

TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS

CADERNOS DE CIRURGIA PEDIÁTRICA V. 13
TUMORES DA CRIANÇA

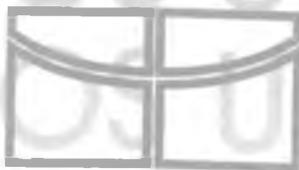
Paulo Tubino
Elaine Alves

TEX
TEX

SITÁRIOS
SITÁRIOS

TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS

EDITORA



UnB

TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS
TEXTOS UNIVERSITÁRIOS

FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA

CADERNOS DE CIRURGIA PEDIÁTRICA V. 13
TUMORES DA CRIANÇA

Paulo Tubino
Elaine Alves

EDITORA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
BRASÍLIA, 1997

Todos os direitos reservados.
Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida,
por qualquer meio, sem a autorização por escrito da Editora.

Impresso no Brasil
EDITORA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
SCS Edifício OK Q. 2 Nº 78
70300-500 Brasília, DF

Copyright © 1997 by Paulo Tubino e Elaine Alves

Direitos exclusivos para esta edição:
Editora Universidade de Brasília

Coleção Textos Universitários

Esta coleção visa publicar textos produzidos pelos docentes para uso em sala de aula, fomentando a criação de material didático na própria UnB.

A atual edição preliminar é impressa pelo processo reprográfico.

Os textos são de responsabilidade dos autores e respectivos departamentos e poderão ser aperfeiçoados para aproveitamento em futuras edições, sob a forma de livro.

Reprografia:
Pedro Lima Neto
Luís Antônio Rosa Ribeiro

Capa:
Elmano Rodrigues Pinheiro

Ficha catalográfica elaborada pela
Biblioteca Central da Universidade de Brasília

A474

Alves, Elaine

Tumores da Criança / Elaine Alves e Paulo Tubino. - Brasília : Editora Universidade de Brasília, 1997.

54p. - (Coleção Textos Universitários)

1. Cirurgia pediátrica. 2. Tumores malignos na criança 3. Câncer na criança I. Tubino, Paulo. II. Título. III. Série.

CDU 616-006.6-053.2

617-053.2

CADERNOS DE CIRURGIA PEDIÁTRICA

Fascículo 13

TUMORES DA CRIANÇA

Elaine Alves
Professora Adjunta

Paulo Tubino
Professor Titular

UnB - 1997

TUMORES DA CRIANÇA

INTRODUÇÃO

A incidência de câncer em crianças entre zero e 14 anos é de, aproximadamente, 11 por 100.000. Destes, quase dois-terços são tumores sólidos. Há variações nas diversas regiões do mundo (Quadro I), tendo em vista a prevalência de doenças infecto-contagiosas nos países subdesenvolvidos, situação semelhante à do *primeiro mundo* no início do século.

Hoje em dia, nos Estados Unidos, o câncer é a segunda maior causa de mortalidade entre um e 14 anos, superada apenas pelos acidentes. É de se esperar que melhorias nas condições de vida, programas de vacinação e acesso ao atendimento médico, nos países considerados em desenvolvimento, façam com que as estatísticas se assemelhem no futuro.

Quadro I - Incidência de câncer em crianças entre zero e 14 anos

| | |
|----------------------|--|
| Estados Unidos | 12,1 por 100.000 crianças brancas 9,3 por 100.000 crianças negras |
| Israel | 30,6 por 100.000 crianças |
| Índia | 6,8 por 100.000 crianças |

Entretanto, deve ser enfatizado que das cerca de 7.500 crianças com menos de 15 anos de idade, que têm câncer nos Estados Unidos a cada ano, 80% serão curadas. Segundo BLEYER (1990), a prevalência de sobreviventes do câncer infantil entre jovens adultos (15 a 45 anos de idade), nos Estados Unidos, que é de uma para 1000 pessoas em 1990, aumentará para uma em 900 pessoas no ano 2000 e, possivelmente, até para uma em 250 pessoas no ano 2010.

Considerando-se que até o início dos anos 60 a sobrevida média de dois anos não ultrapassava 20% dos casos, torna-se evidente a importância do diagnóstico precoce (fundamental para o bom resultado do tratamento) e da instituição de terapêutica adequada.

Atualmente, preocupa-nos a qualidade de vida das crianças que foram curadas e o preço desta cura; não só o financeiro, mas principalmente os custos médicos, psicossociais e intelectuais. Em alguns estudos realizados com sobreviventes do câncer infantil, têm

sido detectadas seqüelas que alteram a qualidade de vida, de modo significativo, em até 40% dos pacientes estudados.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do câncer na criança começa com a história clínica e o exame físico. A queixa principal é, talvez, o aspecto mais importante para a suspeita diagnóstica correta (Tabela 1).

Tabela 1 - Queixas comuns que sugerem câncer pediátrico e alguns diagnósticos diferenciais

| QUEIXA PRINCIPAL | CÂNCER | DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL |
|---|--|---|
| Massa abdominal | Linfoma não HODGKIN; tumor de WILMS; neuroblastoma | Constipação; hidronefrose; doença cística do rim; bexiga cheia |
| Edema de face e pescoço | Linfoma não HODGKIN; leucemia | Infecção; trauma |
| Linfadenomegalia; massa cervical que não responde aos antibióticos | Linfoma de HODGKIN; linfoma não HODGKIN | Infecção |
| Dor óssea | Leucemia; tumor ósseo; neuroblastoma | Infecção; trauma |
| Febre recorrente com dor óssea | Tumor ósseo (sarcoma de EWING); leucemia | Infecção; trauma |
| Cefaléia matinal com vômitos | Tumor cerebral | Sinusite; enxaqueca |
| Palidez e fadiga | Leucemia; linfoma | Anemias |
| Pancitopenia | Leucemia | Infecção |
| Sangramento | Leucemia | Distúrbios da coagulação ou das plaquetas |
| Perda de peso | Linfoma de HODGKIN; tumores disseminados | Desnutrição; diabetes |
| Drenagem crônica por um ouvido | Histiocitose, rabdomiossarcoma | Otite média aguda; otomastoidite crônica |
| Mancha branca no olho | Retinoblastoma | Catarata congênita |
| Claudicação | Tumor ósseo | Trauma; sinovite transitória |
| Sangramento vaginal | Rabdomiossarcoma, tumor do saco vitelino | Trauma; corpo estranho; pólipos benignos; puberdade precoce; prolapso da uretra |

A maior parte da sintomatologia do câncer infantil se deve à presença de massa tumoral e de seus efeitos nas estruturas circunvizinhas. Mais raramente, a sintomatologia será causada pela secreção de substâncias produzidas pelo tumor (marcadores tumorais), que alteram as funções normais. Sua identificação, embora ainda não tenha uma aplicação rotineira no diagnóstico de um tumor específico, é útil no acompanhamento do paciente, no que se refere à detecção precoce de uma recidiva ou metástase.

Na história clínica devem ser pesquisadas doenças malignas na família e outras doenças genéticas ou familiares (neurofibromatose, síndrome de DOWN, doenças autoimunes), que podem identificar a criança como de alto risco para o câncer (Quadro II).

Quadro II - Crianças com alto risco para o câncer

-
- Portadoras de síndromes cutâneas ou neurocutâneas hereditárias
 - Portadoras de síndromes gastrointestinais hereditárias ou adquiridas
 - Portadoras de anormalidades cromossômicas
 - Portadoras de síndromes de imunodeficiências congênitas ou adquiridas
 - Portadoras de malformações congênitas esporádicas
 - Irmãos de pacientes com câncer
 - Sobreviventes de uma neoplasia prévia
-

Além destes, devem ser lembrados os fatores ambientais (principalmente a radiação ionizante e o uso de agentes alquilantes), que também estão associados a um risco aumentado de câncer na infância.

MASSAS ABDOMINAIS

Os tumores sólidos mais comuns da criança se apresentam, geralmente, sob a forma de massa abdominal. Como regra fundamental, toda massa abdominal em lactente ou criança (especialmente pré-escolar) deve ser considerada como potencialmente maligna, até prova em contrário. Deve ser, portanto, avaliada em regime de urgência.

Comumente o tumor é observado primeiro pelos pais, em geral acidentalmente, já que não são usuais outros sinais e sintomas. O ideal seria que a descoberta fosse feita em um exame físico de

rotina (completo e cuidadoso), independentemente da causa da consulta médica, o que permitiria diagnósticos mais precoces.

Diante de um paciente com tumor abdominal, nossa conduta deve ser:

♦ Anamnese cuidadosa

Ênfase em:

- Início e tempo de evolução da doença
- Sintomas relacionados com os sistemas urinário e digestivo
- Avaliação do comprometimento do estado geral pela neoplasia

Até certo ponto a idade do paciente é útil para a suspeita diagnóstica, uma vez que a maioria dos tumores que acometem crianças são peculiares a esta faixa etária e com características bem diferentes dos que ocorrem em adultos (Quadro III).

Quadro III - Tumores malignos mais freqüentes nas diferentes faixas etárias

| 0 - 5 anos | 5 - 10 anos | 10 - 15 anos |
|---|--|---|
| Leucemias Tumores do S.N.C. Tumor de WILMS (nefroblastoma) Neuroblastoma Carcinoma embrionário do testículo Retinoblastoma Rabdomiossarcoma | Leucemias Linfomas malignos Sarcomas de partes moles Sarcoma de EWING | Linfomas malignos Sarcomas ósseos Sarcomas de partes moles Carcinoma da tireóide Tumores germinativos ovarianos |

S.N.C. = sistema nervoso central

♦ Exame físico completo

Ênfase em:

- Aferição da pressão arterial (manguito adequado à idade)
- Palpação de linfonodos
- Palpação mínima da massa tumoral
- Pesquisa de malformações associadas
- Outros (toque retal, exame neurológico, etc., conforme o caso)

Segundo NEIDHART, as armas mais importantes para o médico na detecção de um tumor são seus olhos e suas mãos.

Já na inspeção podemos suspeitar de um neuroblastoma se observarmos o sinal de HUTCHINSON (equimose periorbitária indicativa de metástase orbitária do tumor) ou então de um tumor produtor de hormônios, se houver indícios de puberdade precoce ou virilização.

A hipertensão é um dado importante, pouco pesquisado na prática pediátrica, encontrado em diversos casos de neuroblastoma (por aumento das aminas pressoras produzidas pelo tumor) e nefroblastoma (por um aumento na atividade da renina).

Os linfonodos aumentados devem ser avaliados quanto ao tamanho, forma, consistência, aderência a tecidos vizinhos, velocidade de crescimento e resposta a tratamentos prévios.

Chamamos a atenção para o fato de que, especialmente em tumores abdominais, a palpação deve ser feita o mais delicadamente possível e, de preferência, por um único examinador. Este fará um exame minucioso, verificando todas as características da massa; depois a criança não será mais palpada e, muito menos, usada para exercícios de ensino. É sabido que qualquer aumento na pressão intra-abdominal eleva o risco de disseminação tumoral.

No lactente e na criança pequena o exame bimanual, com o dedo indicador no reto do paciente, permite uma boa avaliação das massas renais e retroperitoneais de um modo geral, assim como das massas pélvicas e do abdome inferior.

É importante ter em mente a associação reconhecida entre algumas malformações congênitas e uma incidência mais elevada de certos tumores. É o caso de crianças com aniridia (ausência congênita da íris), malformação bastante rara, que têm um risco 1000 vezes maior que a população em geral de desenvolver um tumor de WILMS.

Outra associação é a que relaciona hemi-hipertrofia congênita (segmentar, cruzada ou total), hamartomas (incluindo nevos pigmentados ou vasculares) e síndrome de citomegalia visceral (síndrome de WIEDEMANN-BECKWITH) com tumor de WILMS, neoplasia adrenocortical e câncer primário do fígado.

◆ Exames complementares

A. *Laboratoriais*

- Hemograma completo com velocidade de hemossedimentação
- Dosagem de plaquetas (coagulograma)
- Bioquímica do sangue (provas de função hepática e renal)
- Exame de urina: elementos anormais e sedimentoscopia
- Parasitológico de fezes
- Estudo da medula óssea
- Exame do líquido

Além dos exames considerados de rotina, outros poderão ser solicitados [como a dosagem do VMA (ácido vanilmandélico) na

urina, na suspeita de neuroblastoma] de acordo com as necessidades de cada caso.

O exame parasitológico de fezes é fundamental quando há probabilidade de tratamento radioterápico, porque nos casos de verminose poderá ocorrer uma infestação maciça.

O estudo da medula óssea (idealmente por biópsia óssea-medular) deve ser feito em, pelo menos, dois locais distintos, sendo de extrema importância no estadiamento dos linfomas e do neuroblastoma.

A pesquisa de células neoplásicas no líquido é mandatória nos tumores que possam causar metástases no sistema nervoso central, como os linfomas não HODGKIN.

B. Por imagem

- Radiografias simples de tórax e abdome (PA e perfil)
- Urografia excretora
- Ultrassonografia
- Inventário ósseo (nos tumores que podem dar metástases para ossos)
- Tomografia computadorizada

Outros exames (ressonância magnética, trânsito gastrointestinal, clister opaco, etc.) podem ser feitos, dependendo das indicações de cada caso.

