

Avaliação dos efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer na infância

HUMBERTO JOÃO RIGON JUNIOR

**Dissertação apresentada à Fundação Antônio Prudente
para a obtenção do título de Mestre em Ciências.**

Área de concentração: Oncologia

**ORIENTADORA: DRA.
BEATRIZ DE CAMARGO**

**CO-ORIENTADOR: DR.
LUÍZ FERNANDO LOPES**

**São Paulo
2002**

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
EXEMPLAR
ESP. 112
ANA MARIA R. A. KURIMARI
Coordenadora de Pós-Graduação

FUNDAÇÃO ANTONIO
PRUDENTE
BIBLIOTECA

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca do Centro de Tratamento e Pesquisa
Hospital do Câncer A.C. Camargo

Rigon Junior, Humberto João

Avaliação dos efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer na infância / Humberto João Rigon Junior. -- São Paulo, 2002.

92 p.

Dissertação(mestrado)—Fundação Antônio Prudente.

Curso de Pós-Graduação em Ciências-Área de concentração: Oncologia.

Orientadora: Beatriz de Camargo

Descritores: 1. NEOPLASIAS/efeitos tardios. 2. INFÂNCIA/complicações. 3. SOBREVIVENTES/crianças.

Nenhum esforço é perdido e
nenhum sofrimento é em vão.

EXEMPLAR
ESPECIAL

Agradecimentos

Meus sinceros agradecimentos a todos que, direta ou indiretamente contribuíram para a conclusão desse trabalho. Esse texto foi elaborado graças à combinação de pensamentos, idéias e experiências daqueles que sem medirem esforços e dedicação contribuíram para sua realização. Para não cometer injustiças ou esquecimentos, reservo-me o direito de não citar nomes.

RESUMO

Rigon HJJ **Avaliação dos efeitos colaterais tardios em sobreviventes de câncer na infância.**

São Paulo; 2002. [Dissertação de mestrado- Fundação Antônio Prudente]

A sobrevivência de crianças e adolescentes com câncer vem aumentando, desta forma, devemos considerar como monitorar e prover cuidados específicos para adolescentes e adultos jovens que sobreviveram ao tratamento de uma neoplasia. Esse estudo, realizado no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, tem por objetivo determinar a frequência e a gravidade dos efeitos tardios de uma série de 324 pacientes tratados de câncer entre 1966 e 1991. Os pacientes analisados encontravam-se há pelo menos oito anos fora de tratamento oncológico. Os pacientes foram convocados ou encaminhados pelo ambulatório de Oncologia Pediátrica. Após revisão do prontuário, os pacientes foram submetidos a um questionário e exame físico completo. Grupos de pacientes foram selecionados de acordo com o tratamento recebido ou sintomas observados para uma avaliação cardiológica, endocrinológica, ginecológica, nefrológica, neurológica e socioeconômica. As seqüelas observadas foram graduadas com o objetivo de distinguir as alterações tardias subclínicas (assintomáticas) das sintomáticas que requerem algum tipo de tratamento e acompanhamento. O estudo mostrou que dos 324 pacientes analisados, 243 (75,0%) apresentaram algum tipo de anormalidade e que alterações sintomáticas ocorreram em 187 pacientes (58,0%). Salientamos a importância do diagnóstico precoce e do tratamento adequado da toxicidade tardia por um grupo multidisciplinar motivado em acompanhar adolescentes ou adultos jovens sobreviventes de uma neoplasia infantil.

SUMMARY

Rigon HJJ Evaluation of the therapeutic long-term collateral effects in pediatric cancer survivors. [Dissertação de mestrado- Fundação Antônio Prudente] São Paulo; 2002.

The survival rate of children and adolescents cancer patients have been progressively increasing. Thus, the monitoring of complications and the delivery of specific care for the long-term survivors become important issues to be considered. This study, conducted in the Pediatric's Department of the Hospital do Câncer, São Paulo, Brazil aims to establish the frequency and severity of the long-term therapeutic effects in a series of 324 cancer patients treated in the period between 1966 and 1991. All patients included in the analysis were referred by the pediatrics outpatient clinics and none of them had been submitted to any oncologic treatment for the last eight years. After a thorough medical chart review, patients were asked to answer a questionnaire and were submitted to a complete physical examination. According to the current symptoms and the type of therapy, groups of patients were selected for a cardiologic, endocrinologic, gynecologic, nephrologic, neurologic and social evaluation. The identified therapeutic sequelae were then graded in order to distinguish the long-term subclinical changes from the symptomatic alterations, wich require prompt treatment or close follow up. The study showed that among the 324 studied patients, 243 (75,0%) presented some sort of abnormalities and that 187 patients (58%) had symptomatic disorders. The authors highlight the importance of the early diagnosis and proper therapeutic strategy in the management of the long-term oncologic treatment toxicity. This support must be carried out in a multidisciplinary approach by a motivated staff particularly interested in the care of pediatric cancer long-term survivors.

ÍNDICE

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Seqüelas cirúrgicas	3
1.2	Seqüelas do tratamento clínico	5
1.3.	Seqüelas da radioterapia	12
1.4	Segundo tumor	17
2	OBJETIVOS	22
3	PACIENTES E MÉTODOS	22
3.1	Pacientes estudados	22
3.2	Métodos	23
3.2.1	Avaliação especializada	24
3.2.2	Graduação das seqüelas	26
3.2.3	Classificação das neoplasias	30
3.2.4	Estadiamento utilizado	32
3.2.5	Métodos estatísticos	32
4	RESULTADOS	33
4.1	Características clínicas dos pacientes estudados	33
4.2	Dados referentes à patologia de base	40
4.3	Seqüelas tardias observadas de acordo com a graduação utilizada	50
4.3.1	Seqüelas cirúrgicas	53
4.3.2	Seqüelas cardiológicas	55
4.3.3	Seqüelas endocrinológicas	55
4.3.4	Seqüelas ginecológicas	56
4.3.5	Seqüelas nefrológicas	57

4.3.6	Seqüelas neurológicas	58
4.3.7	Associação das seqüelas em relação ao tipo de neoplasia	58
4.3.8	Comparação das neoplasias e seqüelas tardias encontradas em adolescentes e adultos jovens tratados de câncer na infância, de acordo com quatro estudos da literatura em relação ao estudo atual	61
5	DISCUSSÃO	63
5.1	Idade	65
5.2	Tempo após o tratamento oncológico	65
5.3	Tipos de neoplasia no momento da avaliação	66
5.4	Comparação entre os estudos em relação ao tratamento instituído	68
5.5	Relação entre a época e tipo de tratamento administrado	69
5.6	Seqüelas tardias observadas e sua relação com a graduação utilizada	70
5.7	Seqüelas cirúrgicas	71
5.8	Seqüelas cardiológicas	73
5.9	Seqüelas endocrinológicas	74
5.10	Seqüelas ginecológicas	75
5.11	Seqüelas nefrológicas	76
5.12	Seqüelas neurológicas	77
5.13	Segundo tumor	78
5.14	Controvérsias e reflexões	79
6	CONCLUSÃO	83
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	84

