

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

**TUMOR DE WILMS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E
CIRÚRGICAS**

ELIZIANE EMY TAKAMATU

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Porto Alegre, Brasil, 2006.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS:
PEDIATRIA

TUMOR DE WILMS: CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E CIRÚRGICAS

ELIZIANE EMY TAKAMATU

Algemir Lunardi Brunetto

A apresentação desta dissertação de mestrado é exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

Porto Alegre, Brasil, 2006.

T136t Takamatu, Eliziane Emy

Tumor de Wilms : características clínicas e cirúrgicas de importância prognostica / Eliziane Emy Takamatu ; orient. Algemir Lunardi Brunetto. – 2006.

71 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas: Pediatria. Porto Alegre, BR-RS, 2006.

1. Tumor de Wilms 2. Cirurgia I. Brunetto, Algemir Lunardi II. Título.

NLM: WJ 358

De tudo, ficaram três coisas:

A certeza de que estamos sempre começando

A certeza de que precisamos continuar

A certeza de que seremos interrompidos antes de terminar

Portanto, devemos:

Fazer da interrupção um caminho novo...

Da queda, um passo de dança...

Do medo, uma escada...

Do sonho, uma ponte...

Da procura, um encontro...

Fernando Pessoa

DEDICATÓRIA

À Deus,

Aos meus pais, Helena e Paulo, que sempre me incentivaram e que me ensinaram que o estudo sempre foi e será a maior herança que pode ser transmitida.

Aos meus irmãos, Elaine, Sérgio, Ewerton e Vera pelo exemplo, carinho e incentivo.

Ao Alexandre, uma pessoa especial, que esteve sempre ao meu lado, e espero que assim continue...

AGRADECIMENTOS

Ao professor orientador, **Dr. Algemir Lunardi Brunetto**, um agradecimento todo especial pela amizade, paciência, dedicação e ensinamentos durante a orientação deste trabalho.

Ao **Dr. José Carlos Soares de Fraga**, um exemplo de profissionalismo, caráter e incentivo ao academicismo. Por todos os ensinamentos que contribuíram e contribuem em minha formação profissional.

À **Dra Beatriz de Camargo** que gentilmente corrigiu o artigo, contribuindo imensamente com a melhora do mesmo.

Ao **Dr Carlos Roberto Heredia Antunes** que me acolheu no Serviço de Cirurgia Pediátrica como residente.

Aos **Drs Carlos Alberto Hoff Peterson e Luciano Ferraz Schopff** pela disposição nas discussões de casos e compartilhamento de experiências.

Aos médicos residentes **Gilberto Kappel Junior e Eduardo Correa Costa** pela amizade e apoio.

Ao **Dr. Cláudio Galvão de Castro Jr.**, pelo apoio, amizade, incentivo e orientações estatísticas.

Aos **Drs. Clarice Meneses, Jiseh Fagundes Loss, Simone Geiger de Almeida Selistre e Lauro José Gregianin** por toda a paciência e carinho com que me receberam no 3º leste do HCPA.

Às enfermeiras, **Vânia Latuada, Martha Johann, Isabel Cartagena e Ana Jacoby**, pela presteza nos cuidados dos pacientes, principalmente aqueles submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Às secretárias, **Ângela Motta, Ondina Pimentel e Gislaine Fraga**, que sempre estavam prontas a me ajudar a qualquer momento.

À **Rosane** pela atenção e paciência dedicada.

À Sra. **Helena Friedrich** pelas correções ortográficas e gramaticais.

À **todas as crianças do 3º leste**, que me ensinam diariamente que vale a pena lutar, mesmo quando tudo parece perdido .

Ao **Instituto do Câncer Infantil** por todo apoio durante toda a realização do trabalho.

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1 Histórico.....	15
1.2 Epidemiologia.....	16
1.3. Quadro Clínico.....	17
1.4 Diagnóstico.....	18
1.4.1 Exames De Imagem.....	18
1.4.2 Biópsia.....	19
1.5 Estadiamento.....	20
1.6 Histologia.....	23
1.7 Fatores Prognósticos.....	24
1.8 Tratamento.....	25
1.8.1 Quimioterapia.....	26
1.8.2 Cirurgia.....	28
1.8.3 Radioterapia.....	29
2 JUSTIFICATIVA.....	30
3 OBJETIVOS.....	30
4 CASUÍSTICA E MÉTODO.....	30
4.1 Critérios de Inclusão.....	31
4.2 Critérios de Exclusão.....	31
4.3 Metodologia do Estudo.....	31
4.4 Análise Estatística.....	32
4.5 Considerações Éticas.....	32
5.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	33

ARTIGO.....39

ANEXO.....69

LISTA DE ABREVIATURAS

AMD = Actinomicina D

CARBO = Carboplatina

COG = Children's Oncology Group

COM = Ciclofosfamida

DOX = Doxorubicina

EPI = Etoposídeo

Est = Estadio

GCBTTW = Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms

HCPA= Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HF = Histologia favorável

IFO = Ifosfamida

NWTS = National Wilms Tumor Study Group

RM = Ressonância Magnética

RX = Raio X

SG = Sobrevida Global

SIOP = Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica

SOP = Serviço de Oncologia Pediátrica

TC = Tomografia Computadorizada

TMO = Transplante de Medula Óssea

TW = Tumor de Wilms

UKCCSG = United Kingdom Children Cancer Study Group

VCR = Vincristina

VP16 = Etoposídeo

WAGR = Wilms, aniridia, genitourinary malformation, mental retardation

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Estadiamento segundo o COG.....	21
Tabela 2: Estadiamento segundo a SIOP.....	22
Tabela 3: Classificação dos Tumores Renais segundo a SIOP.....	24
Tabela 4: Protocolo de tratamento do NWTS.....	26
Tabela 5. Protocolo de tratamento da SIOP.....	27

RESUMO

Introdução: O tumor de Wilms (TW) é o tumor renal maligno mais comum na infância. O conhecimento de certas características clínicas e a realização de procedimentos cirúrgicos adequados podem ter impacto no prognóstico desta doença.

Objetivo: Avaliar as características clínicas e cirúrgicas com importância prognóstica nos pacientes atendidos no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Pacientes e Métodos: Estudo de coorte histórica dos pacientes com Tumor de Wilms (TW) tratados no HCPA entre 1989 e 2005. Foram revisados prontuários de pacientes com diagnóstico de TW com coleta de informações de características demográficas e do tratamento clínico e cirúrgico. A sobrevida global (SG) em 5 anos foi analisada pelo método de Kaplan-Meier.

Resultados: Foram incluídos no estudo 56 pacientes consecutivos, sendo 31 do sexo feminino. A média de idade dos pacientes foi de 4 anos (0,5 -17 anos), com mediana de 3,5 anos. Quanto ao estadiamento, 5,10,26,10 e 5 eram estádios I, II III, IV e V, respectivamente. Quarenta e três pacientes apresentaram como principal sintoma inicial massa abdominal palpável; 59% dos pacientes tinham tamanho tumoral ao diagnóstico >10 cm. Hematúria foi observada em 5 pacientes, dor abdominal em quatro pacientes, febre em 2 pacientes; hipertensão arterial em 1 paciente e aumento do volume testicular em 1 paciente. Foram realizadas 41 biópsias para diagnóstico histológico. Cinquenta e dois pacientes foram submetidos à cirurgia de ressecção tumoral e 4 foram considerados irressecáveis. A média de tempo entre o início do primeiro ciclo de quimioterapia e a cirurgia foi de 15 semanas. Foram realizados 43 nefrectomias totais, 5 nefrectomias parciais e 4 nefrectomia total + parcial contralateral. Em 5 pacientes havia doença microscópica nas margens cirúrgicas. Linfonodos livres de doença foram encontrados em 32 pacientes, comprometidos em 9; não havia relato de realização de biópsia em 11. Durante o ato operatório, 38 pacientes foram submetidos à avaliação do rim contra-lateral através da palpação e em 13 relatos de cirurgia não foram encontradas descrições sobre a realização deste procedimento. Houve relato de ruptura tumoral em 1 paciente; em dez prontuários havia registro de ausência de ruptura tumoral e em 41 prontuários não havia qualquer menção quanto à presença ou ausência desta complicação. A histopatologia confirmou 45 casos de histologia favorável e os demais de histologia desfavorável. A SG foi de 69%, 71%, 79%, 50% e 40% para os estádios I, II, III, IV e V, respectivamente (P=0,21). A SG foi de 64% e 70% para pacientes com idade superior e inferior a 4 anos, respectivamente (P=0,6). A SG para pacientes que realizaram cirurgia após a 6ª semana foi de 65,2% enquanto os que realizaram antes da 6 semana foi de 73% (P=0,7).

Conclusão: Os resultados apresentados permitem concluir que os pacientes estudados apresentam características demográficas gerais semelhantes aos da literatura. Considerando-se que em um número expressivo de pacientes observou-se falta de aderência a certas etapas do procedimento cirúrgico, incluindo ausência de biópsia de linfonodos e atrasos na realização da ressecção tumoral, os autores recomendam que o cirurgião pediátrico tenha uma participação mais efetiva na equipe multidisciplinar e na elaboração das rotinas do protocolo cirúrgico para pacientes com TW.

Palavras-chaves: nefroblastoma, tumor de Wilms, cirurgia

SUMMARY

Introduction: Wilms' tumor (WT) is the most common malignant renal tumor in childhood. The knowledge of the clinical characteristics and the accomplishment of standard surgical procedures may have an impact in the prognosis of this disease.

Objectives: To assess the clinical and surgical features with prognostic significance in WT patients treated at the Pediatric Oncology Unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

Patients and Methods: Medical records of newly diagnosed WT patients treated from 1989 to 2005 were reviewed. We collected data on demographics, clinical characteristics and whether certain recommended surgical standard procedures were carried out. The five year survival (OS) was analyzed by the method of Kaplan-Meier.

Results: Fifty-six consecutive patients were eligible; 31 were females; mean age at diagnosis was 4.0 years (0,5 -17), with median 3,5 years. There were 5, 10, 26, 10 and 5 stages I, II, I II, IV and V, respectively.

Forty-three patients presented palpable abdominal mass as initial symptom; 59% of the patients had tumor size larger than 10 cm. Hematuria was presented in five patients, abdominal pain in four patients, fever in 2 patients, arterial hypertension in 1 patient and increased testicular volume in 1 patient.

Forty-one biopsies were carried out for histopathological diagnosis. Fifty two patients were submitted to surgical tumor resection and 4 of them were considered inoperable. The mean time between the first chemotherapy cycle and surgery was 15 weeks. Total nephrectomy was carried out in 43 patients, partial nephrectomy in 5 and total nephrectomy + partial contralateral nephrectomy in 4. Microscopic residual disease was found in 5 patients. Lymph node biopsies were performed in 41 patients, with 9 of them being positive; in 11 cases there was no report whether the procedure was carried out or not.

