

CONTROVÉRSIAS SOBRE TRATAMENTO PRÉ-OPERATÓRIO EM TUMOR DE WILMS

Controversies regarding preoperative chemotherapy in Wilm's tumor

BEATRIZ DE CAMARGO*

O tratamento pré-operatório em tumor de Wilms continua controverso. Ambas as condutas apresentam vantagens e desvantagens.

Não há dúvida de que às vezes é indispensável, porém persiste a dúvida se deva ser indicado sempre como é feito no estudo da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP). Nesta revisão discutimos as indicações e as contra-indicações e citamos a experiência brasileira.

Unitermos: Tumor de Wilms - Tratamento pré-operatório - Revisão.

Keywords: Wilm's tumor - Preoperative treatment - Review.

* Chefe do Depto de Pediatria do Hospital A. C. Camargo - São Paulo, SP, Brasil. Coordenadora do Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW). Doutor em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Introdução

Uma das maiores controvérsias em relação ao tratamento do tumor de Wilms é a indicação do tratamento pré-operatório, usado rotineiramente nos protocolos da SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique) e somente em casos excepcionais no NWTS (National Wilms Tumor Study) (13). As duas condutas apresentam vantagens e desvantagens. O tratamento pré-operatório é administrado com a finalidade de reduzir o tumor, tornando mais fácil a cirurgia e reduzindo o estágio local do tumor (2). Os resultados da SIOP indicam que há menor risco de ruptura intra-operatória quando o tratamento pré-operatório é utilizado, porém a sobrevida livre de doença é comparável aos resultados do NWTS. O grupo cooperativo do Reino Unido tem questionado o valor do tratamento pré-operatório. Os pacientes são sorteados para serem submetidos a cirurgia imediata ou a cirurgia após tratamento quimioterápico (14). Cento e oitenta e cinco pacientes foram registrados até o momento e somente 73 foram sorteados para serem submetidos

Endereço para correspondência: Dra. Beatriz de Camargo - Depto de Pediatria, Hospital A. C. Camargo - R. Prof. Antonio Prudente, 211 - CEP 01509-010 - São Paulo - SP - tel.: 242-5000 - e-mail: hcpediat@eu.ansp.br

dos a cirurgia inicial ou a quimioterapia pré-operatória. Não foram registradas diferenças entre os dois braços terapêuticos até o momento (10). Pacientes com invasão intravascular (veia cava) estão associados a um maior risco de complicações cirúrgicas. Há vários relatos informando que a quimioterapia pré-operatória diminui a extensão tumoral intravascular. A extensão intracardíaca é rara mas ocorre e o diagnóstico pré-operatório é essencial. Recomenda-se, sempre, nesses casos a quimioterapia pré-operatória para reduzir o trombo intravascular e na grande maioria das vezes evitar a toracotomia (4, 11, 12).

Uma outra vantagem da quimioterapia pré-operatória é a de reduzir o tumor a ponto de ser possível a nefrectomia parcial, preservando parênquima renal, sugerida pela experiência obtida com o tratamento dos tumores bilaterais. Na experiência de colegas canadenses, de 72 crianças que receberam quimioterapia pré-operatória, foi possível preservar o parênquima renal do rim comprometido em 8 crianças, sendo que somente 4 apresentavam doença unilateral (4, 6).

Com a utilização da quimioterapia pré-operatória em pacientes com metástases pulmonares é possível avaliar os bons respondedores e estudos preliminares sugerem que seria possível evitar a radioterapia pulmonar nesse grupo selecionado, para os quais as metástases pulmonares desaparecem com a quimioterapia pré-operatória (5).

Outra pergunta importante é quanto tempo de administração da quimioterapia pré-operatória. O estudo da SIOP-9 teve como principal finalidade comparar a administração de quimioterapia pré-operatória em 4 e em 8 semanas, visando aumentar o número de crianças com tumor em estágio I. Resultados preliminares não demonstraram vantagens nas 8 semanas de quimioterapia. O atual estudo da SIOP-93-01 utiliza sempre somente 4 semanas de quimioterapia pré-operatória (8).

