leiomiossarcoma de rim. E' considerado curado (6 anos de sobrevida) seguindo-se a regra de Koop (idade ao tempo da cirurgia mais 9 meses). A importância do diagnóstico nesta idade obriga a repetir os dados do quadro 1.

NEOPLASIAS DIAGNOSTICADAS ATÉ OS 2 ANOS DE IDADE:
70-75% DE CURA

NEOPLASIAS DIAGNOSTICADAS APÓS OS 2 ANOS DE IDADE:
18-24% DE CURA

4 — SÃO NA ESMAGADORA MAIORIA FATAIS, E O SÃO SEMPRE QUE OCORREM METÁSTASES

Embora no cômputo global os resultados ainda estejam longe de ser satisfatórios, um considerável avanço tem sido obtido particularmente nos linfomas e tumores de Willms.

A sobrevida destes últimos era de 40% em 1950. Mais recentemente, com o tratamento combinado cirurgia mais irradiação mais quimioterapia (actinomicina D) dobraram estes resultados, tendo sido reportadas séries com mais de 90% de sobrevida (Fernbach e Martin — 1966).

A presença de metástases não exclue a possibilidade de cura:

— Metástases hepáticas em tu de Willms podem ser controladas por quimioterapia mais cirurgia agressiva (hepatectomia parcial).

— Resultados animadores têm sido obtidos em metástases pulmonares como múltiplas deste tumor, usando radioterapia, actinomicina e vincristina.

— Uma metástase pulmonar isolada, resistente ao esquema acima, pode ser removida por segmentectomia ou lobectomia.

— Clathworthy aponta em sua revisão de neuroblastomas 5 casos com metástases hepáticas curadas pela radioterapia, assim como dois casos com metástases sub-cutâneas com o mesmo comportamento.

PORTANTO:

A SOBREVIDA DO TUMOR DE WILLMS ATINGE HOJE A 90%
PRESENÇA DE METÁSTASES NÃO INDICA NECESSARIAMENTE
INCURABILIDADE

5 — O CIRURGIÃO DEVE RECEBER O CASO APÓS O DIAGNÓSTICO

O acompanhamento de qualquer caso de neoplasia em nosso meio demonstra que, regra geral, o tumor já diagnosticado ou a suspeita do mesmo são enviados ao cirurgião. Este após a cirurgia e a «conveniente espera» para a cicatrização envia ao oncologista, quando não dá por encerrado o tratamento.

Se o paciente pertencer a entidades de assistência médica, os longos procedimentos burocráticos dificultam ainda mais a comunicação entre os facultativos e arrastam um precioso tempo na busca de papéis, enquanto desenvolvem-se as metástases e progride o tumor.

Análise: há uma falta absoluta de comunicação entre os responsáveis pelo tratamento global de uma neoplasia:

cirurgião
 pediatra
 radiologista
 radioterapeuta
 quimioterapeuta
 patologista
 hematologista e endocrinologista (eventualmente)

Resultados:

— Ocorre um atraso injustificável na execução dos procedimentos diagnósticos.

— Os casos não são investigados de uma maneira sistemática e uniforme.

— Os casos cirúrgicos não são planejados em função das possibilidades oferecidas pela quimio e radioterapia pré e trans operatórias.

— A avaliação dos resultados obtidos não pode ser executada, devido a falta de unidade, conceitos de estadiamento e tipos de tratamento.

PORTANTO:

AS NEOPLASIAS NA INFÂNCIA DEVEM SER ESTUDADAS E TRATADAS POR UM GRUPO INTERESSADO NO PROBLEMA, DESDE A BAIXA NO HOSPITAL (CIRURGIÃO — PEDIATRA — PATOLOGISTA — RADIOTERAPEUTA — QUIMIOTERAPEUTA) A ELABORAÇÃO DIAGNÓSTICA DEVE SER EXECUTADA EM REGIME DE URGÊNCIA PELO CIRURGIÃO