The surgeon in 38 patients performed palpation of the contralateral kidney and in 13 medical records there was no report whether this procedure was carried out. Tumor spillage was reported 1 patient, reported as absent in 10 patients; we were unable to find any mention about tumor rupture on the surgeon's report for 41 patients. There were 45 cases of favorable histology and 7 of unfavorable histology.

Five years OS was of 69%, 71%, 79%, 50% and 40% for the stages I, II, III, IV and V, respectively ($P = 0,21$). Five years OS was 64% and 70% for patients older and younger than 4 years, respectively ($P = 0,6$). Five years OS was 73% and 65,2% for patients submitted to surgery before and after the 6th week after diagnosis, respectively ($p = 0,31$).

Conclusion: The results of the present study indicate that patients in this study show demographic characters similar to the literature. Considering that surgeons did not performed standard recommended surgical procedure such as lymph nodes biopsy and carried out late surgical resection of the primary tumor in many patients, there is a need for a more effective participation of the surgeon in the multidisciplinary team and possibly in the designing protocols for the surgical management of patients with TW.

1. INTRODUÇÃO

1.1 HISTÓRICO

Os primeiros relatos do nefroblastoma datam de 1872, apresentando descrições de tumores renais denominados de várias formas. Max Wilms revisou a literatura e descreveu sete novos casos em “Die Michesgeschwultse der Niere”. Sua apresentação desta doença foi tão clara que o epônimo Tumor de Wilms (TW) passou a ser utilizado até hoje.

A excisão cirúrgica era a única opção terapêutica até 1915, quando a radioterapia foi iniciada por Friedlander. Ladd e White gradualmente melhoraram a técnica cirúrgica e aumentaram a taxa de sobrevida. A quimioterapia só foi incorporada como modalidade de tratamento na década de 50 com a introdução da actinomicina – D, e da vincristina em 1963²⁴.

Em 1969, nos Estados Unidos, várias instituições independentes e dois grandes grupos cooperativos, o “Children’s Cancer Group” e o “Pediatric Oncology Group” se uniram para formar o “National Wilms Tumor Study Group” (NWTG) com a finalidade de desenvolver estudos multiinstitucionais sobre a doença²⁹. A grande maioria das publicações importantes sobre TW de instituições americanas foram e ainda são assinadas por membros deste grupo, que, a partir de 2001, passou a integrar o “Children’s Oncology Group” (COG). Na Europa, os principais estudos publicados foram liderados pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) a partir de 1970. Com o resultado dos estudos desenvolvidos por estes dois grandes grupos e em virtude de progressos nos métodos de diagnóstico e tratamento, a taxa de sobrevida aumentou significativamente ao longo dos últimos 30 anos e, no presente, os índices de cura são superiores a 70%¹⁶.

Os avanços no prognóstico e a evolução do conhecimento sobre a biologia, patologia e resposta ao tratamento do TW é resultante da colaboração de inúmeros especialistas, entre eles o cirurgião pediátrico, o radioterapeuta, patologistas e oncologistas pediátricos.

No Brasil, o Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW) tem contribuído para a padronização do tratamento e a melhoria da sobrevida no país⁷.

No Hospital de Clínicas de Porto Alegre, os pacientes com TW passaram a ser tratados a partir de 1989 seguindo protocolos de tratamento recomendados pelo modelo americano do NWTS, e, a partir de 2002, adotou-se o protocolo recomendado pelo GCBTTW que basicamente segue o modelo europeu através dos estudos da SIOP. As diferenças entre os dois modelos são abordadas na seção 1.9 sobre tratamento desta patologia.

1.2. EPIDEMIOLOGIA

O TW é o tumor renal maligno mais comum da infância e representa 5 a 6% dos casos de câncer nos Estados Unidos, sendo diagnosticados 460 novos casos anualmente nesta população¹⁶. No Brasil, não existem dados de base populacional, mas os casos registrados no GCBTTW sugerem que a incidência é semelhante aos dados americanos⁸.

Ocorre mais comumente em crianças menores de 5 anos, com uma incidência infreqüente após os 10 anos de idade e distribuição semelhante entre os sexos. Aproximadamente 7% dos casos apresentam doença bilateral, os quais são diagnosticados mais precocemente e tendem a estar mais associados a anormalidades congênitas do que aqueles com a forma unilateral²⁵.

Uma proporção menor de casos de TW parece ser de origem hereditária e inclui pacientes com tumores bilaterais, associados à aniridia e a outras anomalias congênitas^{10,36}.

Aproximadamente 1,5% dos pacientes nas grandes séries possui um ou mais membros da família (geralmente filhos ou primos) com TW⁴. Em algumas crianças, o tumor de Wilms pode ocorrer como parte de síndromes congênitas, tais como Síndrome WAGR (aniridia, malformação genitourinária, retardo mental), Síndrome de Denys-Drash (pseudohermafroditismo, doença renal degenerativa), Síndrome de Beckwith-Wiedemann (macroglossia, hemihipertrofia, onfalocele, visceromegalia) e outras síndromes menos frequentes⁵.

Muitos estudos epidemiológicos investigaram características ocupacionais, ambientais e de estilo de vida como fatores potenciais de risco para TW, mas os achados ainda não são conclusivos^{9,43}. A maioria das associações descrita não foi consistentemente replicada em estudos em diferentes populações. Estudos epidemiológicos futuros podem se beneficiar de dados atuais mais detalhados de exposição e validados por medidas ambientais e biológicas. Além disso, o papel da susceptibilidade genética e a interação gene-ambiente devem ser considerados através da avaliação dos marcadores tumorais apropriados para uma melhor definição etiológica do TW.

1.3 QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica inicial mais comum do TW é a presença de massa abdominal assintomática observada acidentalmente pelos pais/parentes ou em avaliações de rotina pelo pediatra^{15,25}. A hipertensão arterial é observada em cerca de 25% dos casos no momento do diagnóstico e pode ser causada pela isquemia renal decorrente da pressão do tumor diretamente sobre a artéria renal, indiretamente pela compressão renal dentro da cápsula ou pela formação de fístula arteriovenosa intra-renal. Existem sugestões de que possa também ser devido à liberação de renina pelo tumor²⁵.

Hematúria macroscópica é observada na apresentação inicial em 10 a 25% das crianças. Aproximadamente 8% podem apresentar hemorragia intratumoral e a sua apresentação clínica depende da extensão do sangramento^{16,25}.

Ao exame físico, o paciente encontra-se em bom estado geral, com massa abdominal assintomática na maioria dos pacientes. A varicocele pode ocorrer devido à compressão da veia espermática ou pela presença de trombo tumoral na veia renal ou na veia cava inferior. É importante verificar outros sinais de síndromes relacionadas ao TW, como a presença de aniridia, hemi-hipertrofia e anormalidades genito-urinárias como criptorquidia e hipospádia^{5,25}.

1.4 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de TW em pacientes com tumor abdominal e a avaliação de extensão da doença são realizados utilizando-se exames de imagem e biópsia para confirmação histológica quando indicados.

1.4.1 EXAMES DE IMAGEM

Os exames de imagem permitem definir a extensão local do tumor e identificar a presença de lesões metastáticas.

O estudo radiológico inicial geralmente utilizado é a ecografia abdominal, que permite definir se a massa é sólida ou cística, estabelecer a origem renal do tumor, avaliar a patência da veia cava inferior e a extensão local do tumor¹⁶.

A tomografia computadorizada (TC) de abdome complementa as informações obtidas pela ecografia e fornece informações mais detalhadas sobre a natureza e a extensão da massa,

podendo identificar mais precisamente o envolvimento de estruturas adjacentes, como fígado, baço, ou cólon. A maioria das crianças identificadas com uma possível invasão do fígado na TC apresenta apenas compressão e desvio hepático na ocasião da exploração cirúrgica. A TC também pode demonstrar lesões no rim contra-lateral.

O RX tórax deve ser obtido para determinar se as metástases pulmonares estão presentes ao diagnóstico. A TC de tórax permite identificar lesões metastáticas pequenas não visíveis ao RX.

O valor da ressonância nuclear magnética (RM) de abdome ainda é controverso, mas dois estudos recentes sugerem que a RM é útil na diferenciação entre TW e restos nefrogênicos³². Apresenta ainda vantagens para avaliar a extensão e a possível invasão tumoral na veia cava inferior, em casos que a ecografia com Doppler é duvidosa. Na prática, a RM tem sido utilizada com menor frequência devido ao seu custo elevado e a necessidade de sedação para realização do procedimento.

1.4.2 BIÓPSIA

O diagnóstico histológico é quase sempre obrigatório nas doenças oncológicas. Em pacientes com TW, entretanto, esta não é a recomendação atual, considerando-se que existem evidências de que a realização da biópsia a céu aberto apresenta risco de contaminação local e, dessa forma, os pacientes necessitariam de tratamento adicional.

De acordo com o atual protocolo do COG, a biópsia somente deve ser realizada quando o tumor é irressecável e nos casos de tumores bilaterais⁶. Pelas recomendações da SIOP, os pacientes são tratados apenas com o diagnóstico clínico e por imagem²³.

Alguns grupos independentes como o “United Kingdom Childrens Cancer Study Group” (UKCCSG), recomendam a realização de biópsia percutânea, a qual permite

confirmação histológica do diagnóstico, aparentemente sem aumentar os riscos de contaminação local. Uma das razões desta indicação é de que 5% dos pacientes que são submetidos a nefrectomia pós-quimioterapia apresentam outra neoplasia que não TW e de que em 1,8 % deles trata-se de tumores benignos^{12,27}. Cabe ressaltar, entretanto, que a biópsia percutânea apresenta riscos de dor local, sangramento intratumoral, hematúria microscópica, fístula arteriovenosa e contaminação tumoral no trajeto de inserção da agulha^{13,39}.

1.5 ESTADIAMENTO

O estadiamento (a avaliação da extensão tumoral) é o critério mais importante para definir o tratamento e prognóstico de cada caso.

De acordo com o protocolo do COG, o estadio da doença local é determinado durante o ato cirúrgico para ressecção tumoral e confirmação histológica (Tabela 1). Nos casos em que a ressecção cirúrgica tumoral se mostra inviável, é então realizada apenas biópsia e, pela manipulação cirúrgica do tumor, o paciente é automaticamente alocado como estadio III, com conseqüente acréscimo de doxorubicina ao esquema de quimioterapia e radioterapia no leito tumoral.

Tabela 1. Estadiamento segundo o COG²¹

Estadio	Descrição
I	Tumor confinado ao rim e completamente ressecado Sem invasão de cápsula ou envolvimento de vasos hilo Ausência de ruptura anterior ou durante o procedimento cirúrgico
II	Tumor que se estende além do rim, mas completamente ressecado (margens e linfonodos livres) Presença de invasão da cápsula, invasão dos vasos do hilo, disseminação tumoral local
III	Tumor residual macro ou microscopicamente, incluindo tumor inoperável, margens cirúrgicas positivas, disseminação tumoral envolvendo superfícies peritoneais, metástases para linfonodos regionais ou presença trombo tumoral na ressecção. Biópsia do tumor antes da ressecção cirúrgica
IV	Metástases hematogênicas ou metástases para linfonodos extra-abdominais
V	Tumor de Wilms bilateral ao diagnóstico

Fonte: National Institute of Cancer

De acordo com os critérios da SIOP, o estadiamento é definido pelo achado cirúrgico e patológico após um período inicial de quimioterapia pré-operatória, refletindo mudanças induzidas pelo uso dos quimioterápicos e incluindo alterações regressivas ou de diferenciação celular¹⁹. Estas alterações induzidas pela quimioterapia serão abordadas no tópico sobre a histologia destes tumores. O estadiamento do TW conforme a SIOP está descrito na Tabela 2.