Esta avaliação tem por objetivo determinar:

- 1) A localização exata do tumor. Se é ou não retroperitoneal; se é retroperitoneal, diferenciar entre massas de origem renal, adrenal e outras. Se não é retroperitoneal, procurar definir o local de origem do tumor, se o fígado está ou não comprometido, se há ou não esplenomegalia e quais as estruturas que estão deslocadas de suas posições normais.
- 2) A natureza da massa. Se é cística ou sólida. Se há ou não calcificações que, encontradas principalmente nos neuroblastomas e teratomas, levam a uma hipótese diagnóstica provável.

Um ponto deve ser ressaltado; é perfeitamente possível fazer-se uma avaliação pré-operatória correta sem o emprego de técnicas caras e sofisticadas. Uma simples urografia excretora pode orientar, com grande margem de acerto, o diagnóstico dos tumores sólidos abdominais mais frequentes da criança.

C. Medicina nuclear

- Cintilografia óssea: é o exame mais sensível para o rastreamento de metástases ósseas, revelando lesões não

observadas nas radiografias, sob a forma de focos hiperativos. Entretanto, as áreas suspeitas devem ser radiografadas, uma vez que o exame radiológico (embora menos sensível) dá imagens mais exatas e específicas.

- Outras cintilografias (hepática, renal, pulmonar) têm indicações mais restritas, uma vez que outros exames (como a ultrassonografia e a tomografia computadorizada) podem ser mais precisos.

◆ Biópsias

As biópsias não devem ser consideradas como um procedimento secundário, uma vez que o diagnóstico vai depender, basicamente da qualidade da biópsia feita. Podem ser:

- Excisionais
- Incisionais
- Por agulha
- Por agulha fina (para diagnóstico citológico)

Se possível, a biópsia será a “céu aberto” e excisional, tomando-se os seguintes cuidados:

1. Manipulação delicada e sem disseções exageradas.
2. Evitar o uso do bisturi elétrico, que coagula os tecidos e distorce as estruturas.
3. Hemostasia completa, evitando-se o uso de drenos.
4. Proteger a pele normal de uma possível contaminação por células tumorais.
5. Nas biópsias ganglionares devem ser preferidas as regiões axilar e cervical. Retirar um ou mais linfonodos de comprometimento mais provável, inteiros, com a cápsula íntegra e com um mínimo de manipulação (para que o traumatismo não provoque um resultado falso-positivo).

Atualmente fazemos, de rotina, uma biópsia por agulha fina (calibre 25 x 6 ou 25 x 7) em todos os pacientes com tumores palpáveis. É um exame simples, não disseminador, que pode dar o diagnóstico pré-operatório do tumor e permitir um tratamento quimioterápico e/ou radioterápico prévio, facilitando a operação e diminuindo os riscos de ruptura e disseminação do tumor durante o procedimento cirúrgico.

- ♦ Ensaio para marcadores tumorais
 - Ácido vanilmandélico (VMA), ácido homovanílico (HVA), α -fetoproteína, β -gonadotrofina coriônica humana e outros, dependendo do tipo de tumor suspeitado.

- ♦ Estudos genéticos
 - Pesquisa de deleções, translocações e outras anomalias genéticas que possam estar associadas a neoplasias malignas.

LINFADENOMEGALIAS

São um achado bastante comum em crianças, tanto em patologias benignas quanto em neoplasias malignas. De um modo geral, um linfonodo deve ser considerado aumentado se apresentar mais de 10mm em seu maior diâmetro. São exceções os linfonodos epitrocleares (5mm) e os linfonodos inguinais (15mm).

Entretanto, deve ser ressaltado que a maioria das crianças (sobretudo na faixa etária de crescimento máximo do tecido linfóide, dos oito aos 12 anos de idade) tem pequenos linfonodos cervicais, axilares e inguinais palpáveis.

Apesar disto, adenomegalia auricular posterior, epitroclear ou supraclavicular deve ser encarada como anormal.

Em uma criança com adenopatia a esclarecer são essenciais a história e o exame físico cuidadosos; é básico determinar se a adenopatia é infecciosa ou não, se é localizada ou generalizada (Quadros IV e V).

A maioria das leucemias agudas, apresenta-se com linfadenomegalia generalizada. Nas leucemias, a linfadenomegalia regional que predomina em área não cervical é mais sugestiva de malignidade do que quando o aumento ganglionar ocorre em torno de cabeça e pescoço.

Adenomegalia é a causa mais comum de massa cervical na criança e, por sua vez, a causa mais comum de adenopatia cervical aguda é a infecção inespecífica, mais freqüentemente por estafilococo *aureus* ou estreptococo β -hemolítico. Entretanto, nas linfadenopatias cervicais crônicas os tumores malignos devem ser lembrados, considerando-se que os mais freqüentes são os linfomas.

A idade é um fator importante para a suspeita diagnóstica:

- *Crianças com menos de seis anos*
 - Neuroblastoma
 - Linfoma não HODGKIN
 - Rabdomyosarcoma
 - Doença de HODGKIN
- *Crianças entre sete e 13 anos*
 - Doença de HODGKIN
 - Linfoma não HODGKIN
 - Rabdomyosarcoma
 - Câncer de tireóide (mais raramente)

Linfoma não HODGKIN e neuroblastoma, em geral, estão associados a outras evidências: massa mediastínica, massa abdominal, anormalidades do sangue periférico.

Linfadenopatias generalizadas, de um modo geral, podem ser esclarecidas com a história, exame físico adequado e alguns exames radiológicos e de sangue. Mais difícil é definir um aumento localizado, especialmente em região de cabeça e pescoço.

Embora não se possa generalizar, tumores malignos geralmente têm consistência firme e elástica e são indolores, aumentando progressivamente em tamanho.

Quadro IV - Principais causas de adenopatias infecciosas localizadas
(ou eventualmente generalizadas)

-
- Infecção bacteriana inespecífica
 - Tuberculose
 - Micobactéria atípica
 - Toxoplasmose
 - Rubéola
 - Mononucleose infecciosa
 - Difteria
 - Doença de CHAGAS
 - Doença da arranhadura do gato
 - Blastomicose sul-americana
 - Sífilis
 - Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA/AIDS)
 - Síndrome de KAWASAKI
-

Linfadenopatias mediastínicas costumam ser malignas, em percentagens que variam de 40% a 85% dos casos (BOWER e KIESWETTER, 1977 e NESBIT, 1993).

Quadro V - Principais causas de adenopatias não infecciosas
(geralmente generalizadas, mas podem ser localizadas)

-
- Doença granulomatosa crônica
 - Administração de drogas (difenilhidantoina, aspirina, barbitúricos, isoniazida, etc.)
 - Pós-vacinação (BCG, tríplice, sarampo, rubéola)
 - Artrite reumatóide
 - Doença de STILL (artrite reumatóide juvenil)
 - Histiocitose de células de LANGERHANS
 - Anemia hemolítica autoimune
 - Lipidoses (doenças de NIEMANN PICK e de GAUCHER)
 - Doença do soro
 - Lupus eritematoso sistêmico
 - Sarcoidose
 - Leucemias
 - Linfomas
 - Metástases de neoplasias malignas
-

Na avaliação diagnóstica das linfadenopatias, está indicado o protocolo seguinte:

- 1) Análise da apresentação clínica.
- 2) Acompanhamento da criança por duas ou três semanas; a maioria dos linfonodos não malignos volta ao normal nesse período.
- 3) Nas adenites cervicais com inflamação moderada e febre:
 - Antibioticoterapia empírica que atue em estreptococos e estafilococos (e em anaeróbios, se houver suspeita de foco dentário);
 - Calor local;
 - Hemograma completo;
 - Cultura de orofaringe.
- 4) Se a criança não responder à antibioticoterapia ou se apresentar um linfonodo flutuante ou maior que três centímetros:
 - PPD;
 - Radiografia do tórax;
 - Hemograma completo com contagem de plaquetas;
 - Culturas de locais que possam ser sede de possíveis infecções;
 - Exames específicos (fungos, vírus, bactérias) se houver indicação.
- 5) Se a radiografia de tórax for anormal ou o hemograma evidenciar anemia ou trombocitopenia e/ou houver hepatoesplenomegalia:
 - Aspiração/biópsia de medula óssea.

A biópsia de um linfonodo (ou linfonodos) estará indicada quando:

- ⇒ O linfonodo continuar aumentando por duas a três semanas;
- ⇒ Se o linfonodo não estiver aumentando, mas não diminuir de tamanho depois de cinco a seis semanas ou não retornar ao tamanho normal após 10 a 12 semanas (especialmente se associado com febre inexplicável, perda de peso e hepatoesplenomegalia).

A biópsia deverá ser indicada ainda mais precocemente:

- ⇒ Se os linfonodos aumentados forem supraclaviculares ou cervicais inferiores;
- ⇒ Na evidência de qualquer achado anormal na radiografia de tórax.

Na biópsia deve ser retirado o linfonodo maior e mais firme, assim como solicitadas culturas para bactérias aeróbicas e anaeróbicas e micobactérias (em regiões endêmicas, culturas para fungos). Idealmente, deve-se pesquisar os marcadores celulares e fazer uma análise cromossômica.

MASSAS MEDIASTINAIS

Diversas lesões benignas e malignas podem ter origem no tórax e, em sua maioria, se localizam no mediastino (Quadro VI).

Cerca de metade dos pacientes com tumores mediastinais são assintomáticos; nesses casos, a massa é descoberta casualmente durante uma radiografia de tórax de rotina.

Quando há sintomatologia, predomina a respiratória (tosse persistente, estridor, dispnéia, hemoptise), causada pela compressão traqueobrônquica provocada pelo tumor, geralmente linfoma não HODGKIN.

Sinais de compressão vascular (edema supraclavicular ou de membros) são raros na criança e vistos apenas nos tumores invasivos (linfomas malignos).

Sinais neurológicos (síndrome de CLAUDE BERNARD-HORNER, paraplegia) são encontrados nos tumores do mediastino posterior, basicamente o neuroblastoma.

Sinais endócrinos (puberdade precoce, hipoglicemia) são raros e associados com a secreção de hormônios pelo tumor, sendo encontrados particularmente nos teratomas.

Dor torácica intensa e persistente é muito rara e sugere a ruptura de um tumor maligno (SCHWEISGUTH, 1982).

Quadro VI - Regiões anatômicas do mediastino e tipos mais comuns de massas intratorácicas

-
- **MEDIASTINO ANTERIOR**
 - Massas tímicas
 - Teratomas/tumores dermóides
 - Linfangiomas
 - Cistos broncogênicos
 - Tumores tireoideanos

 - **MEDIASTINO MÉDIO**
 - Linfomas
 - Teratomas
 - Cistos broncogênicos
 - Lesões esofagianas
 - Hérnia de MORGAGNI
 - Cistos pericárdicos
 - Histoplasmose

 - **MEDIASTINO POSTERIOR**
 - Tumores neurogênicos (20% de todos os tumores torácicos)
 - Linfomas
 - Leucemia
 - Cistos broncogênicos
 - Cistos enterógenos
 - Linfangiomas
 - Meningocele torácica
-

A avaliação do paciente deve ser iniciada por radiografias simples do tórax (uma em incidência pósterio-anterior e outra de perfil, com opacificação do esôfago). A ultrassonografia é importante na diferenciação entre lesões císticas e sólidas e a tomografia computadorizada permite uma análise precisa das relações entre o tumor e as estruturas normais. A videotoracoscopia é um procedimento que, cada vez mais, se mostra de utilidade na localização e identificação desses tumores. Outros exames podem ser requeridos, mas em todos os casos o diagnóstico de certeza depende do exame histopatológico.

A pesquisa de marcadores tumorais pode fornecer informações úteis em tumores neurogênicos (níveis das catecolaminas) e de células germinativas (α -fetoproteína, β -gonadotrofina coriônica humana).

A punção de medula óssea estará indicada sempre que houver suspeita de linfoma.

CEFALÉIA

Embora poucas cefaléias sejam causadas por tumores cerebrais, é sempre importante excluir o diagnóstico de tumor quando houver história de cefaléias de repetição:

- Cefaléia matinal recorrente
- Cefaléia que desperta a criança
- Cefaléia intensa incapacitante
- Alterações na qualidade, frequência e padrão da cefaléia

Os tumores cerebrais correspondem à segunda neoplasia mais freqüente da criança, constituindo o tumor sólido mais comum da infância.

A sintomatologia depende, geralmente, da localização do tumor e não de seu tipo histológico. Como a maior parte se localiza de modo a interferir com a circulação do líquido, é freqüente a hipertensão intracraniana (Quadro VII).

Cerca de 50% a 60% são tumores da fossa posterior (infratentoriais) e os tipos histológicos mais encontrados são: tumor neuroectodérmico primitivo/meduloblastoma, astrocitoma, glioma, ependimoma.

Quadro VII - Sintomatologia dos tumores cerebrais na criança

| |
|------------------------------|
| ◇ TUMORES SUPRATENTORIAIS |
| – Vômitos → 46% dos casos |
| – Cefaléia → 43% |
| ◇ TUMORES INFRATENTORIAIS |
| – Vômitos → 76% |
| – Cefaléia → 56% |
| – Incoordenação motora → 59% |

Evidentemente, não há necessidade de se solicitar exames sofisticados, como tomografia computadorizada ou ressonância magnética em todas as crianças com cefaléia e vômitos. O exame neurológico cuidadoso é o primeiro passo; cerca de 95% das crianças com cefaléia e tumor cerebral têm um achado anormal ao exame clínico. As condições que indicam a tomografia computadorizada em crianças com cefaléia são:

- Exame neurológico anormal;
- Alterações oculares (papiledema, diminuição da acuidade visual, perda da visão);
- Vômitos persistentes, aumentando em frequência ou precedidos por cefaléias recorrentes;
- Alterações nas características da cefaléia;
- Pequena estatura ou desaceleração do crescimento linear;
- Diabetes insípido;
- Idade inferior a três anos;
- Neurofibromatose;
- História de leucemia linfóide aguda curada, com irradiação do sistema nervoso central.