II PARTE

ESQUEMA DE INVESTIGAÇÃO DE TUMOR ABDOMINAL

- 1) Considerar *urgência* que deve ser operada em 48 horas.
- 2) Exame físico: por um examinador, palpando uma vez apenas (palpações repetidas podem facilitar metástases)
Inclui obrigatoriamente a tomada de pressão arterial e pesquisa de todos os grupos ganglionares e nódulos sub-cutâneos.
- 3) Hemograma, comum de urina, urocultura
- 4) VMA (ácido vanil-mandélico): excreção urinária aumentada no neuroblastoma.
- 5) Estudos radiológicos:
 - chapa simples de tórax e abdômen
 - seriografia metastática
 - venocavografia e urografia excretória
 Estes estudos podem ser complementados por:
 - Trânsito gastro intestinal
 - Enema baritado
 - uretrocistografia
 - linfografia
 - arteriografia seletiva
 - o retropneumoperitônio e o pneumoperitônio têm indicação limitadíssima na criança.
- 6) Medulograma (metástases de neuroblastoma)
Os exames acima permitem levar a um diagnóstico de tipo de tumor e presença de metástases à distância.
- 7) O caso deve ser levado a discussão de grupo, pré-operatório, planejando-se a possibilidade do uso de quimioterápicos pré e transoperatório, e eventualmente irradiação pré-operatória.

VENOCAVOGRAFIA

A venocavografia é um procedimento rádio-diagnóstico que estuda o comportamento dos tumores retro-peritoniais pela injeção de contraste pela veia cava inferior.

Através dela o cirurgião poderá defrontar-se com as seguintes possibilidades:

- a) Invasão, com obstrução total da cava inferior
- b) Invasão intraluminal sem interrupção do fluxo
- c) Compressão extrínseca e/ou desvio da cava
- d) Cava não comprometida

— A revisão estatística dos casos com obstrução total da cava demonstrou serem irressecáveis, mas nos tumores de Willms potencialmente curáveis, se submetidos a Actinomicina D e irradiação pré-cirúrgicas.

- A invasão intraluminal piora o prognóstico, mas alerta ao cirurgião pré-operatòriamente da necessidade de abertura da cava e remoção da metástase intra-luminal.
- A compressão ou desvio auxilia no planejamento da tática cirúrgica, devendo-se sempre obter chapas em ântero-posterior e perfil.

TÉCNICA

Material: caixa de flebotomia
cateter plástico nº 6
contraste
garrote

Pessoal: anestesista
radiologista
cirurgião
auxiliar

- 1) Criação sob anestesia geral
- 2) Flebotomia da safena, ao nível do maléolo externo, perna D (a injeção de contraste à E pode refluir pelas vertebrais E sem delinear a cava)
- 3) Obtenção de uma chapa simples de abdômen
- 4) Garroteamento da raiz da coxa pelo auxiliar
- 5) Injeção de 10 ml de contraste pelo cirurgião, mantendo-se o garroteamento, o auxiliar e o radiologista ficam atentos ao comando do cirurgião
- 6) A um sinal dêste, simultâneamente o auxiliar solta o garrote, o radiologista aciona o aparelho e o cirurgião injeta rapidamente os 10 cm de contraste restante
- 7) Após 5 minutos inicia-se o estudo da urografia excretória.

III PARTE

NOVOS ANTIBLÁSTICOS (Apud Audrey Evans)

CYCLOPHOSPHAMYDE (Cytosan): êste agente alquilante, semelhante à mostarda nitrogenada foi primeiramente testado na Alemanha.

E' relativamente inativo quando em solução, e exige ativação enzimática *IN VIVO* para romper a cadeia do composto e liberar a fração ativa.

Esperava-se que tais enzimas estivessem presentes em grau muito maior nos tecidos tumorais, aumentando a sensibilidade entre êstes e o tecido normal. Infelizmente os mesmos enzimas encontram-se normalmente armazenados no fígado, sendo então êste órgão um ponto crítico de limitação da quantidade de Cytosan possível de ser administrada.

Ele é efetivo no tratamento de neuroblastoma, linfoma, e por vêzes em sarcomas de tecidos moles e Tumor de Ewing.

E' o único agente alquilante que tem consistentemente produzido remissões nas leucemias agudas.

Pode ser administrado por via oral ou parenteral.

Seus principais efeitos tóxicos são depressão da medula óssea, alopecia e cistite hemorrágica. A depressão medular costuma regredir quando a droga é suspensa por uma semana. A cistite hemorrágica pode ser diminuída ou evitada com administração abundante de líquidos.

VINCRISTINA: é um dos 4 alcalóides obtidos da VINCA ROSEA, Linn, com propriedades anticancerosas. Age inibindo a mitose celular durante a metáfase.

Tem sido usada com resultados favoráveis nos neuroblastomas, linfomas e tumores de Willms.