Tab. 2. Estadiamento segundo a SIOP¹⁹

Estadio	Descrição
I	Tumor limitado ao rim ou com presença de pseudocápsula. A pseudocápsula pode estar invadida, desde que sua face externa não esteja comprometida. Protrusão do tumor no interior do sistema piélico e no ureter, sem invasão de suas paredes Ausência de invasão dos vasos do seio renal Vasos intrarenais podem estar invadidos
II	O tumor se estende além do rim ou penetra a cápsula renal ou pseudocápsula fibrosa até a gordura perirenal, mas é completamente ressecado Infiltração do seio renal ou dos vasos sanguíneos e linfáticos, invasão dos órgãos adjacentes ou da veia cava e completamente ressecado
III	Excisão incompleta do tumor Presença de linfonodos abdominais envolvidos Ruptura do tumor antes ou durante procedimento cirúrgico Presença de tumor na superfície peritoneal Presença de trombo tumoral nas margens da ressecção de vasos ou ureter Biópsia prévia
IV	Metástases hematogênicas
V	Tumor bilateral ao diagnóstico

Uma das críticas realizadas à abordagem da SIOP é de que a administração de quimioterapia pré-operatória, sem confirmação histológica através de biópsia, não permite a exclusão de outras lesões malignas ou mesmo benignas. Além disto, o uso de quimioterapia pré-operatória pode induzir alterações celulares e teciduais que trazem dificuldades adicionais para o diagnóstico diferencial com outras neoplasias⁴². Os resultados do protocolo SIOP – 9 em que a quimioterapia foi administrada sem biópsia prévia, mostram que somente 2% dos pacientes que receberam actinomicina D ou vincristina antes da ressecção cirúrgica eram

tumores benignos³⁸.

1.6 HISTOLOGIA

O tumor de Wilms clássico, classificado tradicionalmente ao diagnóstico como de histologia favorável, é composto por três tipos de células – blastematoso, estromal e epitelial – que podem estar presentes em proporções variáveis. Componentes estromais ou epiteliais são identificados com menor frequência, incluindo epitélio mucinoso ou escamoso, músculo esquelético, cartilagem ou gordura².

A característica histológica de maior significado clínico é a anaplasia. Consiste na presença de células com núcleos bem maiores do que os de células adjacentes e de figuras mitóticas multipolares. Estas características podem estar presentes de forma focal ou difusa; esta distinção tem importância prognóstica e, quando presente (aproximadamente 5% dos casos), os tumores são classificados como tendo histologia desfavorável^{3,14}.

A administração de tratamento quimioterápico pré-operatório induz alterações histológicas que, de acordo com os estudos da SIOP, permitem inferir sobre resposta ao tratamento e apresentam, portanto, implicação prognóstica^{21,41}. Estas características histológicas permitem classificar os tumores renais em três grupos de risco de recidiva: baixo risco, risco intermediário e alto risco³⁹ (Tabela 3).

Tabela 3. Classificação dos Tumores Renais segundo a SIOP³⁹

A. Após quimioterapia de indução

I. Baixo risco

Nefroma mesoblástico
Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado
Nefroblastoma completamente necrótico

II. Risco Intermediário

Nefroblastoma- tipo epitelial
Nefroblastoma – tipo estromal
Nefroblastoma – tipo misto
Nefroblastoma – tipo regressivo
Nefroblastoma – anaplasia focal

III. Alto risco

Nefroblastoma – tipo blastema
Nefroblastoma – anaplasia difusa
Sarcomas de células claras
Tumor rabdóide do rim

B. Nefrectomia primária (sem exposição prévia à quimioterapia)

I. Baixo risco

Nefroma mesoblástico
Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado

II. Risco Intermediário

Nefroblastoma não anaplásico e suas variantes
Nefroblastoma – anaplasia focal

III. Alto risco

Nefroblastoma – anaplasia difusa
Sarcoma de células claras do rim
Tumor rabdóide do rim

1.7 FATORES PROGNÓSTICOS

Volume tumoral representado por peso acima de 550 gramas, idade maior de 4 anos nos pacientes com estágio I, presença de anaplasia, invasão de linfonodos regionais e estádios

avançados representam fatores indicativos de maior risco de recidiva ou progressão tumoral.

Mais recentemente vários investigadores demonstraram que algumas características moleculares podem ter importância prognóstica em pacientes com TW, independente dos fatores prognósticos clínicos e histológicos. Um dos fatores é a perda de heterozigosidade nos cromossomos 1p e 16q. Estudos realizados na década de 90 demonstraram que crianças com a perda de heterosigozidade no cromossomo 16q apresentam maior risco de recidiva e mortalidade do que aquelas que não apresentavam esta alteração. Um achado semelhante em relação ao cromossomo 1p também foi identificado¹⁶. Outros marcadores prognósticos importantes identificados são o gene do aumento do número de cópias ou expressões do cromossomo 1q e o nível de expressão da telomerase¹⁸.

1.8 TRATAMENTO

Vários grupos cooperativos contribuíram nos últimos anos para elevar os índices de cura para pacientes com TW. Como o COG e a SIOP realizam estudos com o maior número de pacientes, as principais revisões sobre este tema tendem a utilizar os modelos destes dois grandes grupos. O tratamento consiste no uso de cirurgia, quimioterapia e radioterapia em geral de forma combinada.

A principal diferença entre os dois modelos é quanto ao momento a ser realizada a ressecção do tumor. O uso de radioterapia e a combinação de drogas quimioterápicas são semelhantes.

1.8.1 QUIMIOTERAPIA

A atividade da actinomicina D e da vincristina contra o TW foi demonstrada durante as décadas de 50 e 60 e, desde então, estas drogas constituem o tratamento quimioterápico padrão)²⁴. A doxorrubicina foi introduzida na década de 70, sendo incluída no esquema de tratamento para pacientes com doença mais avançada¹¹.

O protocolo do COG recomenda a realização de nefrectomia inicial seguida de tratamento quimioterápico. A quimioterapia pré-operatória somente é indicada em algumas circunstâncias, incluindo a ocorrência de TW em pacientes com rim único, tumor bilateral, rim em ferradura, presença de trombo na veia cava inferior acima do nível das veias hepáticas e insuficiência respiratória decorrente de metástases pulmonares³⁴. Consiste na realização de quimioterapia com vincristina + actinomicina D nos estadios I e II por 18 semanas após a realização da cirurgia, e, nos estadios III e IV é adicionada a doxorrubicina ao esquema quimioterápico além da realização de radioterapia conforme tabela 4.

Tabela 4. Protocolo de tratamento do NWTS²¹

Estadio	Radioterapia	Quimioterapia
Est I	Não realizado	AMD + VCR (18 s)
Est II	Nao realizado	AMD + VCR (18 s)
Est III	10,8 Gray	AMD + VCR+ DOX (24s)
Est IV	12,8 Gray pulmonar 10,8 Gray abdominal	AMD + VCR+ DOX (24s)

Abreviações: AMD, actinomicina-D; VCR, vincristina; DOX doxorrubicina; COM, ciclofosfamida; HF, histologia favorável

A abordagem da SIOP consiste em iniciar o tratamento quimioterápico antes da realização de cirurgia. O diagnóstico, conforme abordado anteriormente, é baseado nas características dos exames de imagem. Este protocolo advoga que, ao iniciar o tratamento com a quimioterapia, ocorre uma redução tumoral, tornando a remoção cirúrgica mais segura³⁷. Esta abordagem diminui o risco de ruptura do tumor durante o ato operatório e conseqüente disseminação tumoral²⁰. Outra vantagem da realização inicial de quimioterapia é o “down-staging”, ou seja, ocorre redução do volume tumoral e, em muitos casos, diminuição do estadiamento do tumor¹¹; dessa forma, pacientes com estadio inicial III podem se tornar estadio II e assim, nestes, a radioterapia abdominal pode ser omitida. Pelo protocolo da SIOP, o tratamento pré-operatório quimioterápico consiste de quimioterapia por 4 semanas com vincristina e actinomicina D, e por 6 semanas com a adição de doxorubicina para tumores metastáticos¹². (Tabela 5).

Tabela 5. Protocolo de tratamento da SIOP²¹

Estadio da doença	Quimioterapia	Radioterapia
Est I, histologia baixo risco	Nenhuma	Nenhuma
Est I, risco interm ou anaplasia	AMD, VCR	Nenhuma
Est II, N0, baixo risco ou interm	AMD, VCR, DOX	Nenhuma
Est II, N1, baixo risco ou interm	AMD, VCR, DOX	15Gy
Est III, baixo risco e interm	AMD, VCR, DOX	15Gy
Est II e III, histologia alto risco	AMD, VCR pré-op CARBO, VP16, IFO, EPI pós-op	30cGy
Est IV	AMD, VCR, DOX pré-op	30cGy

Abreviações: AMD, actinomicina D; VCR vincristina; DOX doxorubicina; CARBO, carboplatina; IFO, ifosfamida; EPI, etoposídeo, VP16 etoposídeo.

1.8.2 CIRURGIA

Os princípios da nefrectomia para neoplasias malignas renais na infância foram estabelecidos por Gross em 1953 e, desde então, poucas modificações foram introduzidas¹¹.

A abordagem preconizada é a realizada através de incisão transversa abdominal e transperitoneal. Deve-se inspecionar a cavidade para avaliar a presença de metástases no fígado, linfonodos e peritônio. Qualquer lesão suspeita deve ser ressecada ou, pelo menos, biopsiada.

A avaliação do rim contra-lateral está indicada somente se os exames de imagem pré-operatórios suspeitarem de lesão bilateral. Deve-se evitar a ruptura tumoral durante o ato operatório, a fim de evitar a disseminação e o aumento do risco de recidiva local³⁵. Realiza-se a ressecção do rim e do ureter após verificação da ausência de trombo na veia renal e na veia cava.

Os linfonodos da região hilar, paraaórtica e pericava devem ser sempre biopsiados. Uma revisão dos estudos do NWTS sobre os fatores cirúrgicos preditivos de recorrência demonstrou a importância da biópsia de linfonodos durante o ato cirúrgico. Pacientes em que a biópsia de linfonodos não foi realizada apresentaram pior prognóstico do que aqueles que tiveram a invasão tumoral dos linfonodos adequadamente documentada. Provavelmente os pacientes que não apresentaram estas informações sobre os linfonodos foram subestadiados e, conseqüentemente, subtratados^{33,35}.