DOR ÓSSEA

Manifestações precoces do câncer pediátrico raramente incluem dor, exceto nos cânceres ósseos e na leucemia (Quadro VIII).

Nos dois tipos mais comuns de câncer ósseo em crianças, sarcoma osteogênico e sarcoma de EWING, a dor óssea é comum.

Quadro VIII - Dor como sintoma inicial (% em relação ao número de casos estudados)

-
- No sarcoma osteogênico → cerca de 80%
 - No sarcoma de EWING → cerca de 90%
 - Na leucemia linfóide aguda → cerca de 30%
-

Em 229 pacientes com sarcoma de EWING analisados por PRITCHARD e col. (1975), 89% tinham dor como sintoma inicial. As características da dor no sarcoma de EWING são as seguintes:

- Intermitente;
- Intensidade crescente;

– Pode desaparecer espontaneamente por semanas ou meses;

Hemorragia e necrose são freqüentes, resultando em edema e aumento da temperatura local, o que pode mimetizar infecção e retardar o diagnóstico.

Tanto para o sarcoma de EWING quanto para o sarcoma osteogênico há um retardo diagnóstico importante. Entre o início do quadro clínico e a ocasião do diagnóstico pode haver um intervalo de até 12 meses ou mais (em média: sarcoma osteogênico = \pm três meses; sarcoma de EWING = \pm 10 meses).

Um quadro de artrite pode ser o aspecto proeminente na sintomatologia da leucemia aguda, embora freqüentemente confundido com várias doenças reumáticas. A presença de anemia ou leucopenia e/ou um resultado de exame imagenológico ósseo não diagnóstico indicam a necessidade de um exame de medula óssea.

Em 107 casos consecutivos de leucemia linfóide aguda, ROGASKY e col. (1986) encontraram dor óssea em 21% e alterações ósseas radiológicas em 44%. Observaram uma relação significativa entre a gravidade da dor e o número de ossos comprometidos à radiografia, mas não entre a presença ou ausência da dor e o prognóstico.

A conduta a ser seguida em uma criança que se queixe de dor óssea deve ser a seguinte:

- 1) Dor persistente, especialmente se associada com edema, massa ou limitação dos movimentos, requer exame radiológico para esclarecimento.
- 2) Embora a radiografia avalie a extensão e as características da lesão, não há sinais radiológicos patognomônicos, o que torna necessários a biópsia e o estudo histopatológico para o diagnóstico de certeza.

TUMORES MAIS FREQUENTES

TUMOR DE WILMS (NEFROBLASTOMA)

DEFINIÇÃO:

É o tumor sólido intrarrenal mais comum da criança e um dos tumores malignos mais freqüentemente encontrados na faixa etária pediátrica. Raramente, pode se apresentar em localização

extrarrenal, originando-se em restos embrionários de tecido renal ectópico ou em teratomas.

Além do tumor de Wilms, os tumores malignos do rim da criança compreendem o sarcoma de células claras, o tumor rabdóide e raros casos de adenocarcinoma (Quadro IX). A lesão neoplásica benigna mais comum é o nefroma mesoblástico.

INCIDÊNCIA

O tumor de WILMS é um dos tumores sólidos mais comuns da criança e corresponde a, aproximadamente, 6% de todos os tumores malignos pediátricos.

O risco de uma criança apresentar um tumor de WILMS durante os primeiros 14 anos de vida é de cerca de 1:9000. A incidência é de, aproximadamente, oito crianças por um milhão de habitantes por ano e parece ser semelhante em todo o mundo, sem influências de raça, sexo, clima ou ambiente. A forma anaplásica, entretanto, é duas vezes mais freqüente em meninas.

Predomina entre um e cinco anos de idade, principalmente entre dois e três anos. Embora seja pouco comum após os oito anos, há casos relatados em adultos.

É mais comum à esquerda (incidência cerca de 25%-30% mais elevada). A bilateralidade, seja simultânea ou sucessiva, é encontrada em 4%-8% dos pacientes.

ETIOLOGIA

Não há uma causa estabelecida. Nenhum fator de risco ambiental ou exposição pré-natal a substâncias diversas desempenham, comprovadamente, qualquer papel importante.

Há uma associação freqüente com anomalias congênitas, especialmente do trato genitourinário (5% dos casos): rim em ferradura, displasia renal, hipospádia, criptorquia e duplicação do sistema coletor renal.

Outros defeitos congênitos incluem aniridia esporádica (1% das crianças com tumor de WILMS), hemi-hipertrofia (em 2%-3% dos casos), neurofibromatose e síndrome de WIEDEMANN-BECKWITH (onfalocela, macroglossia e gigantismo, associados com tumores malignos da suprarrenal e do fígado).

Um cariótipo anormal relatado no tumor de WILMS é a deleção 11p13 (gene "WT1"), encontrado em indivíduos com aniridia, anomalias genitourinárias (no sexo masculino) e retardamento mental. Trinta e três por cento dos pacientes com aniridia e tumor de WILMS apresentam esta deleção, embora nem todos os indivíduos com aniridia e deleção 11p13 desenvolvam tumor de WILMS.

Alguns autores acreditam que 20% dos casos de nefroblastoma unilateral ocorrem em crianças que apresentam uma mutação germinativa que predispõe à formação tumoral e, como tal, pode ser transmitida à prole desses indivíduos. Segundo o *National Wilms Tumor Study* (NWTs), o risco de desenvolver um nefroblastoma é 40 vezes maior em irmãos de portadores do tumor. O gene provavelmente afetado, no cromossomo 11, tem propriedades supressoras do tumor. Se ambas as cópias do gene são perdidas, a função inibidora também é perdida e o tumor pode se formar.

Quadro IX - Frequência dos tumores renais primários da criança

| TUMOR | % | % do total |
|----------------------------------|----|------------|
| Tumor de WILMS | | 92 |
| Histologia favorável | 87 | |
| Anaplasia ♀ | 5 | |
| Sarcoma de células claras do rim | | 3 |
| Nefroma mesoblástico | | 2 |
| Tumor rabdóide do rim | | 2 |
| Carcinoma de células renais | | <1 |

PATOLOGIA

Origina-se do parênquima renal e é, usualmente, separado deste por uma pseudocápsula fibrosa. Desenvolve-se do tecido renal embrionário e é considerada uma neoplasia trifásica que inclui elementos derivados do blastema (células indiferenciadas), do epitélio (túbulos e glomérulos) e do estroma (mesênquima). Cada elemento pode exibir diversos padrões de agregação e diferenciação. O tumor de WILMS em lactentes deve ser diferenciado do nefroma mesoblástico.

- Macroscopia: Tumor, em geral, muito grande, de cor acinzentada e de consistência macia e friável. Deforma as cavidades pielocaliciais e costuma infiltrar os tecidos

perinefréticos, pélvis renal e ureter. Pode invadir a veia renal (12%-40% dos pacientes) e a veia cava inferior. São frequentes áreas de necrose e hemorragia e podem existir cistos cheios de líquido e sangue, provavelmente decorrentes de necrose.

- Microscopia: O tumor se caracteriza pela presença de glomérulos primitivos ou de formas abortivas de glomérulos, com espaços de BOWMAN nítidos ou malformados, e de formas abortivas de túbulos. Todas estas estruturas incluídas em um estroma de células fusiformes mesenquimatosas. Podem ser encontrados ainda: musculatura estriada e lisa, tecido colágeno fibroso, cartilagem, tecido ósseo, células adiposas e áreas de tecido necrótico. - Tumores com predominância de elementos epitelióides, estruturas glomerulóides bem formadas e túbulos têm melhor prognóstico (histologia favorável). - Lesões com anaplasia (atipia celular acentuada, com um aumento de três a quatro vezes no volume nuclear, hipercromatismo e figuras mitóticas bizarras) difusa estão associadas com evolução desfavorável.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Na maioria das vezes a queixa inicial é a presença de massa abdominal (cerca de 83% dos casos) ou um abdome aumentado. Eventualmente, a massa é descoberta em um exame médico de rotina. O tumor, quando de maiores proporções, abaula o abdome assimetricamente e tende a crescer no sentido da fossa ilíaca. Apenas aqueles de grandes proporções ultrapassam a linha média.

Dor abdominal ocorre em mais de um terço dos casos e pode ser causada por distensão local, hemorragia intratumoral espontânea ou ruptura peritoneal. Em uma série com 248 crianças, a dor abdominal foi correlacionada com mau prognóstico (LEMERLE e col., 1976). Nesta mesma série, 12% dos pacientes procuraram o médico com sintomatologia de "abdome agudo".

Hematúria macroscópica não é comum, mas a microscópica é encontrada em um quarto dos casos.

Hipertensão, por um aumento na atividade da renina, está presente em cerca de 25% das crianças com tumor de WILMS e pode passar despercebida se a medida da pressão arterial não for feita de rotina.

Febre tem sido relatada em até 23% dos casos.

Outras manifestações menos frequentes incluem varicocele, hérnia inguinal, aumento testicular, policitemia (por aumento na produção de eritropoietina), síndrome nefrótica, fístulas arteriovenosas intrarrenais, insuficiência cardíaca congestiva, hipoglicemia, síndrome de CUSHING, efusão pleural.

METÁSTASES

Linfonodos regionais estão comprometidos em 15% a 20% dos pacientes com doença locorregional. Metástases à distância ocorrem em cerca de 10% dos casos, principalmente para os pulmões. Nos pacientes com metástases hematogênicas (estágio IV), os pulmões são o único local comprometido em cerca de 80%. O fígado, com ou sem comprometimento dos pulmões, é afetado em torno de 15% dos casos.

Outras localizações não são frequentes no tumor de WILMS.

RECIDIVAS LOCAIS

Quando ocorrem, em 84% das vezes se manifestam no primeiro ano após o diagnóstico. Durante os dois anos que se seguem ao diagnóstico se dão 96% das recidivas locais.

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

1) Anamnese

2) Exame físico

- Pressão arterial (manguito adequado)
- Pesquisa de malformações associadas
- Palpação mínima da massa tumoral

3) Exames laboratoriais de rotina (vide página 5)

4) Exames imagenológicos

- Radiografia simples do abdome: massa no flanco com desaparecimento da sombra renal e deslocamento das alças intestinais para o lado oposto.
- Urografia excretora: mostra o aspecto característico do nefroblastoma -> distorção e deslocamento do sistema pielocalicial, definindo a presença de tumor

intrarrenal. Pode comprovar a presença do rim contralateral funcionando e, em geral, permite evidenciar doença bilateral macroscópica. A não visualização do rim comprometido (cerca de 10% dos casos) sugere invasão tumoral da pélvis renal ou, mais raramente, substituição total do rim pelo tumor.

- Ultrassonografia: fornece indicações importantes na detecção pré-operatória de trombos tumorais nas veias renal e cava e no átrio direito, mas não substitui a urografia excretora ou a tomografia computadorizada contrastada na avaliação da função renal contralateral e no planejamento do campo a ser irradiado pelo radioterapeuta.
- Tomografia computadorizada: útil na verificação da proporção do comprometimento tumoral (em um ou ambos os rins), da função renal, dos linfonodos retroperitoneais, da invasão do sistema coletor renal e da veia renal; na avaliação das margens tumorais e do comprometimento de estruturas circunjacentes; na pesquisa de metástases hepáticas.
- Radiografias simples do tórax (PA e perfil). se necessário, podem ser feitas outras incidências e/ou tomografias.
- Inventário ósseo. não é necessário rotineiramente; apenas se houver suspeita clínica de metástases ósseas. Nesses casos deve-se pesquisar um provável sarcoma de células claras do rim.
- Ressonância magnética. pode identificar tecidos heterogêneos dentro da massa tumoral, assim como hemorragias subcapsulares ou substituição completa do rim pelo tumor.
- Angiografias. Raramente usadas na atualidade.

5) Punção-biópsia com agulha fina: realizada em todos os tumores palpáveis.

ESTAGIAMENTO (simplificado)

A extensão loco-regional da doença é determinada na ocasião da operação e confirmada pelo patologista que verifica se a

histologia é favorável ou não. Exames imagenológicos identificam, se houver, a presença de metástases.

- Estágio I: Tumor limitado ao rim e completamente excisado.
- Estágio II: Tumor com extensão extrarrenal, mas completamente excisado.
- Estágio III: Tumor residual não hematogênico confinado ao abdome.
- Estágio IV: Metástases hematogênicas presentes (geralmente para pulmão ou fígado).
- Estágio V: Comprometimento renal bilateral, seja inicialmente ou subseqüentemente.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os mais importantes são o tipo histológico (favorável ou não) e o comprometimento dos linfonodos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- Hidronefrose
- Doença cística do rim
- Neuroblastoma
- Nefroblastomatose (restos nefrogênicos): podem persistir focos de tecido imaturo, geralmente na zona subcapsular do rim. Estes podem se tornar hiperplásicos ou neoplásicos e formar lesões multicêntricas ou bilaterais. A nefroblastomatose é encontrada em 25% a 40% das crianças com nefroblastoma unilateral e em todas com tumor bilateral, podendo ser perilobar, intralobar ou ambas. Crianças com tumor de WILMS unilateral e nefroblastomatose devem ser acompanhadas cuidadosamente: ultrassonografia a cada três meses durante dois anos e a cada seis meses por mais três anos.
- Nefroma mesoblástico: ocorre em recém-nascidos e lactentes (principalmente em meninos com menos de seis meses de vida) e tem caráter relativamente benigno (pois pode recidivar localmente e há raros relatos de metástases), sendo curado com a nefrectomia apenas. É uma entidade distinta e não uma variante do nefroblastoma, do qual se diferencia histologicamente por apresentar preponderância de derivados mesenquimatosos; é composto por feixes de células fusiformes, dentro dos quais há

glomérulos e túbulos displásicos mesclados com elementos renais anormais. Ao corte, se assemelha ao leiomioma uterino. Pode haver hipercalcemia, como no tumor rabdóide. Em geral, os métodos propedêuticos usuais não permitem o diagnóstico pré-operatório correto.

