

GRUPO COOPERATIVO BRASILEIRO PARA O TRATAMENTO DO TUMOR DE WILMS: ATUALIZAÇÃO

Brazilian Cooperative Study Group for Wilm's Tumor: update

BEATRIZ DE CAMARGO*

O Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW) foi formado em 1986. No período entre outubro de 1986 a fevereiro de 1994 foram registradas 602 crianças provenientes de 11 Estados brasileiros e 53 instituições. Três protocolos terapêuticos foram seguidos em 3 períodos sucessivos. A sobrevida global e a sobrevida livre de recorrência a 1, 2 e 4 anos para todos os pacientes admitidos nos 3 protocolos foram respectivamente de 88%, 80% e 73%; 83%, 72% e 65%. Este estudo permitiu estudar um grupo representativo da população brasileira, diagnosticada e tratada no nosso meio.

Unitermos: Tumor Wilms - tratamento.

Keywords: Wilms tumor - tratamento.

* Coordenadora do GCBTTW, Pediatra-Oncologista do
Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo.

Em 1986, foi organizado o Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW). O grupo, constituído por diversos especialistas de diferentes instituições envolvidas no tratamento do tumor de Wilms, teve como objetivo principal obter informações clínicas, cirúrgicas, anatomopatológicas e epidemiológicas do tumor de Wilms no Brasil e, como interesse específico, comparar a eficácia da actinomicina quando administrada em doses fracionadas (15 mcg/kg/dose x 5) e quando administrada em dose única (60 mcg/kg/dose), visando simplificar o tratamento tanto do ponto de vista socioeconômico como do conforto da criança e de sua família, reduzindo o número de visitas hospitalares. A alocação aleatória durante o período de outubro de 1986 a dezembro de 1988 (GCBTTW-I) era feita pela Unidade de Epidemiologia e Bioestatística do Instituto Ludwig de Pesquisa sobre o Câncer (2, 3, 4).

Em 1989, analisamos os primeiros resultados. A sobrevida livre de doença em 2 anos foi semelhante em ambos os braços terapêuticos (4). Em dezembro de 1992, foi completada uma nova análise com período médio de acompanhamento

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo, Depto de Pediatria - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP.

de 48 meses e verificou-se que a sobrevida livre de doença e a sobrevida global foram semelhantes em ambos os braços terapêuticos. A sobrevida em 4 anos foi de 72% para os que receberam dose fracionada e de 73% para os que receberam dose única. As crianças que receberam o tratamento do braço B (dose única) fizeram 1.921 visitas hospitalares a menos do que aquelas que receberam o regime previsto para o braço A (dose fracionada), diminuindo sensivelmente os custos do tratamento, tanto em relação às despesas hospitalares (médico, enfermagem, laboratório, etc.) como em relação aos custos familiares (transporte, alimentação fora de casa, perda de dias de trabalho do acompanhante, perdas escolares, etc.). Entretanto, além dessas vantagens, deve-se salientar o menor sofrimento da criança que no caso do braço B recebeu apenas um dia de tratamento quimioterápico em vez de 5 dias, como nas crianças do braço A (8).

Não observamos toxicidade hepática em ambos os braços terapêuticos (9). De acordo com esses resultados obtidos, que mostraram não haver diferenças entre os 2 braços terapêuticos (7), foi iniciado, a partir de janeiro de 1987, o segundo protocolo (GCBTTW-II), durante o qual todos os pacientes deveriam receber dose única de actinomicina D. Para os estádios I, de acordo com os resultados do NWTs, o tempo de administração da quimioterapia foi diminuído para 16 semanas. De acordo com resultados preliminares verificados em agosto de 1992, demonstrando que os pacientes com estágio II apresentaram prognóstico melhor do que os com estágio I, passamos a recomendar o regime terapêutico dos estádios II para os pacientes do estágio I, dando início ao terceiro período (GCBTTW-III).

Foram registrados no período de outubro de 1986 até fevereiro de 1994 634, casos provenientes de 11 Estados brasileiros e 53 instituições. Seiscentas e duas crianças foram consideradas avaliáveis. No período entre outubro de 1986 a dezembro de 1988 (GCBTTW-I), foram registrados 190 casos, dos quais 176 eram tumor de Wilms. Entre janeiro de 1989 e dezembro de 1992 (GCBTTW-II) foram registrados 364 casos, dos quais 348 eram tumor de Wilms. Entre janeiro de 1993 e fevereiro de 1994 (GCBTTW-III) foram registrados 80 casos, dos quais 78 eram tumor de Wilms. Trinta e dois casos foram excluídos da análise por diversos motivos. Vinte casos foram excluídos por erro diagnóstico, sendo 4 nefromas mesoblásticos, 5 carcinomas renais, uma doença policística renal, 8 neuroblastomas e 2 linfomas. Nos 12 restantes, 2 apresentavam tumor recidivado, 5 estavam recebendo outro protocolo terapêutico, 4 foram registrados mas não recebemos nenhuma ficha e 1 foi registrado 2 vezes por engano da instituição de origem (5).