Nos casos de tumor unilateral, a cirurgia preconizada é a nefrectomia total. Alguns autores defendem a realização de nefrectomia parcial em tumores pequenos na eventualidade de ocorrer uma disfunção renal posterior, possivelmente causada pela hiperfiltração dos

néfrons remanescentes¹. Entretanto, estas indicações permanecem ainda em discussão, pois o risco de insuficiência renal em pacientes com nefrectomia unilateral total é muito baixo (0,25%) quando confrontados com os riscos de recorrência local²⁸.

Nos pacientes com tumor bilateral sincrônico é preconizada a realização de nefrectomia parcial com a finalidade de se evitar o risco de insuficiência renal. Também é utilizada em pacientes com rim único ou rim em ferradura, aumento da incidência de restos nefrogênicos (pela possibilidade de vir a se diferenciar em TW) e insuficiência renal em andamento^{13,34}.

A nefrectomia parcial requer maior habilidade do cirurgião, exames de imagens adequados e dados de biópsia de congelação. Se a nefrectomia parcial for considerada no futuro, a experiência individual do cirurgião terá um grande papel no sucesso ou falha do tratamento⁴². Alguns autores advogam a realização de cirurgia mais conservadora em casos selecionados - a tumorectomia- em que é realizada apenas a ressecção do tumor. Entretanto, considerando-se o risco de recidiva do ponto de vista oncológico, a realização deste procedimento permanece contra-indicada¹⁷.

As complicações cirúrgicas observadas nos principais estudos foram obstrução intestinal (5,1% dos casos), hemorragia intensa (1,9%), infecção de parede (1,9%), dano vascular (1%) e dano aos órgãos adjacentes (1%)³⁰.

Os fatores de risco para complicações cirúrgicas incluíram extensão tumoral intravascular para a veia cava inferior, átrio ou ambos; abordagem do flanco ou paramediana; e tumor maior que 10 cm de diâmetro³⁰.

1.8.3 RADIOTERAPIA

Embora a radioterapia seja um importante componente no tratamento do TW, é restrita

aos estadios III e IV nos protocolos do NWTS. Preconiza dose de 10,8 Gray no flanco no estadio III e 12 Gray nos pulmões na ocorrência de metástases pulmonares²¹. A radioterapia no flanco, segundo o protocolo da SIOP, com a dose de 15 Gray, está indicada nos seguintes casos: estadio II (histologia de alto risco), estadio III, estadio IV, quando as metástases pulmonares não desapareceram após a nona semana de quimioterapia; e estadio V de acordo com estadio local. A radioterapia em abdome total é indicada para tumores intra-abdominais difusos ou quando ocorrer ruptura macroscópica pré-operatória ou peri-operatória.

2. JUSTIFICATIVA

O conhecimento das características epidemiológicas e o perfil do tratamento administrado permitem identificar estratégias mais apropriadas para o manejo destes pacientes no nosso meio.

3. OBJETIVOS:

1. Avaliar o perfil demográfico dos pacientes portadores de TW atendidos no SOP do HCPA
2. Descrever os achados cirúrgicos mais importantes dos pacientes estudados
3. Identificar as variáveis que possam ter influenciado na sobrevida dos pacientes

4. CASUÍSTICA E MÉTODO

Realizou-se uma série de casos baseado em um estudo retrospectivo incluindo pacientes consecutivos tratados no HCPA no período de 1989 – 2005. Foram revisados

os prontuários de cada paciente obtendo-se dados de acordo com a ficha de avaliação descrita no Anexo 1.

4.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Consideraram-se critérios de inclusão os seguintes itens:

- diagnóstico confirmado de TW entre janeiro de 1989 a dezembro de 2005
- idade inferior a 18 anos ao diagnóstico

4.2 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO

Consideraram-se critérios de exclusão os seguintes itens:

- Pacientes com informações incompletas no prontuário
- Pacientes com diagnóstico de tumor rabdóide e sarcoma de células claras
- Pacientes que tiveram tratamento iniciado em outra instituição e os encaminhados para realização de TMO

4.3. METODOLOGIA DO ESTUDO

Todas as coletas de dados foram realizadas pela autora.

As variáveis analisadas foram sexo, cor, idade ao diagnóstico, presença de metástase ao diagnóstico, tamanho do tumor, estadiamento, realização de radioterapia, ocorrência de ruptura tumoral durante procedimento cirúrgico. Realização e tipo de biópsia prévia, comprometimento microscópico das margens do tumor, atrasos na ressecção cirúrgica do tumor primário, avaliação do rim contra-lateral e não realização de ressecção de linfonodos regionais.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizadas análises descritivas, utilizando-se a média, o desvio padrão e quando necessário a mediana para variáveis quantitativas e valores absolutos e percentuais para variáveis categóricas.

Construímos as curvas de sobrevida de acordo com as técnicas de Kaplan Méier, usando o log rank para avaliar as diferenças quanto estadiamento, sexo, presença de metástase, tamanho do tumor, realização de radioterapia, histologia, recidiva, tempo até a cirurgia e idade ao diagnóstico.

4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este foi um estudo retrospectivo, que não interferiu no tratamento dos pacientes. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, tendo os autores preenchido e assinado o termo de confidencialidade dos dados.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson S, Meyer TW, Brenner BM: The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol* 1985;133:363-368.
2. Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983;14:481-492.
3. Beckwith JB. New developments in the pathology of Wilms' tumor. *Cancer Invest* 1997;15:153-62.
4. Beckwith J: Macroglossia, omphalocele, adrenal cytomegaly, gigantism and hyperplastic visceromegaly. *Birth Defects* 1998; 5:188- 96.
5. Bernstein L, Linet M, Smith MA, Olshan AF. Renal tumors. National Cancer Institute. 79-90. SEER Pediatric Monograph (SEER program. NIH (Pub N° 99-4649)
6. Blakely M, Ritchey ML. Controversies in The Management of Wilms' Tumor. *Sem Ped Surg* 2001;10:127-131.
7. Camargo B. Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento do tumor de Wilms. *J Bras Urol* 1987;13:52-6.

8. Camargo B. Fatores que influenciam o prognóstico clínico em pacientes com tumor de Wilms: um estudo nacional – 1996. 179 p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
9. Colt JS, Blair A: Parental occupational exposures and risk of childhood cancer [no prelo]. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 1998;3:909-25.
10. Coppes MJ, Haber DA, Grundy PE: Genetic events in the development of Wilms' tumor. *N Engl J Med* 1994;331:586-90.
11. D'Ángio G. Pré or Post Operative Treatment for Wilms' Tumor? Who, What, When, Where How, Why – and Which. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:545-549.
12. De Kraker J, Graf N, Tintere H van, Pein F, Sandstedt B, Godzinski J, Tournade MF. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate –risk and anaplastic Wilm's Tumor (SIOP 93-01): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1229-1235
13. Farhat W, McLorie G, Capolicchio G. Wilms' Tumor – Surgical Considerations and Controversies. *Urol Clin North Am* 2000;27:455-462.
14. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor—new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996;20:909.

15. Grosfeld, JL. Risk-based Management of Solid Tumors in Children. *Am J Surg* 2000; 180:322-327.
16. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Ritchey ML, Perlman EJ et al. Renal tumors. In Pizzo PA, Poplack DG, editores. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p 865-93.
17. Guglielmi M, Cecchetto G, Dall'Igna P, Tchaprassian Z, d'Amore ES, Carli MI. Wilms Tumor: Does Tumorectomy Leave Neoplastic Tissue Residual? *Med Ped Oncol* 2000; 34:429-431.
18. Hadley, GP ,Govender D, Landers G. Wilms tumor With Unfavorable Histology: Implications for Clinicians in the Third World. *Med Ped Oncol* 2001;36:652-653.
19. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogowkin M, Haase GM, Grundy P et al. Management of Wilms' Tumour: Current Practice and Future Goals. *Lancet Oncol* 2004;5:37-46.
20. Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, Delamarre JF, Jereb B, Ahstrom L et al: Pre-operative versus post-operative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 1976;38:647-654.
21. Metzger ML, Dome JS. Current Therapy for Wilms' Tumor. *The Oncol* 2005; 10:815-826.

22. Mitchell J, Baxter TJ, Blair-West, Mc Credie DA: Report of a renin secreting tumor. Arch Dis Child 1970;45:376-384.
23. Owens CM, Veys PA, Pritchard J, Levitt G, Imeson J, Dicks-Mireaux C. Role of Chest Computed Tomography at Diagnosis in the Management of Wilms' Tumor: A Study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. J Clin Oncol 2002; 20:2768-2773.
24. Othersen Jr HB, Tager EP, Garvin AJ. Wilms' Tumor in Pediatric Surgery. In: O'Neill Jr. JA, editor. Pediatric Surgery. New York: Fifth edition 1998. Mosby –year book.
25. Petruzzi MJ, Green DM. Tumor de Wilms. Clin Ped Am N 1997; 4:947-960.
26. Pritchard-Jones K. Success of clinical trials in childhood Wilms' tumour around the world. Lancet 2004;364:1229-1235
27. Pritchard Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumor. Arch Dis Child 2002;87:241-244.
28. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat SJ et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. Med Pediatr Oncol 1996; 26:75–80.

29. Ritchey ML. Wilms' Tumor. In Andrassy R (editor). Pediatric Surgical Oncology. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1998.p155-173.
30. Ritchey M.L, Schemberger RC, Haase G, Horwitz J, Bergermann T, Breslow NE. Surgical Complications after Primary Nephrectomy for Wilms' Tumor: Report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Am Coll Surg 2001;92:63-68.
31. Ritchey ML. Editorial comment to partial nephrectomy for unilateral Wilms tumor J Urology 2003;170:943.
32. Rohrschneider WK, Weirich A, Rieden K, Darge K, Trojer J, Graf N. US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. Pediatr Radiol 1998;28:435-43.
33. Schettini ST. Avaliação do Papel do Cirurgião no Tratamento do Tumor de Wilms: Análise de um Estudo Cooperativo. Rev Assoc Med Bras, 1999, 45.
34. Shamberger RC. Pediatric renal tumors. Semin Surg Oncol 1999;16:105-120.
35. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ et al. Surgery- Related Factor and Local Recurrence of Wilms Tumor in National Wilms Tumor Study 4. Annals of Surgery 1999;2: 292-297.
36. Sharpe CR, Franco EL: Etiology of Wilms' tumor. Epidemiol Rev 1995;17:415-32.
37. Tournade MF, Com-Nougué C, Vôte PA, Lemerle J, de Kraker J Delemarre JF et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial

- and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' Tumor. *J Clin Oncol* 1993;64:349-60.
38. Tournade MF, Com-Nougué C, Kraker J, Ludwig R, Ray A, Burgers JM et al. Optimal Duration of Preoperative Therapy in Unilateral and Nonmetastatic Wilms' Tumor in Children Older than 6 Months: Results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:488-500.
39. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:79-82.
40. Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P. The Role of Biopsy in the Diagnosis of Renal Tumors of Childhood: results of the UKCCSG Wilms Tumor Study 3 *Med Pediatr Oncol* 2002; 40:18-22.
41. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Troger J, Abel U et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol* 2001;12:311-319.
42. Wu HY, Snyder III HM, D'Angio GJ. Wilms' Tumor management. *Current Opin Urol* 2005;15:273-276.
43. Zahm SH, Ward MH: Pesticides and childhood cancer. *Environ Health Perspect* 106 Suppl 3:893-908,1998.