- Sarcoma de células claras do rim: o termo “células claras” se refere à coloração clara do núcleo e do citoplasma na população de células fusiformes que formam a estrutura básica do tumor. Em contraste com a raridade do comprometimento pulmonar, há uma alta incidência de metástases ósseas e cerebrais (cerca de 15% dos pacientes).

- Tumor rabdóide do rim: apresenta aspectos histológicos que lembram o rabiomiossarcoma embrionário, embora seja (provavelmente) um tumor originário da crista neural. Como o nefroma mesoblástico, é encontrado principalmente em lactentes e pode se apresentar com quadro de hipercalcemia. Entretanto, é a mais maligna de todas as lesões neoplásicas renais da criança, com alto índice de recidiva local e metástases para pulmão e cérebro (15% dos casos). Associa-se, frequentemente, com outros tumores neuroectodérmicos primitivos intracranianos primários.

- Carcinoma de células renais: extremamente raro em crianças, principalmente com menos de cinco anos de idade. O quadro clínico e imagenológico é semelhante ao do nefroblastoma, mas as calcificações ocorrem mais frequentemente. O tumor tende a invadir a veia renal e dar metástases para linfonodos regionais, pulmões, fígado e ossos. O tratamento cirúrgico é a nefrectomia, mas questiona-se a eficácia da radioterapia e da quimioterapia.

TRATAMENTO

- Cirurgia: a chave do tratamento é a cirurgia; nefroureterectomia radical transperitoneal. O rim deve ser visualizado e todos os linfonodos suspeitos retirados.

A cirurgia também deve ser considerada no tratamento das metástases isoladas ou limitadas a um segmento anatomicamente ressecável.

- Radioterapia: está indicada em situações específicas.

- Quimioterapia: as drogas mais eficazes são a actinomicina-D e a vincristina. Conforme o caso, podem ser usados outros quimioterápicos antineoplásicos como: adriamicina, ifosfamida, etoposídeo, cisplatina.

TUMOR DE WILMS BILATERAL

Requer manejo específico. Após quimioterapia inicial, dependendo de cada caso, nefrectomia radical do lado mais comprometido e nefrectomia parcial do lado menos afetado ou nefrectomias parciais de ambos os lados. O objetivo é preservar a maior quantidade de tecido renal funcionante.

NEUROBLASTOMA

DEFINIÇÃO

Tumor maligno do sistema nervoso simpático, composto exclusiva ou parcialmente por células ganglionares simpáticas não completamente diferenciadas.

O neuroblastoma tem o raro potencial de amadurecer até ganglioneuroma (benigno) ou regredir espontaneamente.

Por outro lado, pode apresentar resistência a todas as formas de terapêutica e dentre as neoplasias da infância é uma das que apresenta resultados menos satisfatórios, a despeito dos grandes progressos obtidos no tratamento da criança com câncer.

INCIDÊNCIA

É um dos tumores sólidos mais freqüentes da criança, correspondendo a 7%-10% de todos os tumores pediátricos. A maioria ocorre durante os primeiros cinco anos de vida:

- aproximadamente metade abaixo dos dois anos;
- maior incidência em torno dos 18 meses;
- corresponde a praticamente metade das neoplasias malignas do recém-nascido e do lactente;
- há casos descritos em adultos.

O lado esquerdo costuma ser mais afetado do que o direito (2/3 dos casos).

Não há predileção por raça. A relação sexo masculino:sexo feminino é de 1,25:1,00.

ETIOLOGIA

É desconhecida, mas há casos familiares relatados e há uma associação, reconhecida por alguns autores, com neurofibromatose, doença de HIRSCHSPRUNG, hetrocromia, nesidioblastose, síndrome fetal pelo álcool, feocromocitoma e ataxia de FRIEDREICH (ataxia locomotriz progressiva sífilítica). Exposição fetal à hidantoína também tem sido sugerida como causa.

Recombinação ou deleção de parte do braço curto do cromossomo 1 têm sido encontradas nos tumores, em cerca de 80% dos casos. Parece haver uma correlação entre a deleção do cromossomo 1p e a amplificação do proto-oncogene *N-myc* (encontrado no braço curto do cromossomo 2). O produto protéico do oncogene *N-myc* parece controlar a transcrição de certos genes-alvo não identificados que, quando desregulados, como no neuroblastoma, são expressados, resultando em tumorigênese. Esta amplificação ocorre em 30% a 40% dos casos avançados de neuroblastoma, mas somente em 5% a 10% dos casos iniciais ou IV-S e não é encontrada nos ganglioneuromas (benignos). Cópias múltiplas do *N-myc* (10 ou mais) identificam um grupo de mau prognóstico.

A determinação do número de cromossomos nas células de neuroblastoma, por meio da citometria de fluxo, e a análise do índice de DNA ("DI"), mostram variações; tumores com um conteúdo de DNA hiperdiploide ($DI > 1$) estão mais associados com doença em estágio inicial e boa resposta à quimioterapia do que tumores com conteúdo diploide de DNA ($DI = 1$).

A freqüência de nódulos neuroblásticos, semelhantes ao neuroblastoma *in situ*, encontrados nas suprarrenais de lactentes que morreram por outras causas, varia de uma em 39 a uma em 600 necrópsias (GUIN e col., 1969). Efetivamente, estes nódulos podem ser demonstrados em todos os fetos, com um pico entre 17-20 semanas de gestação, sugerindo que a maioria regride por ocasião do nascimento (IKEDA e col., 1981). Segundo CARLSEN (1992), tais nódulos são remanescentes embrionários da formação da suprarrenal, assim como as células das quais pode se desenvolver o neuroblastoma da medula adrenal.

Diversos casos de neuroblastoma fetal têm sido detectados pela ultrassonografia pré-natal.

PATOLOGIA

O neuroblastoma deriva dos neuroblastos simpáticos primitivos (simpatogônias) que migram da crista neural, dando origem à medula adrenal e aos gânglios simpáticos.

Faz parte do grupo de tumores de pequenas células redondas azuis, juntamente com os linfomas não-HODGKIN, o sarcoma de EWING, os sarcomas indiferenciados de partes moles (incluindo o rabdomyossarcoma) e os tumores neuroectodérmicos primitivos (PNET).

Todos os tipos celulares que aparecem durante o processo normal de diferenciação podem ser encontrados no tecido neoplásico. Os três padrões histopatológicos clássicos (neuroblastoma, ganglioneuroblastoma e ganglioneuroma) refletem um espectro de maturação e diferenciação.

| <u>ESTÁGIOS DA DIFERENCIAÇÃO</u> | <u>TUMOR</u> |
|----------------------------------|----------------------|
| Crista neural | |
| ↓ | |
| Simpatogônia | Neuroblastoma |
| ↓ | |
| Simpatoblasto | Neuroblastoma |
| ↓ | ↓ |
| Célula ganglionar jovem | Ganglioneuroblastoma |
| ↓ | ↓ |
| Célula ganglionar madura | Ganglioneuroma |

- Macroscopia: Tumores imaturos são geralmente hemorrágicos e contêm calcificações; tumores mais maduros tendem a ser mais pálidos e mais endurecidos, com ou sem calcificações. Apresentam bordas mal definidas e infiltram-se pelos tecidos circunjacentes. As lesões metastáticas costumam formar nódulos, mas uma infiltração difusa do fígado é característica do estágio IV-S.
- Microscopia: As células do neuroblastoma são pequenas, arredondadas e de tamanho uniforme, com núcleos densos e hipercromáticos e citoplasma escasso. As células podem estar aglomeradas, separadas por finas fibrilas. O primeiro sinal de diferenciação é a formação de pseudo-rosetas (células agrupadas em torno de um emaranhado de fibras nervosas jovens), vistas em 15% a 50% dos casos. O ganglioneuroma, a forma benigna do neuroblastoma, é

encapsulado e composto de células ganglionares maduras com citoplasma abundante, processos neuríticos e células de SCHWANN (componente “estromal”); há, também, mais material fibrilar. É um tumor que não dá metástase, mas pode provocar sintomatologia por compressão. O ganglioneuroblastoma apresenta uma mistura de células ganglionares maduras e neuroblásticas, assim como células de diferenciação intermediária, mas o componente neuroblástico deve corresponder a menos de 50% do tumor. Ganglioneuroblastomas têm potencial invasivo e podem metastatizar; são tumores altamente malignos que se comportam clinicamente como neuroblastomas.

Várias técnicas de imunohistoquímica (Tabela 2) e microscopia eletrônica podem ser usadas para esclarecer o diagnóstico, sobretudo nos tumores mais indiferenciados. Diversas classificações prognósticas têm sido propostas; SHIMADA e col. (1984) apresentaram uma, baseada na idade do paciente, na presença do estroma (“rico” ou “pobre”) e nodularidade, no grau de diferenciação e no índice mitose-cariorrexe. JOSHI e col. (1991) propuseram uma classificação baseada na de SHIMADA, mas mais simplificada (Quadro X).

Tabela 2 - Imunohistoquímica no diagnóstico diferencial do neuroblastoma (baseado em BRODEUR e CASTLEBERRY, 1993)

| COLORAÇÃO | TUMORES DE PEQUENAS CÉLULAS REDONDAS AZUIS | | | | |
|-----------------------------|--|---------------------|------------------|------------------|----------------------------------|
| | NEURO-BLASTOMA | LINFOMA NÃO HODGKIN | SARCOMA DE EWING | RABDOMIOSSARCOMA | TUMOR NEUROECTODÉRMICO PRIMITIVO |
| Neurofilamento | + | - | + | - | - |
| Sinaptofisina | + | - | - | - | - |
| Enolase neurônio-específica | + | - | -* | -* | + |
| β_2 -microglobulina | - | - | - | - | + |
| Proteína T-200 | - | + | - | - | - |
| Vimentina | - | + | + | + | + |
| Mioglobina | - | - | - | + | - |
| Miosina | - | - | - | + | - |
| Actina | - | - | - | + | - |
| Desmina | - | - | - | + | - |

* A variante extra-óssea do sarcoma de EWING e o rabdomiossarcoma poderão apresentar positividade para a enolase neurônio-específica.

Quadro X - Comparação dos grupos prognósticos de acordo com as classificações histopatológicas de SHIMADA e JOSHI.

| PROGNÓSTICO | ASPECTOS HISTOPATOLÓGICOS/IDADE |
|--------------------|--|
| FAVORÁVEL | |
| SHIMADA | Estroma rico, todas as idades, sem padrão nodular Estroma pobre, idade 18 meses-5 anos, diferenciado, IMC < 100 Estroma pobre, idade < 18 meses, IMC < 200 |
| JOSHI | Grau 1, todas as idades; grau 2, ≥ 1 ano |
| DESAVORÁVEL | |
| SHIMADA | Estroma rico, todas as idades, padrão nodular Estroma pobre, idade > 5 anos Estroma pobre, idade 18 meses-5 anos, indiferenciado Estroma pobre, idade 18 meses-5anos, diferenciado, IMC > 100 Estroma pobre, idade < 18 meses, IMC > 200 |
| JOSHI | Grau 2, idade > 1 ano; grau 3, todas as idades |

IMC = índice mitose-cariorrexe (número de mitoses e cariorexos por 5000 células).
 Grau 1 = índice mitótico baixo e presença de calcificação.
 Grau 2 = índice mitótico baixo ou presença de calcificação.
 Grau 3 = nem índice mitótico baixo, nem presença de calcificação.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA:

A sintomatologia vai depender da localização do tumor. Cerca de três em cada quatro pacientes com neuroblastoma se apresentam com massa abdominal palpável. Assim, a maioria dos tumores primários ocorre no abdome (65% a 80% dos casos), embora a frequência dos tumores adrenais seja maior em crianças mais velhas (40%) do que em lactentes (25%). Lactentes têm mais tumores primários torácicos e cervicais. Em cerca de 1% dos pacientes não se consegue detectar um tumor primário.

A proporção de crianças com doença localizada, regional ou disseminada depende da idade. Segundo o *Pediatric Oncology Group*, dos Estados Unidos, em 668 pacientes a incidência de tumores localizados, comprometimento de linfonodos regionais e disseminação à distância foi de 39%, 18% e 25%, respectivamente,

em lactentes e de 19%, 13% e 68%, respectivamente, em crianças mais velhas.

NEUROBLASTOMAS ABDOMINAIS:

Destes, cerca de 60% são retroperitoneais (dos quais 40% são provenientes da medula adrenal).

- Massas de consistência endurecida, não dolorosas, palpáveis nos hipocôndrios ou flancos, em geral ultrapassando a linha média.
- Superfície nodular (e não lisa como no nefroblastoma).