ANEXOS

Anexo I	Estadiamento dos linfomas de Hodgkin (estadiamento de Ann Harbor)	i
Anexo II	Estadiamento dos neuroblastomas (estadiamento de Evans)	ii
Anexo III	Estadiamento dos neuroblastomas (estadiamento da International Neuroblastoma Staging System)	iii
Anexo IV	Estadiamento dos rabdomiossarcomas	iv
Anexo V	Estadiamento dos retinoblastomas intraoculares (estadiamento de Reese- Ellsworth)	vi
Anexo VI	Estadiamento dos retinoblastomas extra-oculares (estadiamento CCSG)	vii
Anexo VII	Estadiamento dos tumores de Wilms (NNWTSG)	viii
Anexo VIII	Estadiamento dos tumores ósseos (T/N/M)	ix
Anexo IX	Estadiamento dos tumores de células germinativas (tumores de ovário)	x
Anexo X	Estadiamento dos tumores de células germinativas (masculinos)	xi
Anexo XI	Estadiamento dos tumores de células germinativas (extra-gonadais)	xii
Anexo XII	Critério de Toxicidade versão 2 (CTCV2) (NCI)	xiii
Anexo XIII	Questionário	xv
Anexo XIV	Consentimento pós informado	xxix
Anexo XV	Artigo aceito para publicação (Medical and Pediatric Oncology, 2002 no prelo)	xxxix

1 INTRODUÇÃO

Avanços no diagnóstico e no tratamento (indicação adequada, aprimoramento de técnicas cirúrgicas, combinação de quimioterápicos, associação de radioterapia entre outros) e suporte clínico apropriado, têm contribuído para as recentes taxas de cura das neoplasias malignas da infância (GARRE et al. 1994). Na década de 90, estimava-se uma sobrevida acima de 70% nas crianças menores de 15 anos tratadas de uma neoplasia infantil (OEFFINGER et al. 1998).

Seqüelas da quimioterapia e radioterapia são freqüentes, podendo ser assintomáticas por longos períodos de tempo. Vários estudos têm demonstrado a presença de efeitos tardios. OEFFINGER et al.(2000), descreveram que 69 dos 96 pacientes (69%) estudados apresentavam ao menos 1 seqüela tardia, sendo que 36% dos pacientes apresentavam duas ou mais seqüelas tardias. GARRE et al.(1994) descreveram efeitos colaterais em 288 pacientes com 30 meses ou mais após o término do tratamento, mostraram que 69% desses pacientes tinham algum tipo de anormalidade, 42% com alterações sintomáticas e 21% com anormalidades graves. Já STEVENS et al. (1998), ao analisarem 290 pacientes (mediana de 15 anos fora de tratamento) encontraram 58% dos pacientes com uma alteração crônica e 32% com duas ou mais alterações. Esses autores estimaram que no Reino Unido, um em cada 900 adultos era sobrevivente de um câncer pediátrico.

Os efeitos tardios abrangem desde seqüelas menores como uma cicatriz cirúrgica simples ou alopecia induzida pela quimioterapia e radioterapia até alterações que demandam um acompanhamento prolongado como a infertilidade. Pode ocorrer também

o déficit de crescimento somático e comprometimento do desenvolvimento intelectual, ou ainda complicações envolvendo risco de vida como a cardiomiopatia secundária aos antracíclicos ou neoplasias secundárias ao tratamento TUCKER et al.(1987).

A toxicidade tardia é bem documentada na literatura sendo os efeitos mais comumente apontados: i) a miocardiopatia secundária à quimioterapia com antracíclicos ou decorrente da radioterapia de mediastino, ii) a infertilidade pós radioterapia pélvica, induzida pela extirpação de gônadas ou pela utilização de ciclofosfamida, iii) retardo mental conseqüente à radioterapia do sistema nervoso central ou quimioterapia intratecal, iv) insuficiência renal, microalbuminúria e hipoacusia pós quimioterapia com derivados da platina, v) distúrbios eletrolíticos tardios pela ifosfamida, vi) hipotireoidismo pós radioterapia cervical e vii) segunda neoplasia por alteração de mecanismo de reparo no DNA induzida por quimioterápicos ou áreas de sombra dos campos irradiados.

Alguns efeitos são bem conhecidos e já aparentes durante o tratamento ou ao seu término, como por exemplo as amputações, a nefrotoxicidade, a diminuição de crescimento ou as disfunções hormonais. Outros efeitos podem só se manifestarem na idade adulta, como por exemplo a cardiotoxicidade quimio ou radioinduzida, a infertilidade e a segunda neoplasia (STEVENS et al. 1998).

Além das seqüelas orgânicas, GREENBERG et al. em 1989, descreveram um modelo de "stress" psico-somático pós- traumático. O conhecimento desse modelo é necessário para a compreensão dos ajustes psicológicos da criança sobrevivente de uma neoplasia. A Associação Americana de Psiquiatria define o "stress" pós-traumático em

situações que preocupam de maneira intensa as pessoas, como por exemplo: as crianças ou adolescentes que testemunharam um homicídio, considerado tipo I, relacionado a um trauma isolado; ou tipo II em crianças submetidas a traumas prolongados, como por exemplo: nas crianças vítimas de abuso sexual ou tratadas de uma neoplasia na infância. Em consequência do "stress" prolongado, os sobreviventes são submetidos pelos pais ou responsáveis a um comportamento saudável, evitando comportamentos de risco, como: tabagismo, etilismo e hábitos dietéticos inadequados. Após a cura, muitos desses hábitos saudáveis são abandonados, observa-se um relaxamento e um comportamento mais permissivo dos responsáveis por esses pacientes. Resultando em incidências maiores de tabagismo, etilismo e uso de drogas, ao contrário daqueles não submetidos ao "stress" prolongado.

Embora a maioria das seqüelas sejam bem definidas e suas relações associadas aos fatores de risco específicos, existem controvérsias sobre os critérios de gravidade e os métodos que permitam o diagnóstico precoce e acompanhamento. Acreditamos que um programa de vigilância, permitindo diagnóstico, tratamento precoce dos efeitos tardios e a constante preocupação dos profissionais em diminuir e modificar tais riscos, possam promover uma melhora na qualidade de vida a longo prazo destes adultos jovens sobreviventes (LOPES et al. 2000).

1.1 Seqüelas cirúrgicas

As seqüelas cirúrgicas podem ser estéticas ou funcionais.