Tumor de Wilms: características clínicas e cirúrgicas

Eliziane Emy Takamatu¹, Simone Geiger de Almeida Selistre², Cláudio Galvão de Castro Junior², José Carlos Soares de Fraga³, Algemir Lunardi Brunetto⁴

Palavras-chave: nefroblastoma, tumor de Wilms, cirurgia

Endereço para correspondência:

Eliziane Emy Takamatu

Rua Ramiro Barcelo 2350, sala 600

Serviço de Cirurgia Pediátrica

Porto Alegre – RS

E-mail: elizianetakamatu@yahoo.com.br

¹ Cirurgiã Pediátrica, ² Oncologista Pediátrico, ³ Chefe do Serviço de Cirurgia Pediátrica, ⁴ Chefe do Serviço de Oncologia Pediátrica

1. INTRODUÇÃO

O nefroblastoma ou Tumor de Wilms (TW) é o tumor renal maligno mais comum da infância e representa aproximadamente 5% dos casos de câncer infanto-juvenil⁵.

Os avanços no prognóstico, e a evolução do conhecimento sobre a biologia, a patologia e a resposta ao tratamento do TW devem-se especialmente aos trabalhos de dois grandes grupos cooperativos, o *National Wilms' Tumor Study Group* (atualmente *Children's Oncology Group - COG*) e o grupo da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP). Estes grupos contribuíram com avanços no desenvolvimento de regimes quimioterápicos, aprimoramento da técnica cirúrgica e realização de abordagem multidisciplinar envolvendo vários especialistas, como o cirurgião pediátrico, o radioterapeuta, o patologista e o oncologista pediátrico; estas contribuições se refletiram em aumento significativo da sobrevida nesta doença.

Algumas características clínicas têm sido identificadas ao diagnóstico em vários estudos como tendo importância prognóstica desfavorável, incluindo tumores volumosos e/ou estadio avançado da doença^{12,19,21}. Características histológicas de anaplasia^{16,22} e ocorrência de ruptura tumoral durante o procedimento de biópsia ou ressecção cirúrgica^{11,15,24,25} também são fatores que podem influir desfavoravelmente no prognóstico.

O objetivo do presente estudo é revisar os casos de TW tratados no Serviço de Oncologia Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) e avaliar as características clínicas e cirúrgicas com importância prognóstica na nossa população.

PACIENTES E MÉTODOS

Os autores revisaram prontuários de pacientes com diagnóstico de TW, tratados entre 1989 e 2005, no Serviço de Oncologia Pediátrica do HCPA. Foram considerados como critérios de inclusão pacientes com diagnóstico de TW e idade inferior a 18 anos; foram

excluídos do estudo pacientes que apresentavam informações incompletas no prontuário, pacientes com diagnóstico de tumor rabdóide e sarcoma de células claras, aqueles que tiveram tratamento iniciado em outra instituição e os pacientes que foram encaminhados de outros Serviços para serem submetidos a transplante autólogo de células tronco hematopoiéticas.

As variáveis analisadas foram sexo, idade, presença de metástase ao diagnóstico, tamanho tumoral definido pela medida do maior diâmetro da lesão (por ultrassonografia ou tomografia computadorizada de abdome), estadiamento, realização de radioterapia, ocorrência de ruptura tumoral durante procedimento cirúrgico, tipo de biópsia realizada, comprometimento microscópico das margens do tumor após ressecção cirúrgica, atrasos na ressecção cirúrgica do tumor primário e não realização de ressecção de linfonodos regionais.

Foi considerado atraso na realização de ressecção do tumor primário tempo maior que 6 semanas entre o início da quimioterapia e a realização da cirurgia⁴.

Foram revisados todos os laudos de exames anatomopatológicos de biópsias e de peças cirúrgicas ressecadas (tumor primário e linfonodos regionais), incluindo informações sobre o comprometimento microscópico das margens cirúrgicas e avaliação histopatológica. Foram também revisados os laudos da descrição cirúrgica e a existência de informações no prontuário sobre ruptura tumoral intra-operatória e realização de inspeção pelo cirurgião do rim contra-lateral.

Foram realizadas análises de sobrevida geral de cinco anos (SG) e a SG de acordo com estadiamento, estadiamento agrupado, intervalo de tempo inferior ou superior a 6 semanas entre o diagnóstico e a cirurgia de ressecção tumoral, idade inferior ou superior a 4 anos.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada análise descritiva, utilizando-se a média, o desvio padrão e, quando necessário, a mediana para variáveis quantitativas e valores absolutos e percentuais para variáveis categóricas.

Construímos as curvas de sobrevida de acordo com as técnicas de Kaplan Meier, usando o log rank para avaliar as diferenças quanto à idade no momento do diagnóstico, ao estadiamento, ao tamanho do tumor, ao tempo entre a primeira quimioterapia e a realização de cirurgia.

RESULTADOS

Dados demográficos

Foram incluídos no estudo 56 pacientes consecutivos. Foram excluídos da análise 5 pacientes encaminhados para realização de TMO cujo os prontuários estavam incompletos e 4 pacientes que foram tratado inicialmente em outro serviço. A média de idade dos pacientes foi de 4 anos, sendo o mais jovem diagnosticado aos 6 meses de idade e o mais velho com 17 anos, com a mediana de 3,5 anos. Vinte e cinco pacientes eram do sexo masculino e 31 do sexo feminino.

Características da doença

As características clínicas dos pacientes estão descritas na Tabela 1. O achado clínico mais comum foi massa abdominal palpável em 43 pacientes; hematúria em 5 pacientes, dor abdominal foram observadas em 4 pacientes; outros sintomas foram observados em 4 pacientes, incluindo febre em 2 pacientes, hipertensão arterial em 1 paciente e aumento do volume testicular em 1 paciente, confirmado através da realização de biópsia.

Os pacientes foram estadiados de acordo com o protocolo do NWTSG até o ano de 2002. A partir desta data, o estadiamento foi feito de acordo com o protocolo da SIOP. Havia 5, 10, 26, 10 e 5 pacientes nos estadios I, II, III, IV e V, respectivamente. Quarenta e seis pacientes apresentavam doença localizada e 10 pacientes apresentavam metástases ao diagnóstico.

Quanto ao tamanho tumoral, em 33 pacientes eram maiores de 10 cm e em 15 deles menores de 10 cm ao diagnóstico. A sobrevida foi de 50% e 70% para pacientes com tumor maior e menor de 10 cm, respectivamente ($p = 0,4$).

Quarenta e oito pacientes (86%) apresentaram histologia favorável e em oito pacientes (14%) apresentaram histologia desfavorável.

Tabela 1. Características da doença

Variável	n	%
Sintomas (n=56)		
Massa abdominal	43	77
Hematúria	5	9
Dor abdominal	4	7
Outros	4	7
Estadiamento (n=56)		
I	5	9
II	10	18
III	26	46
IV	10	18
V	5	9
Tamanho do tumor (n=48)		
<10 cm	15	27
>10 cm	33	59
Não mensurados	8	14
Histologia (n=56)		
Favorável	48	86
Desfavorável	8	14

Procedimentos Cirúrgicos

Os procedimentos e características cirúrgicas estão descritos na Tabela 2.

Quarenta e um pacientes foram submetidos à biópsia diagnóstica, sendo aspiração por agulha em 5 deles e a céu aberto em 36; quinze pacientes não realizaram biópsia, já que foram submetidos a ressecção tumoral antes de iniciar o tratamento antineoplásico. Quatro pacientes com tumores inoperáveis ao diagnóstico evoluíram para óbito antes de receber tratamento cirúrgico. Dos 52 pacientes submetidos à ressecção tumoral, em sete deles a ressecção foi feita ao diagnóstico e em 45 após quimioterapia pré-operatória.

A média de semanas entre o diagnóstico e a realização de cirurgia de ressecção tumoral foi de 15 semanas (0,7-80). Em 22 pacientes a cirurgia foi realizada até a 6ª semana após o início da QT e em 30 pacientes a cirurgia foi realizada com mais de 6 semanas de intervalo.

Dos 48 pacientes com tumor unilateral, 43 foram submetidos a nefrectomia total e 5 parciais; os 4 pacientes com tumores bilaterais foram submetidos a nefrectomia total do rim mais comprometido e nefrectomia parcial contralateral.

As margens cirúrgicas da peça ressecada estavam livres de doença em 47 casos, e em 5 casos havia comprometimento neoplásico microscópico.

Foi realizada ressecção de linfonodos em 41 dos pacientes; em 32 destes não havia evidência de comprometimento tumoral nos laudos histopatológicos existentes nos prontuários, em 9 pacientes havia presença de células malignas. Em 11 pacientes este procedimento não foi realizado.

A avaliação do rim contra-lateral preconizada pelos protocolos cirúrgicos estava descrita no prontuário de 38 pacientes; não foi realizada em 1 paciente e em 13 casos havia ausência de informação sobre a realização do procedimento.

Outro registro importante preconizado pelos protocolos de cirurgia em pacientes com TW é sobre a existência de ruptura tumoral trans-operatória. Havia registro de ruptura intra-operatória em um paciente, ausência de ruptura em 10 pacientes e não foi encontrada qualquer descrição de presença ou ausência de ruptura em 41 casos.

Tratamentos com quimioterapia e radioterapia

As informações sobre o tratamento quimio e radioterápico estão descritas na tabela 3.

Todos os 56 pacientes receberam tratamento quimioterápico. Trinta e seis pacientes receberam uma combinação de quimioterapia, radioterapia e cirurgia e 16 pacientes foram tratados com quimioterapia e cirurgia.

Quanto às drogas antineoplásicas, foi utilizada combinação de vincristina e actinomicina-D em 13 pacientes, Vincristina + Actinomicina D + Doxorrubicina em 39 pacientes e em 4 pacientes foi administrado outro esquema quimioterápico de segunda linha.

Em 36 pacientes foi realizada radioterapia como tratamento adjuvante.

Tabela 2. Procedimentos cirúrgicos

Variável	n	%
Biópsia prévia (n=56)		
Sim	41	73
Não	15	27
Tipo de biópsia (n=56)		
Agulha	5	9
Aberta	36	64
Não realizada	15	27
Cirurgia (n=56)		
Sim	52	92
Não	4	8
Tipo de cirurgia (n= 56)		
Nefrectomia total	43	77
Nefrectomia parcial	5	9
Nefrectomia total + parcial	4	7
Não realizada	4	7
Tempo até cirurgia (n=56)		
Até 6 semanas	22	39
> 6 semanas	30	53
não realizado	4	8
Avaliação de linfonodos (n=52)		
Livres em biópsia	32	61
Comprometidos	9	17
Não biopsiados	11	22

Avaliação rim contralateral (n=52)		
Sim	38	73
Não	1	2
Não descrito	13	25
Ruptura intra-operatória (n=52)		
Sim	1	2
Não	10	19
Não descrito	41	79

Tabela 3. Modalidades de tratamento utilizadas

Variável	n	%
Tipo de tratamento (n=56)		
QT	4	4
QT + CIR	16	34
QT + CIR + RT	36	62
Quimioterapia (n=56)		
V+ A	13	23
V+ A+ D	39	70
Outros	4	7
Radioterapia (n=56)		
Sim	36	66
Não	20	34

Sobrevida

A SG foi de 68% (Figura 1).