Os tumores intra-abdominais primários também podem se originar em uma localização não adrenal, num gânglio simpático paravertebral. Neste caso, podem ter a configuração de um halteres ou ampulheta, quando o tumor se estende através do forame intervertebral e penetra dentro do canal espinhal. Pode haver compressão extradural da medula espinhal com paralisia, fraqueza de uma extremidade ou incontinência. Esta situação é uma urgência oncológica, que requer descompressão cirúrgica imediata ou radioterapia para evitar paraplegia permanente.

NEUROBLASTOMAS PÉLVICOS (cerca de 4%-7% dos casos):

Podem determinar dificuldades na micção e/ou evacuação. Ocasionalmente, há massa palpável na região glútea ou perianal.

NEUROBLASTOMAS TORÁCICOS (mediastino posterior - 5% a 15% do total):

Poderão ser suspeitados por sintomas respiratórios, disfagia ou, mais freqüentemente, como achado de radiografia torácica de rotina.

Com freqüência, o tumor cresce bastante antes que haja sintomas de compressão da traquéia, brônquios e de vasos linfáticos ou mediastinais.

NEUROBLASTOMAS CERVICAIS (2%-4%):

Costumam ser identificados mais precocemente, porque logo se tornam aparentes. Os que têm origem nos gânglios simpáticos cervicais podem produzir a síndrome de HORNER, com miose, ptose palpebral, enoftalmia e anidrose.

Quando o tumor surge no nervo simpático oftálmico pode ocorrer uma heterocromia da íris, achado que é relatado em crianças pequenas com neuroblastomas cervicais e mediastinais, associados com a síndrome de HORNER.

A metástase tumoral para a órbita ocular resulta em edema periorbitário e equimose com proptose (protrusão do olho).

O neuroblastoma originário do epitélio olfatório da parte superior da cavidade nasal, próximo à placa cribiforme (estesioneuroblastoma) é raro e pouco comum na criança. Apresenta-se, geralmente, com obstrução nasal unilateral, perda do olfato e epistaxe.

Podem existir sinais e sintomas inespecíficos como anorexia, mal estar, perda de peso, dor, febre de origem desconhecida (acima de 38,8°C em cerca de 10% dos pacientes), diarreia intratável (por secreção de polipeptídio intestinal vasoativo, resultando em hipopotassemia e desidratação, mas que resolve após a ressecção do tumor) ou constipação, vômitos, náuseas e anemia (esta última de mau prognóstico). Infecção, palidez, letargia e sangramento podem ser secundários à infiltração da medula óssea por células neoplásicas.

Dores articulares e/ou ósseas são comuns, mas hipertensão e taquicardia não são muito frequentes (em função do tipo de metabólitos das catecolaminas que são liberados pela maioria dos neuroblastomas); raramente, poderá haver hipertensão mediada pela renina nos casos de comprometimento da vascularização renal.

Em alguns pacientes há manifestações neurológicas: encefalopatia mioclônica, caracterizada por ataxia cerebelar aguda e movimentos oculares desordenados - "síndrome dos olhos dançantes". Tais manifestações estão associadas em 50% a 60% dos casos com neuroblastomas torácicos e parecem ser causadas por um mecanismo autoimune. Embora esta síndrome esteja associada com um prognóstico mais favorável, as lesões parecem ser irreversíveis.

A sintomatologia menos comum do neuroblastoma está relacionada no quadro XI.

METÁSTASES

Aproximadamente 60% das crianças com neuroblastoma têm doença metastática (linfática ou hematogênica) por ocasião do diagnóstico inicial: cerca de um terço das crianças com menos de dois anos e dois terços das crianças acima de dois anos de idade.

Principalmente para:

- Espaço retroperitoneal por extensão direta
- Linfonodos regionais
- Fígado

- Medula óssea (presente em mais de 50% dos casos)
- Ossos (mau prognóstico): crânio, fêmur, úmero, vértebras, pélvis, costelas. O comprometimento ósseo pode causar dor importante, com ou sem massas palpáveis.

Mais raramente para pulmões, tecido subcutâneo e cérebro.

Por outro lado, metástases subcutâneas são comuns em recém-nascidos e costumam se apresentar como nódulos de coloração azulada que, ao serem comprimidos, provocam um empalidecimento da pele circunjacente pela liberação de catecolaminas vasoconstritoras.

Quadro XI - Sintomatologia menos comum do neuroblastoma

(de acordo com revisão da literatura feita por NESBIT, 1993)

RELACIONADA COM O CRESCIMENTO TUMORAL

- Síndrome de HORNER
- Síndrome da veia cava superior
- Hidrocefalia
 - Comprometimento meníngeo
 - Comprometimento do seio cavernoso ou lateral
 - Papiloma da coróide
- Cegueira
- Nódulos subcutâneos
- Reação leucemóide
- *Miastenia gravis*
- Heterocromia

NÃO RELACIONADA COM O CRESCIMENTO TUMORAL

- Diarréia crônica
 - Opsoclônus-mioclônus
 - Alterações eritrocitárias
 - Parada de crescimento
 - Distrofia pseudomuscular
 - Insuficiência cardíaca congestiva
 - Hipertensão
-

AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA

1) Anamnese

2) Exame físico

– Ectoscopia:

- Abaulamento no abdome
- Equimose periorbitária e proptose do globo ocular

- Tumefações cervicais
- Massas no couro cabeludo (possíveis metástases)
- Palidez cutâneo-mucosa
- Abdome
 - Massa palpável, em geral, nos flancos ou nos hipocôndrios, de consistência firme, limites irregulares e atravessando, frequentemente, a linha média do abdome.
 - Hepatomegalia
- Linfonodos
 - Aumento dos linfonodos cervicais (pode ser a primeira anormalidade física), seguido de aumento dos supraclaviculares.
 - Outros linfonodos podem ser acometidos com menor frequência
 - Pode haver adenopatia generalizada
- Ossos
 - Tumefações circunscritas no crânio e no esqueleto (especialmente calota craniana e ossos longos).

Observações:

- Evitar a palpação repetida da massa tumoral.
- Tomada da pressão arterial (manguito adequado) três vezes ao dia, já que a hipertensão pode ser transitória.
- Exame neurológico em pacientes com tumor paraespinal e/ou metástase craniana.

3) Exames laboratoriais

- Sangue
 - Rotina
 - Estudo da medula óssea (aspiração e/ou biópsia): pode haver comprometimento extenso da medula óssea, por células tumorais, sem que haja alteração no sangue periférico.
 - Marcadores biológicos
 - Enolase neurônio-específica
 - Ferritina
 - Dopamina
 - Gangliosídeo G_{D2}

Enolase neurônio-específica (5,4 a 12,9 ng/ml) - está elevada no soro de 95% dos pacientes com neuroblastoma disseminado, enquanto que pacientes com doença localizada ou regional raramente têm níveis significativamente elevados.

Ferritina (7-142 ng/ml) - é produzida pelas células do neuroblastoma *in vitro*. Raramente está elevada no soro de pacientes com tumor localizado, mas há níveis altos em cerca de 40%-50% dos pacientes nos estádios III ou IV (EVANS) ao diagnóstico. Pacientes no estágio III e níveis normais de ferritina têm um prognóstico significativamente melhor do que aqueles com níveis aumentados (76% versus 23% livres de doença após dois anos). Para pacientes no estágio IV, a diferença não é tão acentuada.

Dopamina - a dopamina plasmática está elevada em, aproximadamente, 90% dos pacientes com neuroblastoma.

Gangliosídeo G_{D2} - os gangliosídios (glicoesfingolipídios que contêm ácido siálico) ocorrem primariamente na membrana das células. Diversos estudos têm mostrado que o gangliosídeo G_{D2} está presente em altas concentrações na superfície de todas as células de neuroblastoma e é liberado em quantidades mensuráveis no soro dos pacientes. Por outro lado, não está presente (ou está presente apenas em pequena quantidade) na superfície dos ganglio-neuroblastomas mais diferenciados ou ganglioneuromas. Este gangliosídeo é o antígeno-alvo para um anticorpo monoclonal desenvolvido para detecção do neuroblastoma e seus níveis séricos podem vir a ser um importante indicador prognóstico.

Destes marcadores tumorais, o mais fácil de ser detectado rotineiramente é a ferritina.

- Urina

São encontrados níveis elevados de catecolaminas e seus metabólitos na urina de 75% a 90% dos pacientes com neuroblastoma.

- VMA (ácido vanilmandélico)
- HVA (ácido homovanílico)
- Teste de LA BROSSE (qualitativo para VMA)

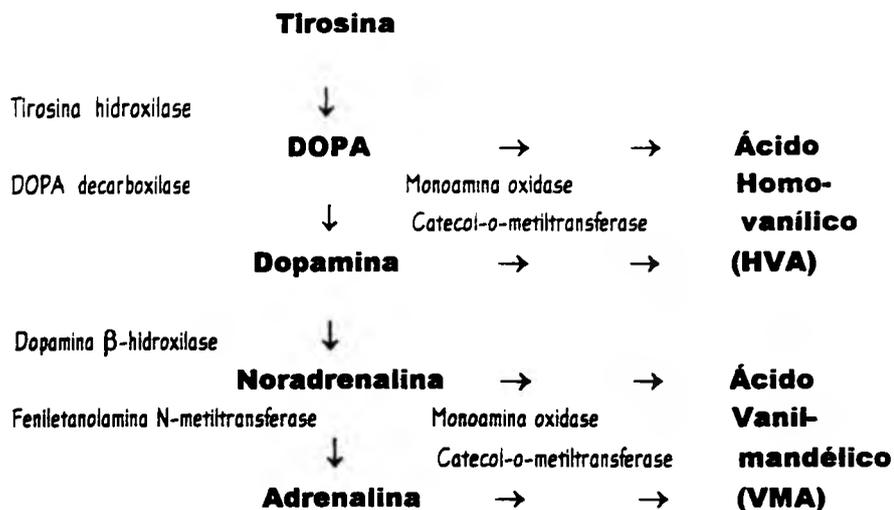
Os valores absolutos de VMA e o HVA (Tabela 3) não são prognósticos, mas a relação VMA:HVA em pacientes com doença disseminada tem correlação com o prognóstico; quanto maior o valor, melhor o prognóstico.

A determinação do VMA deve ser feita em urina de 24 horas, após dieta de três dias, isenta de chocolate, chá, café, banana, baunilha, sorvetes e medicações (como gotas nasais, eritromicina, tetraciclina, metildopa).

Tabela 3 - Valores máximos do VMA e do HVA (mg/g de creatinina urinária) em relação com a idade

| Idade (anos) | VMA | HVA |
|--------------|-----|------|
| 0 | 12 | 16 |
| 0,5 | 10 | 14,5 |
| 1,0 | 8 | 13 |
| 1,5 | 6 | 11,5 |
| 2,0 | 4 | 10 |
| >2,0 | 3,5 | 9 |

O mecanismo simplificado da síntese e do metabolismo das catecolaminas está esquematizado abaixo:



4) Exames imagenológicos

- Radiografias simples do tórax e do abdome (PA e perfil): o sinal radiológico clássico do neuroblastoma adrenal é a presença de calcificações dentro da massa tumoral (cerca de 50% das vezes). Se no tórax, será evidenciada uma massa mediastinal posterior.
- Urografia excretora: mostra deslocamento do rim (pela presença do tumor suprarrenal) para fora e para baixo (látero-inferior), sem que haja deformidade do sistema pielocalicial como no nefroblastoma.
- Ultrassonografia abdominal: avalia o tumor e o comprometimento das estruturas adjacentes, linfonodos e fígado. É bastante precisa na estimativa do peso tumoral.
- Inventário ósseo: cintilografia óssea (com tecnécio 99^m difosfonato) e radiografias convencionais das áreas suspeitas. São características as lesões osteolíticas e

osteoblásticas em ossos longos simétricos. Quando a metástase é em um só osso, deve ser feito o diagnóstico diferencial com tumor de EWING, osteomielite ou mesmo leucemia aguda. O aspecto em “raios de sol” é quase patognomônico do neuroblastoma.

- Tomografia computadorizada (TC)
- Ressonância magnética (RM)
A TC e a RM, além de permitirem uma boa avaliação loco-regional e de eventuais metástases para linfonodos, possibilitam a detecção da extensão intraespinal.
- Mielografia: em casos selecionados.
- Cintilografia com meta-iodobenzilguanidina (¹³¹I-MIBG): exame tanto sensível quanto específico, uma vez que o composto é captado pelas células tumorais.

5) Punção-biópsia com agulha fina: é um substituto altamente acurado da biópsia aberta. É questionada por alguns autores, por não permitir (pelo material exíguo) a bateria de testes utilizados para a avaliação prognóstica.

ESTAGIAMENTO

Há quatro sistemas de estadiamento mais usados, que são: o de EVANS e D'ANGIO (adotado pelo *Children's Cancer Study Group*), o do St. Jude's Children Research Hospital (adotado pelo *Pediatric Oncology Group - POG*), o TNM (“Tumor-linfonodo-Metástase”) da Organização Mundial da Saúde e o *International Neuroblastoma Staging System (INSS)*. Há controvérsias com relação ao melhor deles. O INSS é baseado nos exames físico, imagenológico e da medula óssea e nos achados operatórios. É similar, em seus elementos, ao estadiamento de EVANS (ainda o mais usado), que é baseado nos achados pré-operatórios.