Nos neuroblastomas as análises mais recentes parecem indicar que em crianças não aumenta a sobrevida, mas sim o conforto do paciente durante o período final (Clathworthy).

Tem indicação fundamental no tratamento das metástases pulmonares do tumor de Willms resistentes a Actinomicina.

E' também efetiva no tratamento da leucemia aguda.

Sua administração é endovenosa, usualmente uma vez por semana.

Os efeitos colaterais repercutem sobre o sistema nervoso, com neurites periféricas e perda de reflexos profundos, paresias e convulsões generalizadas.

Causa também, como outros agentes oncolíticos, uma depressão da medula óssea, envolvendo particularmente a eritropoiese.

Pode ocorrer ainda alopecia, constipação severa e mialgia.

VINBLASTINA: — Outro alcalóide do grupo da vincristina, de uso mais fácil e toxidade mais baixa, embora com espectro de atividade também mais reduzido.

E' útil no tratamento a longo prazo dos linfomas, particularmente Hodgkin.

A toxidade é similar à da Vincristina, exceto que as manifestações sobre o SNC são menos intensas. A leucopenia é o maior problema.

DAUNOMICINA: (RUBIDOMICINA) Este agente é uma recente aquisição ao grupo dos agentes antibióticos anticancerosos. Ele inibe as sínteses dependentes do ácido desoxi-ribonucleico.

Os estudos clínicos são ainda limitados, desconhecendo-se a dose ótima e o espectro completo de ação.

Causa remissão num grupo considerável de leucemias, e parece ser efetivo no tratamento de linfomas e neuroblastomas.

L-ASPARGINASE, é uma enzima que desdobra a asparginina, um aminoácido. Este enzima foi encontrado em sôro de cobaios e cul-

turas de *E. coli*. Muitas células normais são capazes de sintetizar a asparginina, mas algumas dependem de fornecimento externo. Estudos *IN VITRO* demonstraram que alguns linfócitos malignos são asparginino-dependentes.

O tratamento de animais de laboratório e pacientes com tumores asparginino-dependentes produziram respostas dramáticas, inclusive remissões completas, embora temporárias, de leucemia aguda.

Uma resposta marcante foi também obtida em pacientes com linfossarcoma.

Esta droga oferece possibilidades animadoras devido a sua especificidade e ação seletiva em células asparginina-dependentes.

No momento é de produção extremamente limitada, o que possibilitou apenas estudos muito preliminares.

SUMMARY: Common errors in the conceit, diagnosis and therapeutic procedures concerning neoplasms in childhood. Diagnostic routine in abdominal tumors of children. Recent advances in chemotherapy.

BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

- 1 — ALLEN, J. et alii — Vena cavagrams in infants and children. *Annals of Surgery*, 160:568-73, Oct. 1964.
- 2 — BOLES JR., T. — Diagnosis of abdominal masses. *Postgraduate Medicine*, 42: 327-33, Oct. 1967 [Separata]
- 3 — CLATWORTHY JR., H.W. — The treatment of neuroblastoma. *CA*, 18, May/Jun. 1968.
- 4 — EVANS, A. — «The treatment of malignant tumors in childhood». In: WILKINSON, A.W. — *Recent advances in pediatric surgery*. 2.ed. London, J. A. Churchill, 1969. Cap.17, p.212-25.
- 5 — FAGUNDES, L.A.; OLIVEIRA, R.M. de; AMARAL, R. — Childhood lymphosarcoma in the State of Rio Grande do Sul, Brazil; report of 20 cases histologically similar to Burkitt's tumor. *Cancer*, 22:1283-91, Dec. 1968.
- 6 — GROSS, R.E.; CHATWORTHY JR., H.W.; MEEKER JR., I.A. — Sacrococcygeal teratomas in infants and children. *Surgery Gynecology and Obstetrics*, 92: 341-54, 1951.
- 7 — PRIEBE, C.J. & CLATWORTHY, H.W. — Neuroblastoma; evaluation of the treatment of 90 children. *Archives of Surgery*, 95:538-45, Oct. 1967.
- 8 — STUCKER, A. — The roentgen diagnosis of abdominal masses in children; intravenous urography VS inferior venacavagraphy. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*, 95:76-90, Sep. 1965.
- 9 — TUMORES en la infancia: informe preliminar, comentarios y normas aprobadas por el comité de estudio y tratamiento. *Revista del Hospital de Niños*: 69-77, Jun. 1966 [Separata]