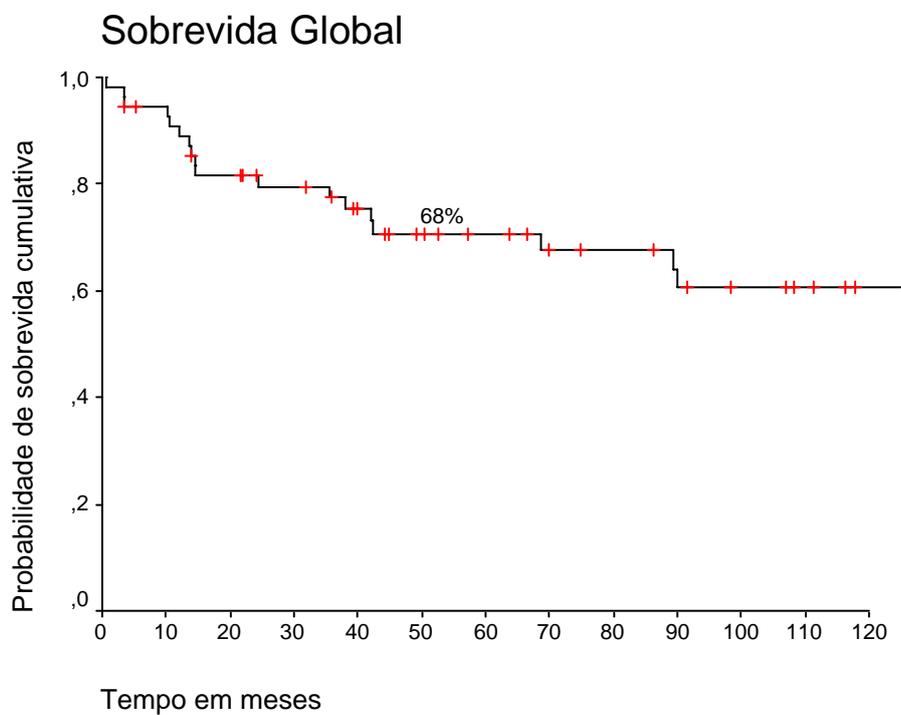


Fig 1. SG

A SG de acordo com o estadiamento foi de 69%, 71%, 79%, 50% e 40 % para os estadios I, II, III, IV e V, respectivamente (Figura 2).

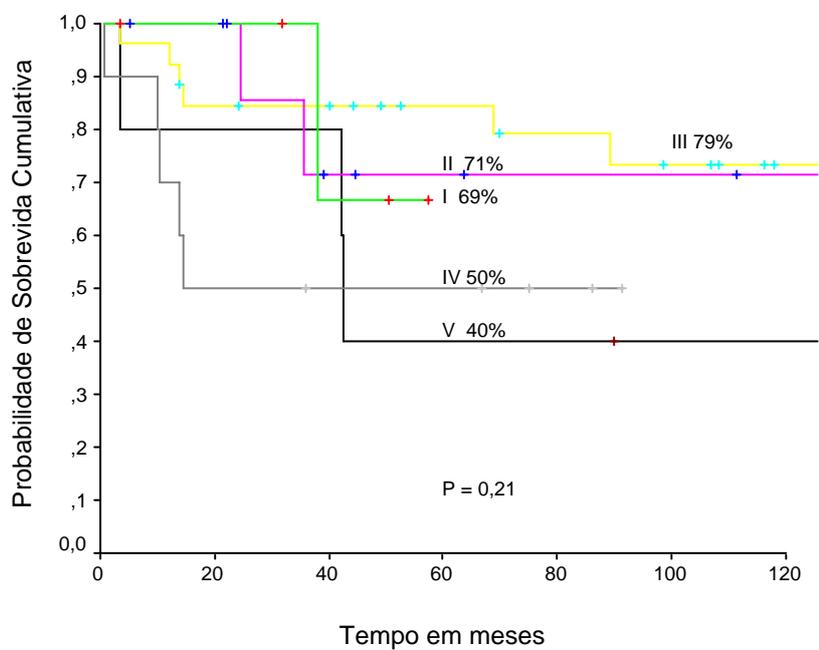


Fig. 2. SG de acordo com o estadiamento

A SG de acordo com o estadio agrupado foi de 80% para os estadios de I a III e de 45% para os estadios IV e V (Figura 3).

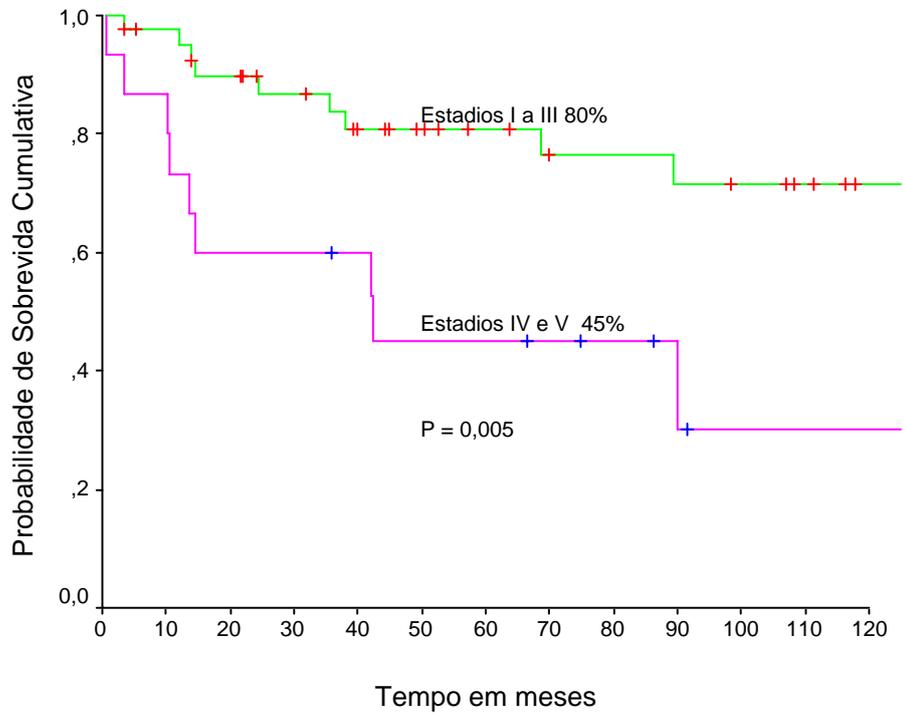


Fig. 3. SG de acordo com o estadiamento agrupado

A SG foi de 73% e 65,2% e para pacientes que realizaram a cirurgia antes e após a sexta semana após o início da quimioterapia, respectivamente (Figura 4).

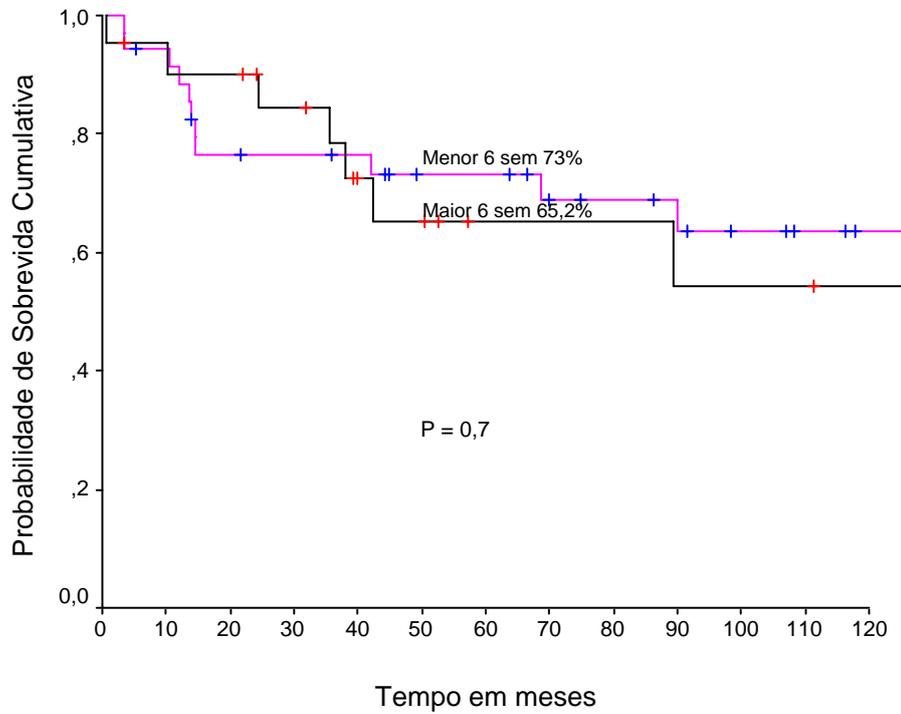


Fig. 4 SG de acordo com tempo até a realização de cirurgia

A SG foi de 70% e 64% para pacientes com idade inferior e superior a 4 anos, respectivamente (Figura 5).

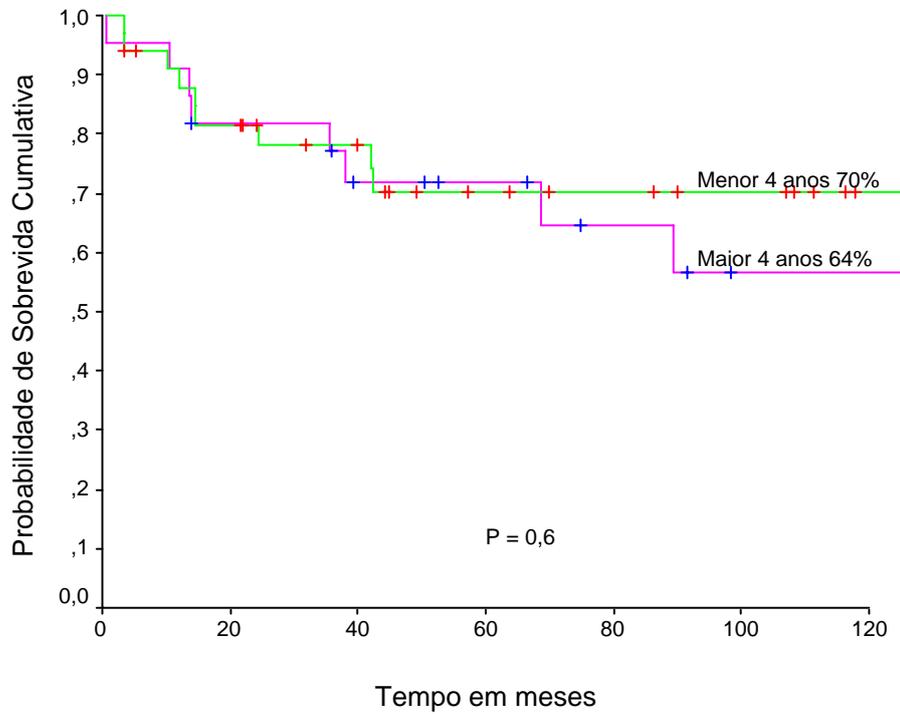


Fig. 5. SG de acordo com a idade

DISCUSSÃO

A faixa etária da população estudada foi semelhante ao descrito na literatura, inclusive comparável ao estudo do Grupo Cooperativo Brasileiro, confirmando, portanto, que este tumor tende a ocorrer nos primeiros 4 anos de vida⁶.