- ◆ Estadiamento do *Children's Cancer Study Group* (EVANS):
 - Estágio I: Tumor limitado ao órgão ou estrutura de origem.
 - Estágio II: Tumores que se estendem, em continuidade, além do órgão ou estrutura de origem, mas sem cruzar a linha média. Os linfonodos do mesmo lado podem estar comprometidos.
 - Estágio III: Tumor que se estende, em continuidade, além da linha média. Os linfonodos regionais podem estar comprometidos bilateralmente.

- Estágio IV: Doença metastática comprometendo ossos, medula óssea, partes moles e grupos de linfonodos distantes.
- Estágio IV-S: Paciente com tumor primário que seria do estágio I ou II, mas com doença metastática limitada a uma ou mais das seguintes localizações - fígado, pele (subcutâneo) ou medula óssea (sem evidência radiológica de metástase óssea). A maioria dos pacientes neste grupo tem menos de um ano de idade.

♦ International Staging System for Neuroblastoma

- Estágio 1: Tumor localizado com ressecção completa macroscópica, com ou sem doença residual microscópica. Linfonodos representativos, do mesmo lado do tumor e contralaterais, negativos microscopicamente (linfonodos aderidos ao tumor primário e removidos juntamente com o mesmo podem ser positivos).
- Estágio 2A: Tumor localizado com ressecção macroscópica incompleta; linfonodos ipsilaterais não aderentes representativos negativos microscopicamente.
 - 2B: Tumor localizado com ou sem excisão macroscópica completa, com linfonodos ipsilaterais não aderentes positivos para tumor. Linfonodos contralaterais aumentados devem ser negativos microscopicamente.
- Estágio 3: Tumor unilateral irresssecável ultrapassando a linha média, com ou sem comprometimento de linfonodos regionais; ou tumor unilateral localizado com comprometimento de linfonodos regionais contralaterais; ou tumor da linha média (linha média=coluna vertebral) com extensão bilateral por infiltração (irresssecável) ou por comprometimento de linfonodos.
- Estágio 4: Qualquer tumor primário com disseminação para linfonodos distantes, ossos, medula óssea, fígado, pele e/ou outros órgãos (exceto como definido para o estágio 4S).
- Estágio 4S: Tumor primário localizado como definido para os estádios 1, 2A ou 2B) com disseminação limitada à pele, fígado e/ou medula óssea (limitado a lactentes com menos de um ano de idade).

Obs.: O comprometimento da medula óssea no estágio 4S deve ser mínimo, ou seja, < 10% do total de células nucleadas identificadas como malignas na punção/biópsia da medula óssea. Comprometimento mais extenso deve ser considerado como estágio 4. A cintilografia com MIBG (se realizada) deve ser negativa na medula óssea.

FATORES PROGNÓSTICOS

Os principais são:

- Estagiamento clínico da doença ao diagnóstico.
- Idade ao diagnóstico (inversamente relacionada à sobrevida).

As seguintes variáveis têm valor prognóstico, embora nem todas sejam obtidas com facilidade:

1. Local do tumor primário (apesar da sobrevida de pacientes com tumores torácicos ser melhor do que a de crianças com tumores abdominais, a localização do tumor primário não é um fator prognóstico isolado).
2. Critério histopatológico de SHIMADA e col.
3. Relação VMA:HVA
4. Níveis de ferritina sérica
5. Níveis de enolase neurônio-específica
6. Número de cópias de *N-myc* dentro das células tumorais
7. Ploidia das células tumorais

Alguns autores acreditam que os níveis de desidrogenase láctica poderiam refletir a quantidade de células tumorais e que sua elevação sérica (>1500 UI/ml) estaria associada com um mau prognóstico.

Por meio desta avaliação podem ser identificados três grupos de risco: baixo, intermediário e alto.

- ◊ Grupo de baixo risco - pacientes nos estágios 1, 2 e 4S. A sobrevida no estágio 1 é de cerca de 90%, a despeito da idade. Nos pacientes de qualquer idade no estágio 2A e nos lactentes nos estágios 2B e 3, a sobrevida varia em torno de 85%. Nos lactentes no estágio 4S, a sobrevida pode chegar a 90%.
- ◊ Grupo de risco intermediário - pacientes no estágio 3, sem fatores biológicos de risco. Destes, cerca de 60% estão livres de doença depois de dois anos. Parece haver, ainda, uma subpopulação de pacientes com menos de 12 meses de idade e sem fatores biológicos de risco, que estão no estágio 4, mas que apresentam um prognóstico muito melhor de sobrevida livre de doença. Nestes últimos, a sobrevida pode chegar a 75%.
- ◊ Grupo de alto risco - a maioria dos pacientes de alto risco tem mais de 12 meses de idade e está no estágio 4. Entretanto, aqueles no estágio 2 ou 3, com fatores

biológicos desfavoráveis, também são considerados de alto risco. Apesar do tratamento agressivo preconizado para estes pacientes, a sobrevida média permanece a mesma de três décadas atrás: menos de 15% sobrevivem mais de dois anos.

Deve ser ressaltado que, de acordo com estudos recentes, no estágio IV-S podem ser identificados subgrupos com prognósticos diferentes. Os pacientes com IV-S favorável são aqueles com idades entre seis semanas e 12 meses, independentemente da localização das metástases, assim como as crianças mais jovens que têm metástases cutâneas com ou sem metástases hepáticas e de medula óssea associadas. A sobrevida esperada neste grupo é de, aproximadamente, 90%. Pacientes com estágio IV-S desfavorável são crianças com seis a oito semanas de vida ou mais jovens, sem metástases cutâneas. A sobrevida, nestes casos, é de cerca de 30%-40% e faz com que estas crianças necessitem de tratamento mais agressivo.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

⇒ ABDOME:

- Nefroblastoma
- Hidronefrose
- Doença cística do rim
- Feocromocitoma
- Tumor da córtex suprarrenal
- Cistos mesentéricos

⇒ TÓRAX:

- Ganglioneuroma
- Neurofibroma
- Duplicação de esôfago

⇒ PESCOÇO:

- Cistos branquiais
- Linfangioma cístico
- Linfadenopatia infecciosa
- Linfomas

⇒ PÉLVIS

- Teratoma pré-sacro
- Anomalias congênitas

TRATAMENTO

O neuroblastoma apresenta boa resposta inicial à quimioterapia e à radioterapia; entretanto, para os pacientes com doença localizada, a ressecção cirúrgica costuma ser suficiente. A excisão cirúrgica completa cura a maioria dessas crianças, a despeito da idade, níveis urinários de VMA e HVA ou padrão histológico. Por outro lado, embora crianças com tumor disseminado respondam à terapia citotóxica, muito raramente há a erradicação permanente da doença. Mesmo regímenes intensivos, incluindo transplante de medula óssea, não apresentam resultados ideais.

A estratégia para o tratamento do neuroblastoma pode ser resumida da seguinte maneira:

| <i>ESTÁGIO</i> | <i>TRATAMENTO</i> |
|----------------|--|
| I e II | Excisão cirúrgica completa |
| III | Tentar a excisão cirúrgica completa. Se não for possível, fazer quimio e/ou radioterapia nos tumores ressecados incompletamente, seguida(s) de reoperação (<i>second-look operation</i>), seguida de quimioterapia. |
| IV | Quimioterapia agressiva; radioterapia e operação poderão estar indicadas, dependendo do caso. Transplante de medula óssea, após quimioterapia "letal", em casos selecionados. |
| IV-S | Remoção do tumor adrenal, se presente e quando tecnicamente possível. Caso contrário, <u>não tratar</u> . Nos casos com hepatomegalia sintomática (dificuldade respiratória ou comprometimento renal pela compressão) podem ser utilizadas: radioterapia em doses baixas ou quimioterapia ajustada à idade. Se houver comprometimento da medula óssea, a quimioterapia também estará indicada. |

Os esquemas quimioterápicos utilizados no tratamento do neuroblastoma incluem, em sua maioria: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, cisplatina, etoposídeo, teniposídeo.

O MIBG (meta-iodobenzilguanidina) marcado com I^{131} tem afinidade com o tecido nervoso adrenérgico; ele compete com as catecolaminas, deslocando-as e concentrando-se nas vesículas de armazenamento adrenérgico e no tecido tumoral. Além de ser usado no diagnóstico, pode ser utilizado (em doses maiores) como uma radioterapia "intracelular" nos casos de doença residual de pequeno volume.

LINFOMAS

DEFINIÇÃO

Os linfomas são neoplasias malignas decorrentes da proliferação de células linforreticulares. Sob esta designação comum estão compreendidos a doença de HODGKIN, uma doença muito homogênea caracterizada pela presença das células gigantes de REED-STERNBERG, e um conjunto heterogêneo de cânceres linfóides, os linfomas não HODGKIN.

INCIDÊNCIA

Dentre as neoplasias malignas que incidem em crianças com menos de 15 anos de idade, os linfomas malignos ocupam o terceiro lugar (depois das leucemias e dos tumores do sistema nervoso central). Correspondem a cerca de 10% de todos os cânceres pediátricos; 40% são doença de HODGKIN e os 60% restantes são linfomas não HODGKIN.

Nenhuma destas enfermidades ocorre com freqüência nas crianças abaixo dos três anos de idade (em países desenvolvidos são raras antes dos cinco anos), havendo um aumento da incidência relativa das mesmas durante a infância.

As crianças portadoras de síndromes de imunodeficiência hereditária ou adquirida e aquelas que recebem tratamento imunossupressor, especialmente com ciclosporina, estão sob maior risco de desenvolvimento de linfomas malignos.

Na faixa etária pediátrica predominam os linfomas não HODGKIN, que, em nosso meio, têm maior incidência entre os três e os oito anos de vida e com maior freqüência no sexo masculino (na proporção de 3:1 em relação ao sexo feminino).

Por outro lado, a incidência da doença de HODGKIN aumenta com a idade, o que faz com que na criança mais velha haja uma incidência maior de linfomas (Tabela 4). Na doença de HODGKIN há uma curva bimodal de incidência que não é vista em outros linfomas; em países desenvolvidos, o primeiro pico ocorre entre os 15-30 anos e o segundo a partir dos 50 anos. Nos países em desenvolvimento, o pico inicial ocorre antes da adolescência. Em crianças com menos de 10 anos há uma predominância da doença no sexo masculino (2:1), mas após esta idade a incidência é igual para ambos os sexos.

Tabela 4 - Casos de linfomas diagnosticados nos EUA, entre 1973-1977, em pacientes de ambos os sexos, de raça branca.

| Grupo etário | Doença de HODGKIN (%) | Linfoma não-HODGKIN (%) |
|-----------------|-----------------------|-------------------------|
| <5 | 6 (0,2) | 39 (0,5) |
| 5-9 | 30 (1,1) | 63 (0,8) |
| 10-14 | 119 (4,3) | 86 (1,0) |
| 15-19 | 300 (11) | 79 (1,0) |
| >20 | 2301(83) | 7828 (97) |
| Todas as idades | 2756 | 8095 |

A incidência da doença de HODGKIN vem aumentando nas últimas três décadas, em indivíduos com menos de 21 anos, sendo que o maior aumento tem sido no subtipo histológico “esclerose nodular” (MEDEIROS e GREINER, 1995).

DOENÇA DE HODGKIN

Em 1832 THOMAS HODGKIN descreveu sete pacientes com linfonodos aumentados, que não eram causados por inflamação. Esta foi a primeira descrição de um linfoma maligno que posteriormente, em 1845, foi diferenciado da leucemia por VIRCHOW.

A doença de HODGKIN se caracteriza pelo aumento progressivo e não doloroso dos linfonodos. No início, a doença parece progredir de um gânglio para outro; mais tardiamente, pode disseminar para outros órgãos.

Raramente é encontrada abaixo dos dois anos de idade, sendo incomum até os cinco anos. É relatado um risco aumentado para os irmãos de portadores da doença.

Histologicamente, é definida como uma lesão contendo células de REED-STERMBERG diagnósticas associadas a elementos reativos, inflamatórios ou do estroma celular. São reconhecidos quatro tipos distintos da doença de HODGKIN, com prognósticos variáveis (classificação de RYE):

- predominância linfocitária (favorável) - raro em crianças jovens.
- esclerose nodular (intermediário) - embora seja o tipo mais comum em todas as faixas etárias, é mais freqüente em adolescentes (77%) e adultos (72%).
- celularidade mista (intermediário) - mais comum em crianças mais jovens (33%) do que em adolescentes (11%) ou adultos (17%).

- depleção linfocitária (desfavorável) - relativamente mais comum (13%) em crianças mais jovens (< 10 anos).

A causa da doença ainda não é conhecida. É reconhecido um defeito da imunidade celular nos pacientes não tratados de doença de HODGKIN, com preservação da imunidade humoral. Estudos cariotípicos têm revelado anormalidades cromossômicas; entretanto, não há uma alteração patognomônica, embora com frequência se encontre uma (14q+).

Técnicas de biologia molecular e de imunohistoquímica demonstram uma relação entre o vírus de EPSTEIN-BARR e as células de REED-STERNBERG, embora seu papel (etiológico x indutor) não esteja estabelecido.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA, AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA, CLASSIFICAÇÃO E ESTAGIAMENTO

A doença de HODGKIN afeta o tecido nodal, em geral acima do diafragma, principalmente nas regiões cervical (80%) e mediastinal [nesta última, é mais comum em adolescentes (76%) do que em crianças entre um e 10 anos (33%)]. Na criança, a doença abaixo do diafragma é incomum (Quadro XII). Adenopatias axilar e inguinal e hepatoesplenomegalia são encontradas na doença generalizada e raramente estão presentes por ocasião do início da sintomatologia. O comprometimento pulmonar e pleural resulta, usualmente, da extensão direta de doença mediastinal.