Os sexos foram igualmente afetados. A idade variou de 15 dias a 22 anos, com uma mediana de 36 meses, média de

44,9 e desvio padrão de 36,6 meses. Apenas 8 crianças eram maiores de 15 anos. A média de idade dos pacientes foi inferior nos pacientes com doença localizada (estádios I, II) quando comparada nos pacientes com doença avançada tanto localmente como metastática, estádios III e IV, como já havia sido demonstrado com os resultados do primeiro protocolo (12). Com referência à raça, 401 casos eram da raça branca (66,6%) e 201 casos de outras raças. Entre esses últimos, incluímos 7 casos da raça amarela (1,2%) e o restante foram da raça negra e os descritos como pardos. A distribuição dos pacientes de acordo com a naturalidade foi a seguinte: região Sul com 22 casos (3,7%); região Sudeste com 359 (60%); região Centro-Oeste com 51 (8,5%); região Nordeste com 163 (27%); e a região Norte com 7 casos (1,2%). A maior parte dos nossos pacientes era procedente de instituições do Estado de São Paulo (40,5%), seguidas por instituições do Estado da Bahia (18,4%), de Minas Gerais (13%), do Rio de Janeiro (9,1%) e de Goiás (8,3%), e o restante era procedente de instituições de diversos Estados brasileiros.

Em relação ao quadro clínico, massa abdominal palpável foi o sinal mais freqüente, ocorrendo em 405 casos (67,4%), seguido de dor abdominal em 286 casos (48,2%). Entre os sintomas sistêmicos perda de peso foi relatada em 210 casos (35,4%), febre em 190 (31,8%) e palidez em 140 (23,5%). Em 208 casos (36%) a massa abdominal ultrapassava a linha média, o que não é uma característica clássica do tumor de Wilms. E em 198 (32,8%), a massa abdominal era o único sinal, o que costuma ser mais freqüente em outras séries. Sintomas urinários, como hematúria e disúria, foram relatados em 161 (26,9%) e em 39 (6,6%) casos, respectivamente. Sintomas respiratórios, como tosse e dispnéia, foram relatados em 33 (5,6%) e em 20 (3,4%) casos, respectivamente. Obtivemos freqüência de anomalias congênitas semelhantes à da literatura. Sessenta e uma crianças (10,1%) apresentaram anomalias congênitas. As anomalias geniturinárias foram as mais freqüentes; ocorreram em 33 crianças, das quais 7 (1,2%) apresentavam hipospádia; 9 (1,5%) criptorquidia; e 2 ambigüidade sexual. Anomalias renais ocorreram em 20 (3,3%) casos, sendo 7 (1,2%) casos de rim em ferradura, 7 (1,2%) de duplicação do sistema pielocalicial, 2 casos de agenesia renal, 1 caso de ectopia renal, 1 caso de rim supranumerário e em 3 casos não foi relatada qual a anomalia renal presente. Foram registrados 6 casos (1,0%) com aniridia, 16 casos com hemiipertrofia (2,7%) e 1 caso estava associado com hamartomas.

Observamos que a média de idade das nossas crianças com anomalias congênitas, principalmente as perceptíveis pelos familiares, foi menor do que as crianças sem a presença de anomalias, sugerindo possível detecção precoce. Esse fato não foi observado na nossa casuística inicial, o que nos levou

a supor que os pais das crianças portadoras de anomalias congênitas eram menos sensíveis à observação de sintomas e sinais que denotam cuidados com a saúde (12). Esse comportamento seria mais provável em famílias de nível socioeconômico e cultural baixo, freqüente no nosso estudo. O estado nutricional foi avaliado pelos três índices antropométricos: relação entre peso e idade, relação entre altura e idade e relação entre peso e altura. Com a finalidade de analisar a influência do estado nutricional em relação à sobrevida global e à sobrevida livre de recorrência nos nossos pacientes, verificamos que o ponto crítico para as sobrevidas global e livre de recorrência em função da relação entre peso e idade foi no 40 percentil; entre altura e idade, foi no 70 percentil. A relação entre peso e altura não demonstrou nenhum ponto crítico com valor estatístico (5). A radiografia de tórax apresentou 42 casos (7%) com metástases. Foi também realizada tomografia computadorizada de tórax em 84 casos, dos quais 13 apresentavam metástases que já haviam sido diagnosticadas pela radiografia de tórax.