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE
ANA MARIA A. KININARI
Coordenadora de Pós-Graduação

1.1.1 Estéticas

As seqüelas cirúrgicas de caráter estético como: cicatrizes simples, assimetria de face, de tronco ou de membros e quelóides, podem trazer repercussões psicológicas e sociais. As seqüelas estéticas podem ser corrigidas por cirurgias reparadoras.

1.1.2 Funcionais

As seqüelas funcionais de origem cirúrgica, além de provocarem alterações estéticas, comprometem a função dos órgãos envolvidos (BLATT et al. 1997), como por exemplo:

- A esplenectomia comprometendo a função imune e o risco de sépsis provocados por organismos encapsulados.
- Amputação de membros inferiores ou superiores provocam prejuízo permanente da função motora; enucleação levando à cegueira; cirurgias em gônadas podendo causar infertilidade, entre outras alterações.
- Cirurgias pélvicas ou abdominais favorecem a formação de bridas e aumento do risco de obstrução intestinal.
- Comprometimento de esfíncteres anais e vesicais decorrentes de cirurgias pélvicas podem levar ao aparecimento de incontinências ou estenoses intestinais ou urinárias, respectivamente.
- Cirurgia em região pélvica (orquiectomia nos meninos e ooforectomia nas meninas), pode comprometer de maneira irreversível a função sexual, causando impotência e

esterilidade.

- Nefrectomia por tumores primários do rim, como no tumor de Wilms ou nefroma mesoblástico, ocorre a hipertrofia compensatória do rim remanescente nos primeiros 3 anos após a nefrectomia unilateral, a hipertrofia compensatória parece ocorrer de maneira mais exacerbada nos pacientes que retiraram um rim com idade menor que 3 anos (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991). A presença de proteinúria leve e hipertensão podem ocorrer em pacientes com nefrectomia unilateral, e especialmente naqueles onde foi associada radioterapia abdominal (HAKIN et al.1984).

1.2 Seqüelas do tratamento clínico

1.2.1 Corticóides

Os corticóides são amplamente utilizados no tratamento de linfomas e de leucemias. A utilização desse fármaco pode contribuir para o aparecimento precoce da osteoporose, da necrose avascular óssea ou da catarata (dependendo da dose e do tempo de utilização) (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991). Além da catarata e da necrose óssea, podemos observar uma redução no crescimento nos pacientes tratados por mais de seis meses, podendo levar à supressão definitiva do crescimento, reduzindo a altura final na criança tratada com corticóides.(LAM E ARNEIL 1968).

1.2.2 Antimicrobianos com ação antineoplásica:

1.2.2.1 Antracíclicos:

A doxorubicina, daunorrubicina e seus análogos, utilizados isoladamente ou em associação com os quimioterápicos, são frequentemente utilizados no tratamento dos linfomas de Hodgkin e não Hodgkin, das leucemias agudas, dos tumores ósseos e dos sarcomas de tecidos moles.

Embora tenham potente ação citotóxica, os antracíclicos podem causar efeitos cardíacos graves e potencialmente fatais (GOORIN et al.1981; SINGAL e ILISKOVIC 1998). Geralmente a toxicidade é dose dependente (SINGAL e ILISKOVIC 1998). LIPSHULTZ et al. em 1991, descreveram 115 crianças que receberam doxorubicina. Ao analisarem as alterações cardiológicas, encontraram: 65% das crianças apresentavam aumento da pós-carga, 59% apresentavam queda da contratilidade miocárdica e 23% com ambas as alterações. A cardiotoxicidade é agravada pela associação de radioterapia de mediastino ou outros quimioterápicos cardiotóxicos, como a ciclofosfamida (SINGAL e ILISKOVIC 1998). Há indícios de que a toxicidade possa ser atenuada se utilizarmos esse fármaco em infusão contínua ou até mesmo em baixas doses semanais. O mecanismo da cardiomiopatia induzida pelos antracíclicos não está totalmente definido, mas as evidências indicam que os radicais livres estão envolvidos. A estrutura química dos antracíclicos gera radicais livres, que estão correlacionados com injúria celular (perda de miofibrilas, distensão do retículo sarcoplasmático e vacuolização do citoplasma). Os quelantes de radicais livres (dexrazoxane e amifostine) administrados em combinação com os antracíclicos parecem reduzir a cardiotoxicidade, embora esses

fármacos possam potencializar a mielosupressão ou reduzir a eficácia antitumoral dos antracíclicos (especialmente em relação à dexrazoxane), necessitando de uma observação mais prolongada e cuidadosa (SINGAL e ILISKOVIC 1998).

O prognóstico das crianças que desenvolvem cardiopatia pela terapia com antracíclicos é pobre, com taxas de mortalidade que variam de 20-83% (GOORIN et al. 1981), há limitação na atividade física, risco de arritmias, insuficiência cardíaca progressiva e risco de morte súbita (COUCH et al.1981). O desenvolvimento da cardiopatia por antracíclicos pode ser precoce ou manifestar-se após um tempo variável de latência de 4 a 20 anos (GOORIN et al.1981; STEINHERZ et al.1989). Há porém, relatos de estabilização e às vezes melhora da cardiopatia induzida por antracíclicos, nos pacientes em que a quimioterapia é interrompida nos estágios iniciais da cardiopatia (LEWIS et al.1981; GOORIN et al.1981; STEINHERZ et al.1989; SHAN K et al. 1996).

1.2.2.2 Antibióticos Bleomicina

A bleomicina pode provocar fibrose pulmonar e insuficiência pulmonar restritiva tardia. Estas alterações podem ser observadas quando utilizamos doses maiores que 400 unidades. A fibrose pulmonar é potencializada pelo efeito da radioterapia, pois a droga é radiomimética, contribuindo para a pneumonite (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991).

1.2.3 Alquilantes

1.2.3.1 Ciclofosfamida

A ciclofosfamida está associada com a disfunção ovariana em pacientes tratadas de leucemia, quando associada à radioterapia (SHALET et al. 1985). A ciclofosfamida também está associada à cistite e pneumonite hemorrágicas. A cistite hemorrágica pode levar à fibrose da bexiga e secundariamente ao câncer de bexiga. A pneumonite hemorrágica pode levar à fibrose pulmonar (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991).

A ciclofosfamida e raramente a actinomicina D são outros quimioterápicos associados com a miocardiopatia tardia quando utilizados em associação com os antracíclicos (KUSHNER et al.1975).