Uma das grandes desvantagens do tratamento pré-operatório seria na avaliação histológica do tumor. Pode ocorrer necrose total do tumor, sendo impossível o diagnóstico correto. Alterações histológicas são mais vistas com a radioterapia pré-operatória do que com a quimioterapia. Atualmente acredita-se que o tratamento pré-operatório não prejudica a avaliação dos fatores de pior prognóstico, como por exemplo a anaplasia (15). A anaplasia é considerada um fator de pior prognóstico por ser resistente ao tratamento e não um sinal de agressividade tumoral. O componente blastematoso do tumor responde mais ao tratamento do que o componente epitelial (1). Existem algumas variantes do tumor de Wilms, como por exemplo o nefroblastoma rabdomiomatoso fetal, o qual geralmente é de tamanho considerado grande, porém não responde ao tratamento pré-operatório e apresenta um bom prognóstico. Devemos ter em mente que nem sempre quando o tumor não responde deve ser considerado de pior prognóstico (7).

Outra preocupação em indicar o tratamento pré-operatório seria o erro diagnóstico. A Alemanha passou a aderir ao protocolo da SIOP em junho de 1988 e durante o período entre 1988 e 1991 a quimioterapia pré-operatória foi administrada em 136 crianças. Houve erro de diagnóstico em 9 crianças, das quais 3 tinham tumor benigno (9). Atualmente com o exame de ultra-sonografia esse erro diagnóstico tem diminuído cada vez mais. Nas séries da SIOP, 0,5% a 1,5% dos pacientes apresentam tumor benigno (4). Por esse motivo o Grupo do Reino Unido recomenda biópsia pré-quimioterapia sempre (14).

O GCBTTW (Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms) recomendava a quimioterapia pré-operatória somente nos casos em que o tumor for considerado irressecável ao diagnóstico e/ou a criança apresentava dispnéia por metástases pulmonares apresentando risco anestésico/cirúrgico. Durante o período de outubro de 1986 a dezembro de 1994, 602 casos foram registrados e 150 (24,9%) receberam tratamento quimioterápico pré-operatório. Em 106 casos a indicação foi somente por ser o tumor considerado irressecável sem metástases à distância. Essa indicação não dependeu somente do tamanho e da extensão do tumor mas também da experiência do cirurgião, das condições institucionais e das condições gerais do paciente. Esses pacientes apresentavam, além de maior número de sintomas presentes, características clínicas sugestivas de tumor maior, como, por exemplo, massa além da linha média, ascite e circulação colateral. Seu uso foi mais frequente nos pacientes provenientes de instituições localizadas na Bahia e nos pacientes de raça não branca, indicando, provavelmente, diagnóstico mais tardio devido a condições socioeconômicas características desse Estado brasileiro e dessa raça, no nosso país. Acreditamos que o grupo de pacientes para o qual foi indicada quimioterapia pré-operatória por doença metastática, e não pelo tamanho do tumor, seja mais uniforme em relação ao tamanho do tumor, permitindo assim melhor avaliação da quimioterapia pré-operatória no tumor primário. Das 52 crianças com estágio IV que foram submetidas a cirurgia, 25 não receberam quimioterapia prévia e 27 receberam tratamento quimioterápico pré-operatório. Nos pacientes do grupo que recebeu quimioterapia prévia, houve menor incidência de ruptura tumoral, tanto no leito operatório como contaminação peritoneal, isto é, houve redução de 66% de ruptura do tumor no leito operatório e redução de 63% de ruptura do tumor com contaminação peritoneal. A média do peso tumoral obtida nesses pacientes foi significativamente menor para os pacientes do grupo que recebeu quimioterapia pré-operatória, demonstrando que houve diminuição significativa da massa tumoral. Com a finalidade de avaliar a possível mudança de estadiamento com o tratamento pré-operatório, sem

ser por diminuição do efeito accidental, isto é, não interferidos com o ato cirúrgico (rupturas) ou com ruptura pré-operatória espontânea, selecionamos os pacientes sem esses efeitos. Podemos observar mudança na média de idade nos estádios I, II e III, sugerindo que a quimioterapia pré-operatória modificou o verdadeiro estágio da doença. Existe uma tendência evidente de que as crianças que receberam quimioterapia pré-operatória apresentavam-se em idades mais avançadas em relação aos mesmos estádios (3).

A quimioterapia pré-operatória é recomendada em todos os outros tumores embrionários na infância, tais como neuroblastoma, rabdomiossarcoma e hepatoblastoma.