Vinte e quatro casos não foram submetidos a cirurgia. Entre esses, 9 eram pacientes com estágio IV, 3 eram tumores bilaterais (estádio V) e 12 eram tumores irrissecáveis, que não responderam ao tratamento quimioterápico pré-operatório. Em relação à ruptura tumoral, em 36 casos houve ruptura pré-operatória e em 140 casos ruptura transoperatória. O rim oposto não foi visualizado durante o ato cirúrgico em 26% dos casos. Cento e noventa e quatro casos receberam tratamento radioterápico, dos quais apenas 7 casos o receberam no período pré-operatório. Cento e cinquenta casos (24,9%) foram tratados antes da cirurgia, dos quais 44 eram pacientes com estádios IV e V. Em 106 dos casos que receberam quimioterapia pré-operatória, a indicação foi feita somente por ser o tumor considerado irrissecável sem metástases à distância.

Vinte e sete casos apresentaram doença bilateral ao diagnóstico. Recomendava-se evitar inicialmente a nefrectomia, sendo o primeiro procedimento as biópsias das lesões bilaterais. A seguir, recomendava-se tratamento quimioterápico com a utilização de duas drogas e, eventualmente, radioterápico (10). Em uma avaliação inicial de 14 casos de tumores bilaterais registrados no GCBTTW, foi possível preservar ambos os rins em 57% (8 de 14) das crianças. Enucleação do tumor foi realizada em 6 rins e nefrectomia parcial em 10 dos 16 rins (1).

Em relação ao exame anatomopatológico, em 327 casos (54%) foram enviadas lâminas para revisão. Destes, em 129 (21%) foi possível a recuperação total dos dados, isto é, as fichas enviadas estavam completamente preenchidas e cada item pôde ser avaliado pelo Comitê de Patologistas por meio de lâminas corretamente identificadas, em número suficiente e contendo representação histológica adequada de todos os itens a ser analisados, sendo considerados casos de revisão

completa. Quinhentos e trinta casos (88%) foram classificados como histologia favorável; 68 (11,3%) como de histologia desfavorável e 4 casos eram tumor rabdóide. Entre os casos de histologia desfavorável, 25 casos foram sarcoma de células claras e 43 anaplasia. As fichas de patologia apresentaram diversos dados ignorados, prejudicando muito a análise histológica. Embora nosso protocolo cirúrgico recomende biópsia de todo e qualquer gânglio, infelizmente os patologistas somente receberam material ganglionar para avaliação em 209 casos (37,4%); entre esses, 50 casos (23,9%) encontravam-se comprometidos.

Oitenta e nove casos foram classificados como estádios IV e V, dos quais 62 apresentavam metástases à distância (estádio IV) e 27 apresentavam tumores bilaterais ao diagnóstico. Dos 513 casos com tumores localizados no abdome, 12 casos não foram submetidos a cirurgia e por isso não foi possível estadiá-los. Entre os 395 casos que não receberam quimioterapia pré-operatória, 143 (37%) eram estágio I, 114 (29,5%) eram estágio II e 129 (33,4%) eram estágio III. Em 9 casos o estágio foi ignorado por insuficiência de dados clínicos-cirúrgicos-patológicos. Entre os casos com tumores localizados no abdome, 106 receberam quimioterapia pré-operatória; portanto, esses casos foram estadiados após terem recebido tratamento pré-operatório. Vinte e quatro (22,4%) foram considerados estágio I; 33 (31,1%) estágio II; e 49 (46,2%) estágio III.

Em 105 (83,9%) não ocorreram violações. Em 88 (14,6%) casos ocorreram violações consideradas subtratamento e em 9 (1,5%) ocorreram violações consideradas supertratamento. Foram consideradas violações por ter havido subtratamento os pacientes que receberam tratamento menor do que o recomendado pelo protocolo, podendo ser devido à toxicidade proibitiva, abandono do tratamento antes do término, esquema quimioterápico irregular, atraso no início do tratamento radioterápico abdominal maior de 30 dias após a cirurgia, atraso no início do tratamento quimioterápico maior de 10 dias do tratamento cirúrgico, estadiamento incorreto e erro no diagnóstico histológico. E dentro da categoria de violação por ter havido supertratamento os pacientes que receberam tratamento a mais do que o recomendado, podendo ser tratamento radioterápico e/ou quimioterápico não recomendados, estadiamento incorreto e erro no diagnóstico histológico.