1.2.3.2 Cisplatina

A cisplatina e seus análogos podem causar lesões tubulares renais agudas e crônicas com prejuízo progressivo da função renal (proteinúria e redução do “clearance” de creatinina), necessitando de acompanhamento e monitoramento definitivo da função renal (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991). Uma hidratação adequada durante e após a quimioterapia com platina, parece reduzir a nefrotoxicidade. Os derivados da platina também podem provocar efeitos ototóxicos agudos e tardios (a ototoxicidade parece ser dose dependente e pode comprometer de maneira irreversível a audição de altas frequências sonoras) (BROCK et al. 1987).

1.2.3.3 Ifosfamida

A ifosfamida pode causar a síndrome de Fanconi (alteração na reabsorção tubular proximal de cálcio, fósforo, glicose e aminoácidos, provocando acidose metabólica, raquitismo e déficit de crescimento, podendo evoluir para a insuficiência renal), especialmente nas crianças tratadas com menos de seis anos de idade e que com rim único (BURCK et al.1990).

1.2.3.4 Procarbazina e nitrosuréias:

A procarbazina e as nitrosuréias utilizadas no tratamento dos portadores do linfoma de Hodgkin, alteram a função gonadal masculina de maneira irreversível, com elevação dos níveis de FSH, levando à oligospermia ou azoospermia nos pacientes tratados com esses quimioterápicos na infância ou na adolescência (CLAYTON et al. 1988). Já as meninas tratadas com os mesmos fármacos, também apresentaram elevação de FSH, porém essa elevação é transitória. Após a normalização dos níveis do FSH, a menarca e o desenvolvimento puberal se processam de maneira normal (CLAYTON et al. 1989).

1.2.3.5 Carmustine

O carmustine (BCNU) pode acarretar seqüelas pulmonares tardias graves (após uma dose cumulativa variável, em média maior que 1400mg/m^2). Os pacientes podem apresentar: tosse seca, taquipnéia, fadiga, insuficiência respiratória progressiva, redução do volume pulmonar bilateral ao raio X de tórax e diminuição da capacidade vital

pulmonar. Achados anátomo-patológicos mostram uma fibrose pulmonar intersticial, displasia alveolar e fibrose pleural (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991). As alterações podem ocasionar graus variáveis de incapacidade física, podendo serem fatais.

1.2.4 Antimetabólicos

O metotrexate utilizado no tratamento das leucemias linfóides agudas, pode causar leucoencefalopatia quando utilizado por via endovenosa ou intra-tecal associado à radioterapia de sistema nervoso central (PACKER et al.1987). Sinais de leucoencefalopatia são diagnosticados à tomografia computadorizada de crânio em pacientes assintomáticos ou em pacientes com variáveis graus de alterações motoras, epilepsia, alterações da memória ou cognitivas (BROUWERS et al.1985). O metotrexate também está associado ao dano hepático lento e insidioso, podendo causar fibrose e cirrose hepática.

A incidência de fibrose e cirrose hepática é baixa, em torno de 1% dos sobreviventes de leucemia linfóide aguda na infância. Agrava-se ao utilizarmos a 6-mercaptopurina ou pela aquisição da hepatite infecciosa durante o tratamento (LOCASCIULLI et al. 1983).

1.2.5 Alcalóides da vinca

A vincristina pode provocar neuropatia periférica e mais raramente aplasia germinal com elevação do hormônio folículo estimulante (FSH) nos pacientes de sexo

masculino pós-puberais. Nos pré-puberes não se observou elevação de FSH, sugerindo que o dano gonadal é proporcional ao grau de atividade das gonadas, podendo levar à oligospermia e azoospermia de 4 a 11 anos após a quimioterapia (DONALDSON e KAPLAN 1982).

1.2.6 Epipodofilotoxinas

As epipodofilotoxinas são quimioterápicos do grupo dos inibidores da topoisomerase II, representados principalmente pelo etoposide (VP16) e teniposide (VM26), são utilizados no tratamento de leucemias agudas e alguns tumores sólidos. Pacientes tratados com os inibidores da topoisomerase II têm maior risco de desenvolvimento de leucemia mieloblástica aguda (LMA), principalmente do subtipo mielomonocítica e monocítica. Os pacientes tratados com alquilantes apresentam uma fase transitória de mielodisplasia e em seguida apresentam transformação para LMA. INGRAM et al. em 1987 e PUI et al. em 1991, relataram o risco aumentado para LMA em crianças tratadas de leucemia linfocítica aguda com etoposide, demonstrando que a lesão do DNA está associada com a dose e a frequência de exposição. No estudo de PUI et al. em 1991, de 734 crianças tratadas de LLA, 3,8% das crianças apresentaram LMA secundária. Quando os pacientes receberam etoposide duas vezes por semana, a incidência de LMA secundária foi de 12,3%. O grupo de pacientes que recebeu etoposide uma vez por semana a incidência foi de 12,4%. Entre os pacientes que não receberam este quimioterápico ou quando utilizou-se o etoposide em doses menores com intervalo quinzenal, a incidência de LMA secundária foi menor (1,6%).

1.2.7 Seqüelas da radioterapia

1.3.1 Radioterapia de cabeça e pescoço

A radioterapia pode provocar uma série de alterações na criança tratada de uma neoplasia. WALTERHOUSE e MEADOWS, em 1991, descreveram que crianças portadoras de leucemia, tratadas com 18-24 Gy de radioterapia em crânio podem desenvolver malformações de raízes ou coroas dentárias. A irradiação do cristalino com 4-20 Gy pode levar ao aparecimento de catarata. O tempo de aparecimento da catarata varia de 6 meses a 35 anos após o tratamento. Doses maiores de radiação podem levar à xeroftalmia (40 Gy), e acima de 55 Gy perda da visão. Por outro lado, as alterações auditivas são menos freqüentes. A radioterapia com doses de 40-60 Gy, no ouvido médio pode provocar otite média sem perda significativa da audição (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991). A radioterapia de crânio pode levar ao aparecimento da leucoencefalopatia necrotizante, manifestando-se por: demência, espasticidade, ataxia, tonturas, hemiplegia, regressão do desenvolvimento cognitivo e alterações da memória.

Nos pacientes descritos por PRICE e JAMIESON, (1975), observou-se a leucoencefalopatia nos pacientes que receberam pelo menos 20 Gy de radiação para tratamento de leucemia linfóide aguda (LLA) em associação com metotrexate endovenoso ou intratecal. MEADOWS e HOBBIIE, em 1986, publicaram estudo com 77 crianças tratadas de LLA com radioterapia de crânio, onde as seqüelas neuropsiquiátricas foram observadas em 35% dos casos. Os autores encontraram redução no

quociente de inteligência, déficit de aprendizado, alterações da memória, em órgãos sensoriais e na coordenação motora. Essas seqüelas foram relacionadas com a dose de radioterapia e idade do tratamento entre 2 e 5 anos (MEADOWS e HOBBIE 1986; PECKLAN et al. 1988). As mesmas seqüelas tardias foram observadas em crianças irradiadas por tumores de sistema nervoso central. LI e STONE, em 1976, estudaram 102 pacientes com neoplasia de cérebro, 78 apresentaram alterações consideradas leves (“alunos considerados de aprendizado lento”) e 24 pacientes apresentaram alterações moderadas ou graves, necessitando de escolas especiais e acompanhamento especializado permanente. A irradiação do neuroeixo com 24 Gy, para tratamento de recaída de leucemias ou utilizada em protocolo antigos para profilaxia da doença em sistema nervoso central, pode provocar retardo na menarca e em metade dos casos graus variáveis de disfunção gonadal. O mecanismo envolvido pode ser explicado pela ativação precoce do eixo hipotálamo-hipofisário desencadeada pela radioterapia em crânio e por outro lado lesão de gônadas pela radioterapia espinhal (LEIPER et al. 1987).