Em crianças, é rara a doença de HODGKIN originada em tecido linfóide extranodal.

Quadro XII - Localização da doença de HODGKIN, na criança, ao diagnóstico.

| | |
|---------------------------|---------|
| Pescoço | 80% |
| Mediastino | 60% |
| Hilo pulmonar | 30% |
| Baço | 10%-45% |
| Fígado | 10%-39% |
| Pulmão | 10% |
| Efusão pleural | 5% |
| Pele/SNC/rim/medula óssea | < 1% |

SNC - Sistema nervoso central

Os linfonodos superficiais se apresentam aumentados, indolores, firmes (mas não endurecidos) e, freqüentemente, com flutuações de tamanho. É comum a história de antibioticoterapia prévia para uma presumível linfadenite infecciosa.

Comprometimento do mediastino pode provocar compressão traqueal ou síndrome da veia cava superior, mas costuma se evidenciar por tosse não produtiva persistente.

Em cerca de 30% das crianças há sintomatologia sistêmica: mal estar, febre acima de 38°C (que pode ser intermitente, recorrente, errática ou constante), anorexia, fadiga, suores noturnos, perda de peso maior que 10% nos seis meses precedentes ao diagnóstico e prurido (incomum). As manifestações sistêmicas são mais freqüentes nos estágios mais avançados da doença e significam pior prognóstico.

O diagnóstico da doença de HODGKIN deve ser estabelecido pela biópsia do(s) linfonodo(s). A aspiração para citologia não é recomendada porque a falta de estroma e o pequeno número de células obtidas dificultam a classificação dos subtipos histológicos. Deve ser retirado o maior linfonodo possível, com a cápsula intacta. Linfonodos satélites, menores, podem revelar apenas hiperplasia reacional.

Após o estudo histopatológico e a confirmação do diagnóstico, a criança deve ser avaliada clinicamente:

- História clínica detalhada, com pesquisa de sintomatologia sistêmica, de comprometimento cardiopulmonar e/ou disfunção orgânica.
- Exame físico com localização e medição de todos os linfonodos aumentados palpáveis (deve ser dada atenção especial às cadeias de linfonodos cervicais, axilares, retroperitoneais e inguinais); avaliação do anel de WALDEYER, dos sistemas cardiovascular e respiratório e pesquisa de hepatoesplenomegalia ou de outro aumento de órgão.
- Estudos laboratoriais: hemograma completo com contagem de plaquetas, velocidade de hemossedimentação (embora haja outras causas para a sua elevação, é um bom indicador de atividade da doença), provas de função hepática e renal.
- Marcadores tumorais: estão sendo estudados os níveis séricos dos antígenos CD8 e CD30 que, juntamente com a velocidade de hemossedimentação, poderiam estar associados com um pior prognóstico ou servir como indicadores de atividade da doença. A elevação dos níveis séricos de ferritina e cobre pode ser um indicador (não) específico da extensão da doença.

- Punção/biópsia de medula óssea em todos os pacientes com sintomatologia geral (B), com grande adenopatia mediastinal (correspondendo a mais de um terço do diâmetro transversal do tórax) e nos estágios III e IV.
- Estudos imagenológicos:
 - Radiografia de tórax em PA e perfil ⇒ deve ser calculada a relação entre o diâmetro máximo da massa mediastinal e o diâmetro transversal do tórax, medido ao nível da cúpula diafragmática: massas que ocupam mais de um terço do diâmetro torácico são de mau prognóstico.
 - Tomografia computadorizada do tórax ⇒ pode demonstrar doença não evidenciada pela radiografia simples, o que ocorre frequentemente nas áreas subcarinal e hilar, nos ângulos cardiofrênicos, na pleura, na parede torácica e no pericárdio. Se houver comprometimento de linfonodos cervicais altos, o anel de WALDEYER deve ser examinado.
 - Ressonância magnética do tórax ⇒ particularmente útil no planejamento da radioterapia, já que possibilita a diferenciação entre a massa mediastinal e a silhueta cardíaca e as outras estruturas normais. É menos eficaz na avaliação do parênquima pulmonar do que a tomografia computadorizada.
 - Tomografia computadorizada de abdome e pélvis ⇒ era considerada menos fidedigna do que no adulto, para a avaliação da extensão da doença abdominal e pélvica, em função da falta de gordura retroperitoneal na criança. Atualmente, com tecnologia mais moderna, há um aumento na sensibilidade e na especificidade. Pode ser associada à ultrassonografia e à ressonância magnética.
 - Linfografia ⇒ usada para o estudo das cadeias de linfonodos para-aórticos e pélvicos, praticamente não é realizada na criança, sendo substituída por tomografia computadorizada e ressonância magnética.
 - Cintilografia com gálio ⇒ pode haver captação anormal do radioisótopo em mais de 80% dos pacientes com doença de HODGKIN. É mais útil na detecção de comprometimento cervical e mediastinal oculto ou duvidoso e menos preciso na avaliação de linfonodos abdominais e pélvicos e do baço.
 - Cintilografia óssea (com tecnécio⁹⁹) ⇒ nas crianças com níveis séricos elevados de fosfatase alcalina e/ou queixas de dor óssea.

O estadiamento é feito, tradicionalmente, usando-se a classificação de Ann Arbor (1971), como pode ser visto no quadro XIII.

Quadro XIII - Estagiamento de Ann Arbor, modificado, para doença de HODGKIN

| | |
|---------------------------|--|
| <u>Estágio I</u> | Comprometimento de um único linfonodo ou de uma única região de linfonodos (I) ou de um único órgão extranodal (IE). |
| <u>Estágio II</u> | Comprometimento de duas ou mais regiões de linfonodos acima ou abaixo do diafragma (II). Pode ser IIE, com a mesma significação de IE, mais os linfonodos acima ou abaixo do diafragma. |
| <u>Estágio III</u> | Comprometimento de regiões de linfonodos acima e abaixo do diafragma (III): III ₁ - Comprometimento nodal acima de L2 III ₂ - Comprometimento nodal abaixo de L2 III ₃ - Comprometimento esplênico |
| <u>Estágio IV</u> | Comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais tecidos ou órgãos extralinfáticos, com ou sem doença linfonodal associada |
| E | Doença extranodal isolada |
| MM | Doença mediastinal maciça medindo > 1/3 do diâmetro torácico |

Sintomatologia

| | |
|----------|---|
| A | Sem sintomatologia geral |
| B | Com sintomatologia geral (febre, sudorese noturna, perda de peso acentuada, etc.) |

Métodos de estagiamento

- c** - Estagiamento clínico baseado na história, exame físico e exames imagenológicos.
- p** - Estagiamento patológico com a doença comprovada pela biópsia e/ou laparotomia para estagiamento e esplenectomia.

A laparotomia para estadiamento com esplenectomia é objeto de controvérsias. Na verdade, a decisão de fazê-la ou não depende da filosofia do tratamento a ser instituído. Na nossa experiência, com tratamento exclusivamente quimioterápico, não indicamos a laparotomia.

FATORES PROGNÓSTICOS

Estão associados a um pior prognóstico:

- Estadiamento mais avançado da doença, especialmente o estágio IV.
- Volume tumoral em áreas específicas: doença mediastinal maciça, comprometimento esplênico extenso (mais de quatro nódulos) e pacientes no estágio IV.
- Sintomatologia sistêmica (B)
- Velocidade de hemossedimentação e ferritina sérica elevados
- Subtipo histológico: depleção linfocitária

TRATAMENTO

A radioterapia tem sido o tratamento tradicional dos estágios I, II e III. Entretanto, as altas doses e os grandes campos usados na radioterapia padrão levam a uma considerável morbidade, a longo prazo, em crianças e jovens adolescentes (tanto pela indução de hipotireoidismo e tumores tireoideanos, quanto pelas alterações importantes no crescimento e desenvolvimento das áreas irradiadas). Conseqüentemente, a poliquimioterapia (isoladamente ou associada à radioterapia em dose relativamente baixa) começou a ser preconizada para o tratamento de todos os pacientes pediátricos. Os esquemas mais eficazes são o MOPP [mustarda nitrogenada, vincristina (“Oncovin”), prednisona ou prednisolona e procarbazina] e o ABVD [doxorubicina (“Adriamicina”), bleomicina, vimblastina e dacarbazina].

Os índices de cinco anos de sobrevida livre de doença são de 90% para os pacientes nos estágios I-III e de 65% para aqueles no estágio IV.

COMPLICAÇÕES

As principais são as infecções, que incluem o *Streptococcus pneumoniae*, mesmo em crianças não esplenectomizadas, e o herpes zoster, que pode se tornar generalizado.

Complicações da quimioterapia incluem esterilidade em ambos os sexos (masculino - quase 100%; feminino - 20% a 50%), após seis ciclos de MOPP, e toxicidade cardiopulmonar como efeito tardio do ABVD.

Segundas neoplasias incluem leucemia mielóide, sarcomas e carcinomas de pele e tireóide, nas áreas irradiadas.

LINFOMAS NÃO HODGKIN

O linfoma não HODGKIN na criança difere do que é encontrado no adulto; os linfomas difusos são comuns, enquanto que os foliculares e nodulares (predominantes nos adultos) são extremamente raros. Em termos práticos, os linfomas difusos da criança podem ser divididos em:

- Linfomas linfoblásticos (30% do total) - predominantemente de células T.
- Linfomas não linfoblásticos (70% dos casos), que se dividem em:
 - **Células pequenas não clivadas** (50%) - praticamente todos de células B. Também chamados de *indiferenciados*.
 - *Tipo BURKITT*
 - *Tipo não BURKITT*
 ⇒ Esta distinção tem poucas implicações biológicas ou terapêuticas.
 - **Células grandes** (20%), dos quais:
 - 80% de células B
 - 10% de células T
 - 10% de origem *histiocítica verdadeira* (caracterizados por enzimas intracelulares típicas dos monócitos/histiócitos)
 ⇒ Os linfomas de células grandes se comportam da mesma maneira que os de células pequenas não clivadas, no que se refere à evolução clínica e à resposta ao tratamento.

Pacientes com mais de 25% de células linfomatosas na medula óssea e/ou no sangue periférico são considerados com leucemia linfóide aguda.

Os linfomas indiferenciados ou de células pequenas não clivadas são, primariamente, de origem abdominal e se desenvolvem a partir de precursores das células B. Os tumores tipo BURKITT têm o aspecto típico de “céu estrelado”, na microscopia. Os não BURKITT mostram nucléolos grandes e únicos, com grande variação de forma e tamanho. Não há diferenças citogenéticas, imunohistoquímicas ou de marcadores biológicos moleculares entre os dois tipos. Linfomas de células pequenas não clivadas expressam imunoglobulina de superfície da classe IgM e antígenos de superfície detectados pelos anticorpos monoclonais CD19 e CD20. Eles não contêm a enzima

desoxinucleotidil-transferase (TdT), que é sempre encontrada nos linfomas linfoblásticos.

Os linfomas de células grandes são caracterizados por células grandes, semelhantes a histiócitos. Antes da disponibilidade da imunofenotipagem eram considerados linfomas histiocíticos difusos. Atualmente sabe-se que apenas 10% dos linfomas de células grandes têm origem verdadeiramente histiocítica. Apresentam-se, comumente, em localização extranodal (pulmão, face, cérebro, pele, osso).

Linfomas linfoblásticos têm origem, predominantemente, no mediastino anterior. Podem ter uma aparência lobular. O padrão em “céu estrelado” pode ser encontrado (pela presença de macrófagos) e a relação núcleo:citoplasma é maior do que a vista nos linfomas de células pequenas não clivadas. Em cerca de metade dos casos, a membrana nuclear é convoluta ou clivada. A TdT está sempre presente. A maioria dos linfomas linfoblásticos expressa marcadores para células T, incluindo CD7 ou CD5.

A incidência dos linfomas não HODGKIN varia nas diferentes regiões geográficas. Na África equatorial, por exemplo, representam 50% de todos os cânceres pediátricos, correspondendo basicamente ao linfoma de BURKITT. O linfoma de BURKITT que ocorre na África, endêmico, está associado ao vírus de EPSTEIN-BARR e a uma translocação 8:14 característica.

Os linfomas não HODGKIN são mais freqüentes em crianças com síndromes de imunodeficiência congênita ou adquirida e naquelas que recebem terapia imunossupressora. Infecções virais linfotrópicas (como a mononucleose) e agentes linfogênicos (certos pesticidas e herbicidas) também estariam associados com uma incidência maior da doença.

São mais comuns em meninos do que em meninas (3:1) e, em nosso meio, na faixa etária que vai dos três aos oito anos de idade.

A etiologia exata do linfoma não HODGKIN não é conhecida, mas acredita-se que esteja relacionada a um defeito imunológico que permitiria a expansão de um clone maligno.

Os linfomas não HODGKIN da criança crescem rapidamente; em alguns casos a fração de crescimento chega a 100%, com o tempo de duplicação tumoral variando de 12 horas a poucos dias. Os tumores indiferenciados de células B têm a maior fração de crescimento, com até 27% das células na fase S.