Não há dúvida de que a quimioterapia pré-operatória facilita o ato cirúrgico, reduz o estadiamento, e que muitas vezes é indispensável, porém persiste a dúvida se deva ser realizada sempre, considerando que às vezes pode prejudicar a orientação correta do tratamento. Nós, oncologistas pediátri-

cos, devemos levar em conta a criança como um todo, portanto indicar a quimioterapia pré-operatória em casos individualizados onde as vantagens são maiores do que as desvantagens. Na nossa experiência as desvantagens são menores e concordamos com a indicação da quimioterapia pré-operatória sempre que houver alguma dúvida ou insegurança na ressecabilidade do tumor, na falta de exames disponíveis pré-operatórios demonstrando que o tumor é ressecável, ausência de trombo na veia cava. Devemos considerar também os aspectos clínicos da criança, as condições de cada instituição em relação às possibilidades técnicas, assim como a experiência da equipe multidisciplinar. É muito difícil estabelecer uma conduta única correta, a todos os casos. Na nossa opinião devemos discutir cada caso individualmente pensando não somente no tamanho do tumor mas, como já dissemos, na criança, na instituição, nos exames pré-operatórios disponíveis, e na equipe multidisciplinar envolvida.

Summary

The administration of prenephrectomy chemotherapy in Wilm's tumor is still controversial. There are advantageous and risks among both approaches. Sometimes preoperative treatment is of extremely value, but persist the question if it should be use routinely as in the studies of SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique). This papers discuss the indication and the risks, and the Brazilian experience in preoperative treatment.

Referências bibliográficas

- 1 - BECKWITH, J. B. et al. - *Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilm's tumor*. Med Pediatr Oncol., 27:422-8, 1996.
- 2 - D'ANGIO, G. J. - *SIOP and the management of Wilm's tumor*. J Clin Oncol., 1:595-6, 1983. [Editorial].
- 3 - DE CAMARGO, B. - *Fatores que influenciam o prognóstico clínico em pacientes com tumor de Wilms: um estudo nacional*. São Paulo, 1996. (Tese doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).
- 4 - DE KRAKER, J.; WEITZMAN, S.; VOUTE, P. A. - *Preoperative strategies in the management of Wilm's tumor*. Hematol Oncol Clin North Am., 9:1275-85, 1995.
- 5 - DE KRAKER, J. et al. - *Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy*. J Clin Oncol., 18:1187-90, 1990.
- 6 - GREENBERG, M. - *Preoperative chemotherapy for children with Wilm's tumor*. J Pediatr Surg., 26:949-6, 1991.
- 7 - HARMS, D. et al. - *Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma: pathologic histology and special clinical and biologic features*. Eur J Pediatr., 133:167-72, 1980.
- 8 - International Society of Paediatric Oncology - *Nephroblastoma clinical trial and study SIOP-n.93-01: a therapeutic trial and prospective study*, 1993. (Mimeografado).
- 9 - LUDWIG, R. et al. - *Preoperative chemotherapy both nephroblastoma: preliminary results of the SIO-9/GPO therapy study*. Klin Padiatr., 204:204-13, 1992.
- 10 - MITCHELL, C. C. - *Comunicação pessoal*. 1996.
- 11 - NAKAIAMA, K. D. et al. - *Intracardiac extension of Wilm's tumor: a report of the National Wilm's Tumor Study*. Ann Surg., 204:693-6, 1986.
- 12 - RITCHEY, M. L. - *Preoperative therapy for intracaval and atrial extension of Wilm's tumor*. Cancer, 71:4104-10, 1993.
- 13 - TOURNADE, M. F. et al. - *Results of the Sixth International Society of Paediatric Oncology Wilm's Tumor Trial & Study: a risk adapted therapeutic approach in Wilm's tumor*. J Clin Oncol., 11:1012-23, 1993.
- 14 - United Kingdom Children's Cancer Study Group - *Wilm's tumour study 9101-UKW3: trial of preoperative chemotherapy in biopsy proven Wilm's tumour versus immediate nephrectomy*. (Mimeografado), 1992.
- 15 - ZUPPAN, C. W. et al. - *The effect of preoperative therapy on the histologic features of Wilm's tumor: an analysis of cases from the Third National Wilm's Tumor Study*. Cancer, 68:385-94, 1991.