A xerostomia é um efeito importante da radioterapia de crânio e pescoço, causando perda de paladar, odinofagia, halitose, má digestão e emagrecimento. Foram observadas alterações histológicas nos ácinos e ductos acinares, sem lesão significativa na microvasculatura (MAKKONEN e NORDMAN 1987).

Danos à tireóide podem ocorrer quando a região cervical é irradiada. A alteração mais observada é o hipotireoidismo subclínico (os pacientes apresentam alterações nas dosagens hormonais, sem os sintomas clínicos de hipotireoidismo), seguida dos nódulos

benignos da tireóide e por último nódulos malignos. O diagnóstico de hipertireoidismo secundário à radioterapia cervical é muito raro. Altas doses de radiação em região craniana, cervical ou torácica e idade do paciente (menor idade, maior risco de alterações tireoideanas) são considerados fatores predisponentes para as alterações tireoideanas, (SMITH et al. 1981; KAPLAN et al. 1983; CONSTINE et al. 1984).

1.3.2 Radioterapia torácica

Quando o tórax é irradiado com doses de 20 Gy, podemos observar redução do volume e da complascência da caixa torácica. Nas crianças, a radioterapia altera a multiplicação dos alvéolos pulmonares, e o desenvolvimento da caixa torácica. Em decorrência desses efeitos, a irradiação contribui para o aparecimento ou agravamento da insuficiência respiratória restritiva, levando a uma intolerância aos exercícios fortes, porém toleram os exercícios moderados (BENOIST et al. 1982).

Os pacientes com diagnóstico de linfoma, sarcoma ou outros tumores metastáticos para pulmão/mediastino, tratados com radioterapia de tórax ou mediastino, poderão desenvolver pericardite, miocardite ou pancardite.

A pericardite tem latência de várias semanas, é provocada por dano às células mesoteliais do pericárdio e epicárdio. Já a miocardite tem latência de vários anos, é conseqüente à injúria de células do endotélio capilar do miocárdio, levando às seguintes alterações histológicas: lesão da membrana celular do capilar endotelial, turgescência celular endotelial, trombose e ruptura da parede capilar. Essas alterações secundárias à radioterapia, levam a um suprimento de sangue inadequado aos miócitos, provocando

alteração de sua contratilidade e posteriormente fibrose do miocárdio (AWAD 1991). As alterações subclínicas podem ser detectadas pelo anti-corpo antimiosina marcado com Indium¹¹¹ (CARRIO et al.1995). O risco de toxicidade cardíaca tardia aumenta se associada à quimioterapia com ciclofosfamida ou antracíclicos. Disfunção valvar, doença coronariana e defeitos no sistema de condução do coração, podem ser observados após a radioterapia de mediastino (STEWART e FAJARDO 1984; MAUNORY et al.1992). Doses acima de 35Gy, podem levar ao aparecimento de pericardite em 30% dos pacientes tratados (CARMEL e KAPLAN 1976). A frequência da coronariopatia após radioterapia é desconhecida (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991). As alterações cardíacas após a radioterapia de mediastino são relacionadas com a dose de irradiação, de um total de 85 pacientes, 19% apresentaram toxicidade cardíaca, sendo que esses pacientes tinham recebido doses maiores que 36 Gy, já os pacientes que receberam doses menores que 25 Gy raramente apresentaram alterações cardíacas tardias (DONALDSON e KAPLAN 1982).

1.3.3 Radioterapia abdominal

Pacientes submetidos à radioterapia abdominal para o tratamento de neuroblastomas, tumores de Wilms ou sarcomas, têm risco de desenvolver cifose ou escoliose, especialmente se o tratamento ocorrer durante a fase de crescimento acelerado, que ocorre na adolescência (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991).

A radioterapia da loja renal, nos pacientes submetidos à nefrectomia unilateral por tumor de rim, pode estar associada à hipertensão arterial 10 anos após o tratamento

irradiante (KOSKIMIES 1982). Nefrite actínica uni ou bilateral pode ocorrer, após meses ou anos da irradiação pélvica ou abdominal, manifestando-se por proteinúria, hipertensão arterial, anemia e falência renal progressiva (MADRAZO et al.1975).

Após um período latente de 6 a 24 meses, a radioterapia abdominal provoca o aparecimento de enterite actínica por lesão do endotélio dos vasos intestinais, manifestando-se por diarreia ou obstipação intestinal. A diarreia é consequência da má-absorção de ácidos biliares decorrente da ileíte terminal, pode também ser causada pelo crescimento intraluminal de bactérias, secundárias à estase do material entérico decorrente de estenoses ou fistulas entéricas pela irradiação (GALLAND e SPENCER 1985). O sulcrafato marcado com Tecnécio⁹⁹ pode detectar esofagite secundária à radioterapia, e ulcerações esofágicas (MEARNS et al.1989). DELAART e LAMPKIN, em 1992, relataram que a radioterapia abdominal pode levar à elevação persistente de transaminases, e que doses maiores que 38 Gy podem provocar toxicidade hepática grave com necrose celular, estase biliar e raramente cirrose.

1.3.4 Radioterapia pélvica

Os testículos em fase pré-puberal e puberal são radiosensíveis. A radioterapia pélvica em “Y invertido” nos meninos tratados de linfoma de Hodgkin, pode causar oligospermia ou azoospermia, em geral transitórias, mais raramente essas alterações podem ser definitivas (DONALDSON e KAPLAN 1982).

A radioterapia de testículo com dose de 18-24 Gy, em crianças portadoras de leucemia aguda, pode provocar esterilidade permanente, com níveis normais de

testosterona, e níveis elevados de FSH e LH (BRAUNER et al.1983).

Por outro lado, os ovários são mais resistentes à radiação que os testículos. DONALDSON e KAPLAN, em 1982, descreveram 11 meninas menores de 13 anos, que receberam radioterapia abdominal e apresentavam função ovariana normal. Porém a associação de radioterapia com altas doses de quimioterapia e idade ao tratamento podem comprometer a função ovariana, levando à amenorréia (CHAPMAN et al. 1979).