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O início é agudo e a doença, geralmente, já está disseminada. A sintomatologia varia com a localização anatômica (Quadro XIV), extensão, histopatologia e imunopatologia da doença.

Quadro XIV - Localização dos linfomas não HODGKIN primários na criança

| | |
|------------------------------|--|
| Abdome (33%) | Íleo, ceco, apêndice, ovários, fígado, baço, linfonodos retroperitoneais e para-aórticos, rins. |
| Mediastino (26%) | Massa mediastinal anterior, linfonodos hilares e paratraqueais. |
| Linfonodos periféricos (17%) | Mais comumente os linfonodos cervicais, mas qualquer grupo de linfonodos pode estar comprometido. |
| Cabeça e pescoço (12%) | Anel de WALDEYER, seios paranasais, linfonodos cervicais e supraclaviculares, órbita, nasofaringe, glândula salivar, tireóide. |
| Outros locais (12%) | Pele, ossos, testículos, área epidural, sistema nervoso central. |

Abdome: dor abdominal, vômitos, diarreia, anorexia, perda de peso, melena, ascite, massa palpável, febre, síndrome de malnutrição com sintomatologia de colite, obstrução intestinal (intussuscepção).

Mediastino: massa mediastinal anterior, mal estar, tosse, dispnéia, efusão pleural, síndrome da veia cava superior/síndrome mediastinal superior¹, febre.

Doença mediastinal tende a disseminar mais rapidamente para ossos e evoluir para uma fase leucêmica.

Cabeça e pescoço: adenopatia cervical indolor de evolução rápida, algumas vezes acompanhada de irritação da garganta e sinusite. Pode haver queixas dentárias, secundárias ao comprometimento da mandíbula ou presença de massa nasofaríngea indolor. No linfoma de BURKITT africano há lesões dos ossos da face.

¹ Síndrome da veia cava superior compreende os sinais e sintomas associados com a compressão da veia cava (geralmente vista em adultos): engurgitamento das veias da parte superior do tronco e do pescoço e edema palpebral e facial; síndrome mediastinal superior é diagnosticada quando há também sintomatologia de compressão traqueal (mais comum em crianças).

Linfonodos periféricos: adenopatias cervical (em cerca de 75% dos casos, unilaterais), supraclavicular e axilar. Menos frequentemente, adenopatia inguinal.

Outros locais: incluem pele, mama, osso (as lesões podem se assemelhar às do sarcoma de EWING) e testículo.

É rara a doença primária do sistema nervoso central, exceto no paciente imunossuprimido. Por outro lado, o comprometimento secundário do sistema nervoso central é relativamente freqüente nos casos de tumor na cabeça e pescoço, na doença avançada e nos linfomas de BURKITT africanos (endêmicos). A medula espinhal pode estar afetada a partir de doença epidural.

Os rins podem estar comprometidos diretamente. Outras partes do sistema genitourinário também podem estar afetadas direta ou indiretamente (massas pélvicas comprimindo os ureteres e causando hidronefrose e prejudicando a função renal, assim como por lise tumoral e nefropatia por ácido úrico).

O fígado pode estar comprometido, tanto intrinsecamente quanto por compressão dos ductos biliares pelos linfonodos aumentados.

Há doença na medula óssea, ao diagnóstico, em cerca de 20% a 30% dos pacientes com histologia indiferenciada ou linfoblástica.

A apresentação no trato gastrointestinal (especialmente no íleo terminal) ou no mediastino anterior costuma ser mais comum em crianças do que em adultos.

Na criança há maior propensão para a transformação leucêmica, que pode ser seguida ou precedida pela doença meníngea. Quando há comprometimento meníngeo (que ocorre em 30%-35% dos pacientes pediátricos com linfomas não HODGKIN, particularmente do tipo linfoblástico), há sinais e sintomas de hipertensão intracraniana: cefaléia, vômitos, e edema de papila.

AVALIACÃO DIAGNÓSTICA

- 1) Anamnese: na história devem ser pesquisados fatores epidemiológicos, terapia anticonvulsivante (que pode causar linfadenopatia) e exposição a infecções locais ou sistêmicas.
- 2) Exame físico: com ênfase na palpação de linfonodos, palpação abdominal (massas tumorais, fígado, baço) e exame do anel de WALDEYER.

3) Exames laboratoriais

- Sangue
 - Hemograma completo com contagem de plaquetas
 - Velocidade de hemossedimentação
 - Exames bioquímicos de rotina, incluindo eletrólitos, uréia, creatinina, ácido úrico, testes de função hepática, desidrogenase láctica (acima de 250 U/litro significa grande massa tumoral e acima de 500U/l está associada com mau prognóstico; entretanto, esta relação não é encontrada em todos os casos).
 - Punção/biópsia de medula óssea (no mínimo em dois lugares diferentes)
 - Imunoglobulinas
- Líquor: exame citológico para pesquisa de células neoplásicas. Imprescindível quando há comprometimento intratorácico e nos estágios mais avançados.
- Outros exames laboratoriais de rotina

4) Exames imagenológicos

- Radiografias simples de tórax em PA e perfil (indicadas mesmo na ausência de sintomatologia respiratória)
- Tomografia computadorizada do tórax (para definição mais precisa da extensão da doença torácica)
- Urografia excretora (se a massa for abdominal)
- Ultrassonografia abdominal e/ou tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética do abdome
- Inventário ósseo (a cintilografia dos ossos ajuda na detecção dos raros casos de comprometimento ósseo)
- Outros exames conforme a necessidade de cada caso

5) Biópsia de linfonodos e/ou visceral

- Embora o diagnóstico seja dado pelo estudo histopatológico (que é o principal determinante da terapêutica) deve ser suplementado por outros estudos: citogenéticos, enzimáticos e de imunofenotipagem.

ESTAGIAMENTO

De início, era usado o de Ann Arbor para a doença de HODGKIN. Entretanto, seu uso é limitado no paciente pediátrico e foi proposto um novo estagiamento por MURPHY (*St. Jude Children's Research Hospital*), que é o mais utilizado hoje em dia:

| | |
|---------------------------|---|
| <u>Estágio I</u> | Um único tumor extranodal ou uma única área anatômica nodal, com exclusão do mediastino e do abdome |
| <u>Estágio II</u> | Um único tumor extranodal com comprometimento de linfonodos regionais Duas ou mais áreas nodais acima ou abaixo do diafragma Duas áreas extranodais, com ou sem comprometimento dos linfonodos, acima ou abaixo do diafragma Tumor primário do trato gastrointestinal, geralmente na região ileocecal, com ou sem comprometimento de linfonodos mesentéricos |
| <u>Estágio III</u> | Duas áreas extranodais acima e abaixo do diafragma Duas ou mais áreas nodais acima e abaixo do diafragma Todos os tumores intratorácicos primários (mediastino, pleura, timo) Toda doença intra-abdominal primária extensa Todos os tumores para-espinais ou epidurais |
| <u>Estágio IV</u> | Qualquer um dos grupos anteriores com comprometimento do sistema nervoso central e/ou medula óssea * |

* >25% de células blásticas na medula óssea = leucemia linfóide aguda = síndrome linfoma/leucemia

FATORES PROGNÓSTICOS

- Estagiamento clínico
- Localização do tumor

Em geral, pacientes com doença nos estágios I e II têm linfomas localizados e um prognóstico melhor do que aqueles com doença extensa ou disseminada ou com tumores localizados em locais desfavoráveis (mediastino, timo, sistema nervoso central).

Historicamente, o comprometimento da medula óssea ao diagnóstico também está associado com mau prognóstico. Atualmente, porém, com o tratamento intensivo que é utilizado, o comprometimento da medula óssea parece não ter mais o mesmo significado prognóstico.

TRATAMENTO

O tratamento é basicamente quimioterápico, já que os linfomas não HODGKIN se comportam como uma doença multicêntrica, sendo necessária uma abordagem sistêmica em todas as crianças, a despeito do estadiamento ou da histologia (Quadro XV).

A operação limita-se à biópsia, a menos que seja possível a ressecção completa ou quase completa (>90%) de um tumor abdominal primário. O tratamento cirúrgico também é necessário nos casos de intussuscepção.

Quadro XV - Quimioterapia para tratamento dos linfomas não HODGKIN

| DOENÇA | TRATAMENTO | 2 ANOS DE SLD |
|---|---|----------------------|
| Linfoma não HODGKIN não linfoblástico | COMP x 6 meses ou "Terapia total B" x 6 meses | 90% |
| Linfoma linfoblástico (excluindo a síndrome leucemia/linfoma) | LSA ₂ L ₂ modificado x 18 meses | 74% |

COMP: ciclofosfamida, vincristina ("Oncovin"), metotrexate (endovenoso e intratecal) e prednisona.

"Terapia total B" (St. Jude Children's Research Hospital): ciclofosfamida, vincristina, adriamicina, metotrexate (endovenoso e intratecal) e citarabina (endovenosa e intratecal).

LSA₂L₂ - esquema complexo com 10 drogas: ciclofosfamida, vincristina, daunorrubicina, prednisona (ou prednisolona), metotrexate, citarabina, tioguanina, asparaginase, carmustina e hidroxiuréia

SLD: sobrevida livre de doença

A radioterapia tem indicações específicas: linfomas ósseos primários de células grandes, comprometimento testicular, síndrome mediastinal superior, compressão da medula espinhal, palição de dor ou compressão tumoral.

Mais raramente, a radioterapia poderá ser indicada para o tratamento de doença residual local ou de recidiva local.

Em todas as crianças com linfoma não HODGKIN, deve ser feito tratamento quimioterápico profilático do sistema nervoso central.

Em casos refratários ou recorrentes, o transplante de medula óssea deve ser considerado.

REFERÊNCIAS

1. ALVES, E. & TUBINO, P. - A criança com com câncer: conduta e manejo nos tumores sólidos. *Rev. Bras. Cir.*, 71:329-32, 1981.
2. ALVES, E. & TUBINO, P. - O cirurgião e a criança com câncer. *Rev. Bras. Cir.*, 78:275-9, 1988.
3. BLACK, C.T. & ATKINSON, J.B. - Neuroblastoma. *Semin. Pediatr. Surg.*, 6:2-10, 1997.
4. BOWER, R.J. & KIESEWETTER, W.B. - Mediastinal masses in infants and children. *Arch. Surg.*, 112:1003-9, 1977.
5. CARLSEN, N - Neuroblastoma: epidemiology and pattern of regression. Problems in interpretative results of mass screening. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, 14:104-10, 1992.
6. D'ANGIO, G.J.; SINNIAH, D.; MEADOWS, A.T.; EVANS, A.E.; PRITCHARD, J. - *Practical pediatric oncology*. Chiccester, Wiley-Liss, 1992. 417p.
7. GUIN, G.H.; GILBERT, E.F.; JONES, B. - Incidental neuroblastoma in infants. *Am. J. Clin. Pathol.*, 51:126-43, 1969.
8. HAASE, G.M. & RITCHEY, M.L. - Nephroblastoma. *Semin. Pediatr. Surg.*, 6:11-6, 1997.
9. HALPERIN, E.C.; CONSTINE, L.S.; TARBELL, N.J. et al - *Pediatric radiation oncology*. New York, Raven Press, 1994. 625p.
10. HONIG, P.J. & CHARNEY, E.B. - Children with brain tumor headaches. *Am. J. Dis. Child.*, 136:121-4, 1982.
11. IKEDA, Y.; LISTER, J.; BOUTON, J. et al - Congenital neuroblastoma, neuroblastoma *in situ*, and the normal fetal development of the adrenal. *J. Pediatr. Surg.*, 16:636, 1981.

12. JOSHI, V.; CANTOR, A.; ALTSHULER, G. et al - Prognostic significance of histopathologic features of neuroblastoma: a grading system based on the review of 211 cases from the Pediatric Oncology Group. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.*, 10:311, 1991.
13. LEMERLE, J.; TOURNADE, M-F.; GERARD-MARCHANT, R. et al - Wilms' tumor: natural history and prognostic factors: a retrospective study of 248 cases treated at the Institut Gustave-Roussy 1952-1967. *Cancer*, 37:2557-66, 1976.
14. MEDEIROS, L.J. & GREINER, T.C. - Hodgkin's disease. *Cancer*, 75(supl.):357-9, 1995.
15. NESBIT Jr., M.E. - Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: PIZZO, P.A. & POPLACK, D.G. - *Principles and practice of pediatric oncology*. 2ed. J.B. Lippincott, Philadelphia, 1993. p.105-14.
16. PRITCHARD, D.J.; DAHLIN, D.C.; DAUPHINE, R. T. et al - Ewing sarcoma. *J. Bone Joint Surg.*, 57A:10-6, 1975.
17. ROGALSKY, R.J.; BLACK, B.; REED, M.H. - Orthopaedic manifestations of leukemia in children. *J. Bone Joint Surg.*, 68A:494-501, 1986.
18. SCHEWEISGUTH, O. - The torax. In: ——— *Solid tumors in children*. New York, John Wiley & Sons, 1982. p.393-406.
19. SHIMADA, H.; CHATTEN, J.; NEWTON Jr., W.A. et al - Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: Definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J. Natl. Cancer Inst.*, 73:405-16, 1984.
20. SINNIHAH, D. & D'ANGIO, G. - *Atlas of pediatric oncology*. London, Arnold, 1996. 246p.
21. WHALEN, T.V. & LA QUAGLIA, M.P. - The lymphomas. Na update for surgeons. *Semin. Pediatr. Surg.*, 6:50-5, 1997.