Quanto às características clínicas observamos um predomínio de pacientes com doença avançada maior do que os descritos na literatura. A ocorrência de maior número de pacientes com estadios III e IV é característica do padrão observado em países em desenvolvimento já que o diagnóstico de doenças malignas tende a ser mais tardio do que o observado nos países desenvolvidos, nos quais há um maior percentual de pacientes com TW em estadios iniciais¹⁴.

A presença de massa abdominal ao diagnóstico foi o achado mais freqüente, provavelmente refletindo a ocorrência de doença volumosa, já que aproximadamente 2/3 dos nossos pacientes apresentavam tamanho tumoral maior que 10 cm.

A hipertensão arterial ocorre como manifestação clínica inicial em aproximadamente 25% dos pacientes^{15,22}. Apenas 9% dos nossos pacientes apresentavam níveis elevados de pressão arterial. Em nossa casuística, a hematúria ocorreu em aproximadamente 10% dos casos, com prevalência semelhante ao descrito em outros estudos²³.

Classicamente a realização de biópsia é obrigatória para confirmação do diagnóstico histológico de doenças malignas. Em pacientes com TW, entretanto, esta não é a recomendação atual, considerando-se que existem evidências de que a realização da biópsia a céu aberto apresenta risco de disseminação da doença e, quando realizada, aloca os pacientes automaticamente para o estadio III^{19,21,34}. Conseqüentemente, estes pacientes passam a ter indicação de tratamento complementar com radioterapia e/ou quimioterapia com uma terceira

droga. Em nosso estudo observamos que a biópsia a céu aberto ocorreu na maioria dos casos (64%), refletindo o fato de que a maioria dos pacientes foi tratada em um período em que a rotina era a realização de biópsia. A administração de 3 drogas quimioterápicas a estes pacientes, associada à radioterapia, pode, em parte, explicar os melhores índices de sobrevida observados no nosso estudo para pacientes com estadio III, em comparação com os estadios mais iniciais I e II, cujas causas são discutidas abaixo.

A biópsia percutânea tem sido recomendada como método diagnóstico confiável em pacientes com tumores renais³³. Entretanto, vários estudos têm mostrado que este é um método sub-ótimo em virtude de apresentar tanto resultados falso-positivos como falso-negativos⁸. Recentemente, Vujanic e cols mostraram que biópsias realizadas com agulha de 18 gauge (“tru-cut”) apresentam 4% de material inadequado ou inconclusivo e que, ao contrário da biópsia à céu aberto, não implica em contaminação cirúrgica e portanto não altera o estadio do tumor³⁴. Em nosso Serviço, a biópsia por punção ocorreu em apenas 9% dos casos; este baixo percentual de biópsia por agulha deve-se à infreqüente recomendação deste procedimento, já que, na nossa experiência, a biópsia por agulha está associada a um alto índice de obtenção de material inadequado para o diagnóstico histológico.

As características histológicas são consideradas como importante critério prognóstico em pacientes com TW, e, por esta razão, representam um fator que influi na alocação de tratamento¹⁷. Classicamente os pacientes com TW com histologia desfavorável são representados por componentes de anaplasia tanto focal como difusamente, os quais são alocados em grupos de maior risco de recidiva e recebem tratamento diferenciado². Na literatura é citada uma incidência de aproximadamente 5% de pacientes com anaplasia^{3,19}; no nosso estudo observamos que este percentual foi de 14%.

A partir da classificação de tumores renais da infância da SIOP em 2001, os pacientes passaram a ser tratados na maioria dos centros também se levando em consideração a resposta

ao tratamento. Passaram a ser reconhecidos três tipos de TW: completamente necrótico (baixo risco), histologia blastematosa (alto risco) e outros (risco intermediário). Os patologistas foram encorajados a avaliar o percentual dos diferentes componentes como alterações regressivas, blastema, elementos epiteliais e estromais, já que estas características estão sendo analisadas prospectivamente para identificar sua importância prognóstica³⁵. A maioria dos pacientes do nosso estudo foi diagnosticada e tratada em um período anterior a esta recomendação, portanto, na presente análise consideramos histologia desfavorável apenas aqueles que tinham componentes de anaplasia ao diagnóstico.

Em relação à realização da cirurgia de ressecção do tumor ao diagnóstico, observamos que aproximadamente 53% dos pacientes tiveram atraso na realização da cirurgia. Os 30 pacientes considerados com atraso na cirurgia apresentaram SG de 5 anos de 65,2 %, em contraste com 73% para aqueles sem atraso. Cabe ressaltar que o atraso deveu-se ao fato de que estes pacientes foram considerados ainda inoperáveis pelo cirurgião (tumores volumosos), quando da avaliação para tratamento local, realizada na quarta semana após o início da quimioterapia nos pacientes com doença localizada e após a sexta semana nos pacientes com doença metastática^{31,32}. Conseqüentemente, estes pacientes foram mantidos em quimioterapia por um período mais prolongado do que o recomendado pelo protocolo, com a expectativa de que a exposição a ciclos adicionais de quimioterapia permitisse uma maior redução do volume tumoral e possivelmente uma cirurgia com o menor risco de morbidade. No presente esta não é mais a nossa prática.

Outro indicativo de que muitos pacientes do nosso meio se apresentam ao diagnóstico com doença extremamente avançada é a observação de que 4 deles evoluíram para o óbito antes de poderem receber o benefício do tratamento cirúrgico.

A ressecção cirúrgica nos 48 pacientes com tumor unilateral foi realizada através de nefrectomia total em 43 pacientes e em 5 foi realizada nefrectomia parcial. A maioria dos

protocolos recomenda a realização de nefrectomia parcial apenas para pacientes com tumores bilaterais; entretanto, a nefrectomia parcial para tumores unilaterais pode ser recomendada em casos especiais²⁷. Segundo Haecker et al., a nefrectomia parcial em pacientes com tumor unilateral deve ser realizada nos seguintes casos: pacientes com estadio I e doença com margens bem definidas; em pacientes com histologia de baixo risco ou risco intermediário sem invasão tumoral dos vasos renais e sistemas coletores ; e em pacientes com boa resposta à quimioterapia de indução¹⁸. Deve ser realizada confirmação histológica durante o ato operatório.

A realização de nefrectomias parciais em 5 dos nossos pacientes com doença unilateral foi uma opção do cirurgião. Dentre estes pacientes, somente um apresentou margens comprometidas. Todos apresentaram histologia favorável e remissão completa da doença.

No presente, todos os pacientes com tumor unilateral são submetidos à ressecção total, independente do estadio ou do volume tumoral^{10,28,29}, considerando-se que a preservação de um rim é suficiente para que o paciente permaneça com uma boa função renal e evitando os riscos de recidiva local para pacientes submetidos à nefrectomia parcial com doença microscópica nas margens cirúrgicas^{1,10,28,29}.

Durante a realização de ressecção tumoral é necessário realizar biópsia de linfonodos regionais^{10,28,30}, mesmo não havendo evidências macroscópicas de comprometimento, já que a presença de envolvimento linfonodal aloca o paciente para estadio III^{10,21,28,29,30}. Em nosso estudo a biópsia de linfonodos regionais foi realizada em 78% dos casos; em 22% não existe registro no prontuário se este procedimento foi realizado ou não, porque esta informação não constava no laudo cirúrgico existente no prontuário. Cabe salientar que, nos pacientes em que não foi realizada a biópsia de linfonodos e naqueles em que não existe registro desta informação, observou-se que o estadiamento permaneceu inalterado; é possível que alguns destes pacientes tivessem linfonodos comprometidos, o que poderia ter ocasionado um

subestadiamento nos mesmos. Isto pode, em parte explicar os resultados insatisfatórios para pacientes com estadios I e II.

A realização de exploração do rim contralateral durante o ato cirúrgico de nefrectomia em tumores unilaterais sempre foi recomendada¹³. No presente, entretanto, esta recomendação não é mais universal, visto que a maioria dos estudos não mostra benefício neste procedimento, provavelmente refletindo que os exames de imagem apresentam grande sensibilidade para avaliação do comprometimento do rim contralateral²⁰. Em nosso estudo identificamos que não havia relato no prontuário de exploração do rim contralateral em 13 pacientes, o que representa uma evidência adicional de que o cirurgião omitiu etapas do procedimento padrão de estadiamento.

Segundo os estudos do NWTS-4, a ruptura tumoral intra-operatória resulta em aumento da recidiva local dos pacientes com TW e deve ser evitada pelo cirurgião durante a ressecção cirúrgica²⁹. Em nosso estudo, quarenta e um prontuários não apresentavam menção quanto à ocorrência ou não de ruptura tumoral durante o ato operatório. A ausência desta informação não exclui a ocorrência desta complicação e, portanto, pode ter influenciado no estadiamento adequado dos pacientes e na alocação terapêutica.

Os estudos da SIOP e do NWTS mostram índices de sobrevida superiores a 90%; entretanto, estes resultados referem-se a pacientes selecionados, já que, no estudo da SIOP foram incluídos somente pacientes com histologia favorável e, no estudo do NWTS, foram excluídos os pacientes com doença metastática¹⁴. O estudo brasileiro realizado pelo Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW), que avaliou 602 pacientes com estadios de I a IV, demonstrou uma sobrevida geral de 80% e 73% em 2 e 4 anos, respectivamente⁷. O presente estudo mostrou uma sobrevida global de 5 anos de 68%. Convém ressaltar que não houve seleção de pacientes, isto é, foram incluídos todos os

pacientes com doença metastática e que 14% dos pacientes eram portadores de histologia desfavorável (anaplasia), os quais têm reconhecidamente pior prognóstico.

Nos vários estudos clínicos realizados pelo NWTSG e SIOP, o comprometimento de linfonodos regionais, a ocorrência de ruptura do tumor no transoperatório e histologia desfavorável foram, além de estadiamento avançado, fatores prognósticos desfavoráveis^{9,10,19,21}. Nestes estudos a influência desfavorável da idade superior a 4 anos só foi observada em pacientes com estadio I²⁵.