1.3.5 Radioterapia óssea

Há relatos na literatura de luxação da cabeça do fêmur em pacientes que receberam radioterapia pélvica para o tratamento de neuroblastoma pélvico, rabdomiossarcoma ou linfoma de Hodgkin (RYAN e WALTERS 1979).

A radioterapia pode causar retardo no crescimento pelo comprometimento da epífise dos ossos longos, pela deficiência de hormônio de crescimento (irradiação do eixo hipotálamo-hipofisário), pela irradiação da tireóide ou de gônadas, levando ao hipotireoidismo ou à menarca precoce respectivamente (SAMAAN et al. 1982). A hipoplasia de ossos e tecidos moles secundária à irradiação de face, órbita, tórax e abdômen promove assimetria dessas regiões (GUYURON et al.1983). O grau de hipoplasia desses tecidos está relacionado com a dose de radiação recebida e idade durante o tratamento irradiante (idade menor que 9 anos).

1.4 Segundo tumor

A criança tratada de câncer tem um risco maior de desenvolver uma segunda

neoplasia maligna, quando comparadas à população infantil não tratada de câncer (MIKE et al.1982). O risco de uma segunda neoplasia maligna está relacionado com a idade ao diagnóstico da primeira neoplasia maligna, suscetibilidade genética do paciente, predisposição familiar ou predisposição pelo tratamento recebido na primeira neoplasia maligna (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991).

O tempo de aparecimento não está bem definido, em geral, aparecendo até 20 anos após o primeiro tumor.

1.4.1 Leucemia secundária:

Chamamos de leucemia secundária aquelas que estão relacionadas ao tratamento de um primeiro câncer ou à exposição prévia de um agente mielotóxico (LOPES 1998/1999).

Os pacientes tratados de linfoma de Hodgkin, têm maior chance de aparecimento de uma segunda neoplasia. A leucemia mieloblástica aguda (LMA), é a leucemia secundária mais freqüente nesses pacientes. As LMA secundárias representam de 3 a 7% do total de pacientes com linfoma de Hodgkin tratados com radioterapia no sistema linfático e expostos à quimioterapia. Além da leucemia, os pacientes tratados de linfoma de Hodgkin, podem desenvolver tumores sólidos relacionados com a dose e campo de irradiação: tumores ósseos, sarcomas de tecidos moles, carcinoma de pele e de tireóide. TUCKER et al. em 1987, demonstraram, em estudo multicêntrico, um maior risco de desenvolvimento de leucemia secundária em pacientes tratados de linfoma de Hodgkin com alquilantes, como a procarbazida, mostarda nitrogenada, nitrosuréia e clorambucil. O

FUNDACÃO ANTONIO PRUDENTE

SECRETARIA DE SAÚDE
COORDENADORIA DE ONCOLOGIA

risco estaria associado à exposição quimioterápica de agentes alquilantes, como também à radioterapia.

O risco de aparecimento da leucemia secundária é aumentado nos pacientes tratados com as epipodofilotoxinas como descrito anteriormente.

As leucemias secundárias a agentes alquilantes têm um período de latência maior (2 a 8 anos), passando por um período de mielodisplasia. O risco aumenta com a dose cumulativa e com o tempo de exposição, provocando deleções completas ou parciais do cromossomo 5 e 7.

Por outro lado, as leucemias secundárias aos inibidores da topoisomerase II apresentam um período de latência menor (1 a 2,5 anos). Não passam por período de mielodisplasia, não estão associadas à dose cumulativa, mas sim com o uso de altas doses e frequência de exposição, apresentando alterações estruturais citogenéticas (11q23; t(9:11); t(19:11); t(4:11) (LOPES 1998/1999)

No Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, no período de 1985 a 1997, oito pacientes desenvolveram leucemias secundárias à quimioterapia recebidas no primeiro tratamento e uma paciente desenvolveu leucemia considerada como segunda neoplasia não relacionada ao tratamento (LOPES 1998/1999).

LOPES et al. em 2001, estudaram a frequência de rearranjo do gene híbrido Vgamma/Jbeta em linfócitos de sangue periférico, após a quimioterapia em pacientes portadores de tumores sólidos e leucemias. Os autores demonstraram que o rearranjo é

transitório nos pacientes submetidos à quimioterapia. Nos pacientes tratados de tumores sólidos a frequência de rearranjo cai rapidamente ao término da quimioterapia. Nas leucemias linfóides agudas, a queda no rearranjo ocorre de forma mais lenta após o término do tratamento quimioterápico, podendo ser observada até quatro anos após o fim do tratamento. Questiona-se nesse estudo uma possível relação de genotoxicidade, relacionada com a persistência do rearranjo gênico e a ocorrência de leucemia secundária.

1.4.2 Neoplasia sólida

Os pacientes tratados de retinoblastoma, neoplasia de ovário, tumor de Wilms, bem como os portadores de xeroderma pigmentoso, neurofibromatose, síndrome de Turcot, doença de von Recklinghausen, Síndrome de Klinefelter, etc, têm risco maior de desenvolverem uma segunda neoplasia (WALTERHOUSE e MEADOWS 1991).

Os pacientes tratados de retinoblastoma têm risco aumentado para uma segunda neoplasia (25% dos pacientes com retinoblastoma bilateral apresentam um segundo tumor, o mesmo ocorre em 10% dos pacientes com retinoblastoma unilateral). A deleção do cromossomo 13q14 está relacionada com essa predisposição (BUNIN et al.1989). A exposição à doses menores que 10 Gy é descrita como sendo de baixo risco para o aparecimento de tumor ósseo no campo irradiado (HAWKINS et al.1996). Além da dose e do campo irradiado, as crianças em fase de crescimento rápido são mais sensíveis para desenvolvimento de sarcoma osteogênico (TUCKER et al.1987).

JEREB em 2000, reporta o sucesso de uma equipe multidisciplinar para

acompanhamento de adultos jovens tratados de uma neoplasia na infância.

2 OBJETIVOS

2.1 Avaliar a ocorrência de seqüelas tardias e sua gravidade, em crianças acometidas de câncer e tratadas com cirurgia, e/ou com quimioterapia e/ou com radioterapia, com término de tratamento há pelo menos oito anos.

2.2 Correlacionar as seqüelas tardias do tratamento oncológico com o tipo de neoplasia maligna.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Pacientes estudados

Foram avaliados 324 pacientes tratados de câncer infantil no período entre 1966 e 1991 no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer. Esse estudo relata a experiência de um grupo multidisciplinar brasileiro, constituído de um oncologista pediátrico, cardiologista, endocrinologista, ginecologista, neurologista, nefrologista e assistente social que acompanharam e trataram de adolescentes ou adultos jovens, sobreviventes de um câncer na infância.