Quinze crianças apresentando recorrência de doença receberam carboplatina como dose única e 8 crianças apresentaram resposta completa ou parcial, uma apresentou doença estável e 6 apresentaram progressão de doença (11). As sobrevidas globais a 1, 2 e 4 anos para todos os pacientes admitidos nos 3 protocolos do GCBTTW foram respectivamente de 88%, 80% e 73%. As sobrevidas livres de recorrência a 1, 2 e 4 anos foram respectivamente de 83%, 72% e 65%.

Não foram observadas diferenças em relação às sobrevidas global e livre de recorrência nos diferentes estádios nos 3 protocolos (5).

Um estudo caso-controle realizado durante o primeiro período, em 109 casos admitidos e 238 controles, sugere que a exposição dos pais a pesticidas e herbicidas e a administração pelas mães de dipirone é um fator de risco importante para o desenvolvimento do tumor de Wilms (13, 14).

O GCBTTW demonstrou que é possível organizar um grupo cooperativo em nosso país com a colaboração dos diversos profissionais da área, interessados no progresso da nossa

oncologia infantil. Esse estudo permitiu estudar um grupo representativo da população brasileira, diagnosticada e tratada no nosso meio. Sabemos que o tratamento de pacientes em diferentes instituições pode variar por fatores geográficos, socioeconômicos e formação e interesse das equipes médicas, porém a integração entre os colegas é o que mais contribui para a qualidade dos dados obtidos. Estudos cooperativos para o tratamento de câncer infantil são uma oportunidade única para o progresso tanto clínico como de pesquisas. O GCBTTW é hoje considerado entre os "super" grupos para o tratamento da criança com tumor de Wilms (6).

Summary

The Brazilian Wilms Tumor Study Group (GCBTTW) was formed in 1986. Between October 1986 and February 1994, 602 patients with Wilms tumor were enrolled in 3 consecutive protocols from 11 States and 53 institutions. Overall survival and relapse free survival at 1, 2 and 4 years were 88%, 80% and 73%; 83%, 72% and 65% respectively. The present study demonstrates the reality of diagnosis and treatment of Wilms tumor in Brazil.

Referências bibliográficas

- 1 - ALFER, W. et al. - Bilateral Wilms' Tumor: Brazilian Wilms' Tumor Study Group: experience with 18 cases. *J Urol.*, 150: 1454-9; 1993.
- 2 - CAMARGO, B. - Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento do tumor de Wilms. *Rev Ass Med Bras.*, 33: 118-9, 1987.
- 3 - CAMARGO, B. - Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento do tumor de Wilms. *J Bras Urol.*, 13: 52-6, 1987.
- 4 - CAMARGO, B. - Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms. *Comitê do GCBTTW. Rev Ass Med Bras.*, 35: 124-7, 1989.
- 5 - CAMARGO, B. - Fatores que influenciam o prognóstico clínico em pacientes com tumor de Wilms: um estudo nacional - 1996. 179p. Tese (doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
- 6 - COPPES, M. J. et al. - Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.*, 9: XIII-XVIII, 1995.
- 7 - CAMARGO, B.; FRANCO, L. E. - Single VS. fractionated dose actinomycin D in the treatment of Wilms' Tumor: preliminary results of a clinical trial by the Brazilian Wilms' Tumor study group. *Cancer*, 67: 2990-6, 1991.
- 8 - CAMARGO, B.; FRANCO, L. E. - A randomized clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' Tumor: results after extended follow-up. *Cancer*, 73: 3081-6, 1994.
- 9 - CAMARGO, B. - Hepatotoxicity and actinomycin D. *Lancet*, 1: 1290, 1990. (Letter)
- 10 - CAMARGO, B. et al. - Partial nephrectomy for bilateral Wilms' Tumor. *Med Ped Oncol.*, 19: 131-6, 1991.
- 11 - CAMARGO, B. et al. - Phase II study of carboplatin as a single drug for relapsed Wilms' Tumor: experience of the Brazilian Wilms' Tumor study. *Med Ped Oncol.*, 22: 258-60; 1994.
- 12 - FRANCO, L. E. et al. - Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilms' Tumor: results of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Int J Cancer*, 48: 641-6, 1991.
- 13 - SHARPE, C. R. et al. - Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' Tumor in Brazil. *Am J Epidemiol.*, 141: 210-7, 1995.
- 14 - SHARPE, C. R. et al. - Use of dipyrone during pregnancy and risk of Wilms' Tumor. *Epidemiology*, 7: 533-5, 1996.