Em nosso estudo observamos que os pacientes com menos de 4 anos de idade apresentaram sobrevida superior, embora a análise tenha sido feita para o grupo como um todo, sem levar em consideração o estadiamento. Esta observação também foi descrita por outro grupo brasileiro, que atribuiu o pior prognóstico de pacientes acima de 4 anos à maior frequência de estadios III e IV nesta faixa etária¹⁴. Somente com uma análise multivariada poderíamos identificar, de forma mais consistente, a influência da idade como fator prognóstico, mas para isto seria necessário um maior número de pacientes.

No presente estudo não observamos influência do tamanho tumoral na sobrevida. Convém salientar, entretanto, que a avaliação do tamanho tumoral através da identificação do maior diâmetro da lesão não é a forma mais adequada para avaliar a importância desta variável no prognóstico. O tamanho tumoral maior que 10 cm de diâmetro é relatado como fator de maior risco de complicações durante o ato operatório²⁶. Como nosso estudo tem uma natureza retrospectiva, não foi possível obter informações que permitissem calcular o volume tumoral. Também não foi pretensão deste estudo avaliar a diminuição do volume tumoral em resposta à quimioterapia, pois é sabidamente reconhecido que os tipos epiteliais/ estromais não diminuem significativamente de tamanho com este tratamento, apesar de terem um excelente prognóstico.

Na análise da sobrevida de acordo com o estadiamento seria desejável avaliar separadamente os pacientes tratados pelos modelos NWTS e SIOP. Devido ao reduzido número de pacientes, optamos por fazer análise independente do protocolo utilizado. Confirmamos a tendência de resultados desfavoráveis para estadios avançados. Paradoxalmente, os pacientes com estadio I e II tiveram uma tendência de sobrevida inferior aos estadios III. Inúmeros fatores podem ter interferido nestes resultados incluindo: a) atrasos na realização de cirurgia; b) estadiamento inadequado por não realização de biópsia de linfonodos em um número expressivo de pacientes.

Quando agrupamos os estadios de I a III e IV e V, podemos observar uma SG menor para os pacientes com estadios mais avançados, condizentes com os dados da literatura.

O número reduzido de pacientes pode também representar um viés na análise dos resultados; por exemplo, 4 dos 5 pacientes incluídos e tratados como estadio I foram submetidos à biópsia, o que nos protocolos mais recentes os teria automaticamente escalonado como estadio III. Como estes 4 pacientes não receberam regime de quimioterapia com 3 drogas e tampouco radioterapia, eles podem ser considerados como subestadiados e, conseqüentemente subtratados.

A presença de certas anormalidades moleculares tem sido utilizada como critério de categorização por grupos de risco em vários tumores sólidos. Embora isto ainda não tenha impacto no tratamento de pacientes com TW, é possível que o melhor conhecimento do perfil genético e biológico no futuro possa contribuir para uma melhor estratificação na alocação terapêutica^{4,21}.

CONCLUSÃO

A natureza retrospectiva deste estudo e o reduzido número de pacientes na amostra não permitem conclusões definitivas sobre a influência dos diversos fatores prognósticos avaliados. Podemos observar que as características demográficas gerais dos pacientes tratados no SOP do HCPA são semelhantes aos da literatura.

Foi possível observar neste estudo um grande percentual de pacientes com doença estadios IV e V, confirmando o estadio avançado como fator prognóstico desfavorável.

Observou-se também neste estudo que existe necessidade de maior aderência do cirurgião pediátrico ao protocolo de tratamento, no momento da realização de procedimentos cirúrgicos. Em um número expressivo de pacientes, identificou-se ausência de biópsia de linfonodos e atrasos na realização da ressecção cirúrgica. É necessário, portanto, que o cirurgião pediátrico, além de possuir habilidade cirúrgica, realize o estadiamento cirúrgico adequado com aderência ao protocolo do tratamento. Para isso é importante a sua efetiva participação na equipe multidisciplinar e na elaboração das rotinas do protocolo cirúrgico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Anderson S, Meyer TW, Brenner BM. The role of hemodynamic factors in the initiation and progression of renal disease. *J Urol* 1985;133:363-368.
2. Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983;14:481-492.
3. Beckwith JB. New developments in the pathology of Wilms' tumor. *Cancer Invest* 1997;15:153-62.
4. Blakely M, Ritchey ML. Controversies in The Management of Wilms' Tumor. *Sem Ped Surg* 2001;10:127-131.
5. Bernstein L, Linet M, Smith MA, Olshan AF. Renal Malignancies. NCI, SEER pediatric malignancies. 79-90.
6. Camargo B. Fatores que influenciam o prognóstico clínico em pacientes com tumor de Wilms: um estudo nacional – 1996. 179 p. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
7. Camargo B de, Franco EL. A randomized clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' tumor. Results after extended follow-up. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1994;73:3081-6.

8. D'Ángio G. Pré or Post Operative Treatment for Wilms' Tumor? Who, What, When, Where How, Why – and Which. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:545-549.
9. De Kraker J, Graf N, Tintere H Van, Pein F, Sandstedt B, Godzinski J et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate –risk and anaplastic Wilm's Tumour (SIOP 93-01): a randomized controlled trial. *Lancet* 2004;364:1229-1235.
10. Ehrlich PF, Ritchey M, Hamilton TE, Haase GM, Ou S, Breslow N et al. Quality assessment for Wilms'tumor: a report from the National Wilms'Tumor Study 5. *J Ped Surg* 2005; 40: 208-213.
11. Farhat W, McLorie G, Capolicchio G. Wilms' Tumor – Surgical Considerations and Controversies. *Urol Clin North Am* 2000; 27:455-462.
12. Green DM: *Diagnosis ad Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children*. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1985.
13. Goleta-Dy A, Shaw PJ, Stevens MM: Re: The necessity of contralateral surgical exploration in Wilms tumor with modern noninvasive imaging technique: A reassessment . *J Urol* 1992; 147-171.
14. Grabois MF, Mendonça GAS. Prognosis for patients with unilateral Wilms'tumor in Rio de Janeiro, Brazil,1990-2000.*Rev Sau Publica* 2005; 39(5): 1-7.

15. Grosfeld, J. L. et al. Risk-based Management of Solid Tumors in Children. *Am Journ Surg* 2000;180:322-327.
16. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Ritchey ML, Perlman EJ et al. Renal tumors In Pizzo PA, Poplack DG, editores. Principles and practice of pediatric oncology. 4^a ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p 865-93.
17. Hadley, GP ,Govender D, Landers G. Wilms tumor With Unfavorable Histology: Implications for Clinicians in the Third World. *Med Ped Oncol* 2001; 36:652-653.
18. Haecker FM, Schwinitz D, Harms, Gurger D, Graf N. Partial Nephrectomy for unilateral Wilms tumor: results of study SIOP 93-01/GPOH. *J Urol* 2003; 170:939-944.
19. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogowkin M, Haase GM, Grundy P et al. Management of Wilms' Tumour: Current Practice and Future Goals. *Lancet Oncol* 2004;5:37-46.
20. Koo As, Koye MA, Hurwitz RS, Weese D, Applebaum H, Fonkaulsrud EW et al: The necessity of contralateral surgical exploration in Wilms tumor with modern noninvasive imaging technique: A reassessment (comments). *J Urol* 1990; 144 part 2:416.
21. Metzger M. Current Therapy for Wilms Tumor. *Oncologist* 2005; 10:815-826.
22. Petruzzi MJ, Green DM. Tumor de Wilms. *Clin Ped Am N* 1997; 4:947-960.

23. Prasil P, Lamberge JM, Bond M, Berstein M, Pippi-Salle JL, Bernard C et al. Management Decisions in children With Nephroblastomatosis. *Med Ped Oncol* 2000; 35:429-432.
24. Pritchard-Jones K. Older age is an adverse prognostic factor in stage I favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilms' tumor working group. *J Clin Oncol* 2003; 21:3269-3275.
25. Pritchard JK. Controversies and advances in the management of Wilm's tumor. *Arch Dis Child* 2002; 87:241-244.
26. Ritchey M.L, Schemberger RC, Haase G, Horwitz J, Bergermann T, Breslow NE. Surgical Complications after Primary Nephrectomy for Wilms' Tumor: Report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg* 2001;92:63-68
27. Ritchey ML Editorial comment to partil nephrectomy for unilateral Wilms' tumor *J Urology* 2003; 170:943.
28. Shamberguer RC. Pediatric renal tumors. *Semin Surg Oncol* 1999; 16:105–120.
29. Shamberguer RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ et al. Surgery- Related Factor and Local Rcurrence of Wilms Tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Annals of Surgery* 1999;2: 292-297.

30. Schettini ST. Avaliação do Papel do Cirurgião No Tratamento do Tumor de Wilms: Análise de um Estudo Cooperativo. Rev Assoc Med Bras 1999;45-53.
31. Tournade MF, Com-Nougué C, Kraker J, Ludwig R, Ray A, Burgers JM et al. Optimal Duration of Preoperative Therapy in Unilateral and Nonmetastatic Wilms' Tumor in Children Older than 6 Months: Results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol 2001; 19:488-500
32. Weirich A, Ludvig R, Graf N, Abel U, Leuschner I, Vujanic GM et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. Ann Oncol 2004; 15:808-820.
33. Wu HY, Snyder III HM, D'Angio GJ. Wilm's Tumor management. Current Opin Uro 2005; 15:273-276.
34. Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P. The Role of Biopsy in the Diagnosis of Renal Tumors of Childhood: results of the UKCCSG Wilms Tumor Study 3 Med Pediatr Oncol 2002; 40:18-22.
35. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. Med Pediatr Oncol 2002; 38-79-82

CIRURGIA 1:

DATA: ____/____/____

1)nefrectomia total 2)nefrectomia parcial 3)outros

avaliação do rim contra-lateral () sim () não ()nd

margens cirúrgicas: 1) ampla 2)marginal 3)necrose

linfonodos () livres biopsia () comprometidos ()sem biopsia

rotura intra-operatória 1)sim 2) não 3) não descrita

histologia:_____no ap_____ peso_____

radioterapia pós cirurgia ()sim ()não

RESPOSTA AO TRATAMENTO

status 1)vivo 2) morto

data óbito: ____/____/____

1^A RECIDIVA

DATA RECIDIVA:____/____/____

local recidiva 1) local 2)pulmao 3) combinada 4)outros

tratamento 2:) qt+ cir 2) cir 3) qt+cir+ rt

quimio 2) v 2)v + a 3)v+ a + d 4)outros _____

data da 1^a quimio____/____/____

fim da qt____/____/____

cirurgia

2:

tipo_____data:____/____/____

2ª RECIDIVA

DATA RECIDIVA: _____/_____/_____

local recidiva 1) local 2) pulmao 3) combinada 4) outros

tratamento3:) qt+ cir 2) cir 3) qt+cir+ rt

quimito 3) v 2)v + a 3)v+ a + d 4)outros _____

data da 3ª quimio _____/_____/_____

fim da qt _____/_____/_____

cirurgia2:

tipo _____ data: _____/_____/_____