Muitos estudos são baseados na análise de uma seqüela específica ou de um único tipo de tumor. Foram poucos os estudos que tiveram uma casuística como a do

presente estudo, observando tipos diferentes de neoplasias e uma diversidade de disfunções orgânicas que requerem tratamento e acompanhamento.

O estudo foi realizado no Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, durante o período compreendido entre janeiro de 1999 e julho de 2000.

Foram avaliados 324 pacientes, que preencheram os seguintes critérios de inclusão:

- 1º) Diagnóstico de neoplasia maligna.
- 2º) Idade ao diagnóstico menor de 18 anos.
- 3º) Há pelo menos 8 anos fora de tratamento oncológico.

Os pacientes que preencheram os critérios de elegibilidade foram encaminhados pelo ambulatório de oncopediatria onde realizavam revisões anuais. Foram avaliados pelo grupo multidisciplinar e selecionados para uma investigação especializada.

3.2 Métodos

O grupo multidisciplinar foi formado e coordenado por um oncologista pediátrico, sendo constituído de: cardiologista, endocrinologista, ginecologista, nefrologista e neurologista. O grupo se reunia semanalmente para uma revisão minuciosa dos prontuários, coletando dados como idade ao diagnóstico, idade ao término do tratamento, tipo de neoplasia, estadio clínico (quando disponível), cirurgia (quando realizada), quimioterapia (drogas e doses utilizadas), radioterapia (região irradiada, dose e fracionamento), recaídas, complicações, tempo de remissão da doença e tempo fora de tratamento oncológico.

Após as informações necessárias e o consentimento por escrito do paciente ou do responsável legal, aplicou-se um questionário para avaliar: escolaridade e dificuldades

escolares, capacidade laborativa (se aplicável) e problemas de efetivação no emprego relacionados com a doença ou com seqüelas do tratamento; atividade sexual (se aplicável); métodos anticoncepcionais; se pacientes do sexo feminino com descendentes, o tipo de parto realizado; interrogatório quanto a hábitos e vícios (álcool, tabaco e drogas), presença de câncer na família, aspectos do psiquismo e sociais. Na seqüência: arguição de queixas sobre múltiplos órgãos e aparelhos (cefaléia, epilepsia, síncope, vertigens, queixas auditivas, visuais, olfativas, respiratórias, cardíacas, digestivas, renais, ortopédicas, ginecológicas e urológicas).

Após o questionário, realizávamos o exame físico: peso, altura, pressão arterial, pulso, aparência nutricional, presença de cicatrizes, deformidades, atrofia, retrações, pesquisa de linfonodos, palpação e inspeção da tireóide, ausculta cardíaca e pulmonar, inspeção e palpação abdominal, inspeção de genitália e avaliação do volume testicular.

3.2.1 Avaliação especializada

3.2.1.1 Avaliação cardiológica

Foram selecionados para avaliação cardiológica, pacientes que receberam quimioterapia com antracíclicos, radioterapia de tórax ou que apresentavam sintomas cardiorespiratórios independentes de fatores de risco. Esses pacientes foram submetidos a exames não invasivos: eletrocardiograma, ecocardiograma com Doppler e/ou fração de ejeção.

RESERVAÇÃO DE DIREITOS

2014

3.2.1.2 Avaliação endocrinológica

Preencheram critérios para avaliação endocrinológica pacientes que receberam radioterapia de crânio, de região cervical ou de gônadas, quimioterapia com ciclofosfamida e cirurgia envolvendo testículos ou ovários. Para esses pacientes foram solicitadas dosagens hormonais: hormônio de crescimento (GH), hormônio luteinizante (LH), hormônio folículo-estimulante (FSH), hormônio tireotrófico (TSH), hormônio tireotrópico (TRH), prolactina, tiroxina livre (T4 livre), cortisol, tireoglobulina, anticorpos anti-tireóide, lípides, idade óssea e ultrassonografia da tireóide.

Para os pacientes do sexo masculino, além dos exames acima, foram solicitadas dosagens de testosterona total e livre, e espermograma para os maiores de 18 anos, que aceitassem realizar tal exame.

Para as pacientes do sexo feminino, solicitávamos também ultrassonografia pélvica.

3.2.1.3 Avaliação nefrológica

Foram elegíveis para avaliação nefrológica pacientes com antecedentes de nefrectomia, radioterapia abdominal, quimioterapia com platina ou ifosfamida, ou hipertensão arterial detectada ao exame físico. Para esse grupo de pacientes foram solicitados os seguintes exames: urina tipo I, “clearance” de creatinina, gasometria venosa, glicosúria, fosfatúria, calciúria, magnesiúria, microalbuminúria e ultra-som abdominal.

3.2.1.4 Avaliação neurológica

Para avaliação neurológica foram selecionados pacientes com antecedentes de radioterapia de crânio ou neuro-eixo e/ou quimioterapia intratecal, pacientes com sintomas de cefaléia, convulsão ou dificuldade de aprendizado no interrogatório sobre diferentes aparelhos. Esses pacientes foram submetidos a exame neurológico e tomografia computadorizada de crânio.

3.2.1.5 Avaliação ginecológica

Receberam avaliação ginecológica pacientes tratadas com ciclofosfamida, radioterapia pélvica, ooforectomia ou história de amenorréia. Essas pacientes foram submetidas à ultrassonografia pélvica, dosagens plasmáticas de LH, FSH, prolactina, estrógenos e progesterona.

3.2.2 Graduação das seqüelas

Uma graduação específica para toxicidade e seqüelas tardias foi utilizada (Tabela I), com objetivo de graduar as complicações em diferentes órgãos ou aparelhos. As seqüelas foram classificadas de acordo com a presença ou ausência de sintomas e para as alterações cirúrgicas pela repercussão estética ou funcional. Avaliou-se a gravidade observada (inclusive risco de vida) e a necessidade maior ou menor de seguimento médico. Essa graduação foi proposta por GARRE et al. em 1994, e utilizada no presente estudo. Esta graduação foi dividida em 5 tipos.

3.2.2.1 Grau 0

Foram classificados como grau 0 (segundo a classificação de GARRE et al.1994) os pacientes que ao interrogatório sobre diferentes aparelhos, não apresentavam qualquer sintomatologia. Ao realizarmos o exame físico geral e especializado foram considerados normais(sem alterações). Os exames complementares quer laboratoriais, quer de imagem, solicitados pelos especialistas, apresentavam-se normais.

3.2.2.2 Grau I

Receberam a classificação como grau I os pacientes que ao questionário e exame físico foram considerados normais. Os exames complementares mostraram alterações mínimas com necessidade de acompanhamento periódico: disfunção diastólica ao ecocardiograma (nos pacientes com fatores de risco para toxicidade cardíaca); nódulos tireoideanos à ultrassonografia de tireóide, com dosagem de T4 livre e TSH normais (nos pacientes submetidos à complementação diagnóstica endocrinológica); redução no “clearance” de creatinina sem microalbuminúria (nos pacientes submetidos à quimioterapia com platina ou radioterapia abdominal). Receberam a mesma classificação os pacientes com cicatrizes mínimas em região abdominal ou pélvica, (sem obrigatoriedade de correção estética ou comprometimento funcional).

3.2.2.3 Grau II

Foram classificados como grau II os pacientes com fatores de risco cardíaco que assintomáticos, porém com queda da fração de ejeção menor que 10% ao ecocardiograma com Doppler.

Os pacientes submetidos à investigação complementar endocrinológica, apresentando alterações laboratoriais compatíveis com hipotireoidismo ou hipertireoidismo, com necessidade de acompanhamento regular e tratamento específico, receberam a graduação II.

A mesma graduação foi aplicada aos pacientes submetidos à avaliação neurológica que apresentaram à tomografia computadorizada, sinais de leucoencefalopatia.

A graduação II foi aplicada às pacientes avaliadas pelo ginecologista com disfunção ovariana (aumento de FSH, com as demais dosagens hormonais normais).

Os pacientes com fatores de risco para toxicidade renal, com diagnóstico de hipertensão arterial secundária, hipercalcúria ou queda do “clearance” de creatinina acompanhados de microalbuminúria receberam a classificação de grau II para seqüelas tardias, necessitando de tratamento e seguimento adequado.

Foram incluídas na graduação II, as seqüelas cirúrgicas com indicação de correção pela cirurgia reparadora.

3.2.2.4 Grau III

As seqüelas tardias classificadas como grau III foram observadas em pacientes sintomáticos, com interferência nas suas atividades e que necessitaram de tratamento e seguimento prolongado, porém sem risco de vida. Os pacientes do sexo masculino com oligospermia ou azoospermia, os pacientes com panhipopituitarismo ou com tireoidectomia total e necessidade de reposição hormonal definitiva, receberam essa graduação.

As pacientes avaliadas pelo ginecologista e que apresentaram amenorréia, foram classificadas como grau III.

Já os pacientes com fatores de risco para toxicidade tardia neurológica que apresentaram uma das seguintes alterações: epilepsia, retardo mental, hipoacusia secundária à quimioterapia com platina, hidrocefalia ou acidente vascular cerebral, receberam a graduação III.

A mesma graduação foi aplicada aos pacientes submetidos à avaliação renal, que apresentaram alterações eletrolíticas compatíveis com a síndrome de Fanconi.

As seqüelas cirúrgicas incluídas nessa graduação foram: a amputação de membros, orquiectomia, ooforectomia e as enucleações de olhos.

3.2.2.5 Grau IV

Graduação IV foi reservada para pacientes sintomáticos com alterações tardias

graves e risco de vida, como por exemplo pacientes com miocardiopatia grave por antracíclicos ou por radioterapia torácica; hiperpotassemia secundária à insuficiência renal após quimioterapia por platina ou derivados.

Tabela I Graduação das seqüelas tardias

DEFINIÇÃO	GRAU
Sem seqüela	0
Seqüelas mínimas em pacientes assintomáticos, detectadas em investigação diagnóstica ou protocolos de pesquisa	I
Sintomas moderados, que interferem com atividade do paciente. Quando necessário, o tratamento leva à completa recuperação	II
Sintomas graves, requerem tratamentos complexos e por tempo prolongado. Alterações estéticas, amputação de membros, enucleação, disfunção sexual ou déficit intelectual	III
Seqüelas que envolvem risco de vida	IV

Fonte: GARRÊ et al. (1994)

3.2.2 Classificação das neoplasias malignas

As neoplasias malignas foram classificadas de acordo com a proposta pela IARC (KRAMAROVA e STILLER 1996).

I- Leucemia	a) Leucemia linfóide
	b) Leucemia aguda não linfóide
	c) Leucemia mielóide crônica
	d) Outras leucemias específicas
	e) Leucemias inespecíficas
II- Linfomas e Neoplasias Malignas Reticuloendoteliais	f) Linfoma de Hodgkin
	g) Linfoma Não Hodgkin
	h) Linfoma de Burkitt
	i) Miscelânea de neoplasias linforeticulares
	j) Linfomas inespecíficos
III- Neoplasias malignas do SNC, miscelâneas intracranianas e intraespinhais	k) Ependimoma
	l) Astrocitoma
	m) Tumor neuroectodérmico primitivo
	n) Outros gliomas
	o) Outras neoplasias específicas intracranianas e intraespinhais
	p) Neoplasias inespecíficas intracranianas e intraespinhais
IV- Tumores do Sistema Nervoso Simpático	q) Neuroblastoma e ganglioneuroblastoma
	r) Outros tumores do Sistema Nervoso Central
V- Retinoblastoma	
VI- Tumores renais	a) Tumor de Wilms, tumor rabdóide e sarcoma de células claras
	b) Carcinoma renal
	c) Tumores renais malignos inespecíficos
VII- Tumores hepáticos	d) Hepatoblastoma
	e) Carcinoma hepático
	f) Tumores hepáticos malignos inespecíficos

VIII- Tumores ósseos malignos	g) Osteossarcoma
	g) Condrossarcoma
	h) Sarcoma de Ewing
	i) Outros tumores ósseos malignos específicos
	j) Tumores ósseos malignos inespecíficos
IX- Sarcomas de partes moles	k) Rabdomiossarcoma e sarcoma embrionário
	l) Fibrossarcoma, neurofibrossarcoma e outras neoplasias fibromatosas
	m) Sarcoma de Kaposi
	n) Outros sarcomas de partes moles
	o) Sarcomas de partes moles inespecíficos
X- Neoplasias malignas de células germinativas, trofoblásticas e gonadais	p) Tumores de células germinativas intracranianas e intraespinhais
	q) Tumores de células germinativas não gonadais inespecíficos
	r) Tumores de células germinativas gonadais
	s) Carcinomas gonadais
	t) Outros tumores malignos gonadais inespecíficos
XI- Carcinomas e outras neoplasias epiteliais malignas	u) Carcinoma de adrenal
	v) Carcinoma de tireóide
	w) Carcinoma de rinofaringe
	x) Melanoma maligno
	y) Carcinoma de pele
	z) Outros carcinomas inespecíficos
XII- Outras neoplasias malignas inespecíficas	aa) Outros tumores malignos específicos
	bb) Outros tumores malignos inespecíficos

3.2.4 Estadiamento utilizado

Os estadiamentos utilizados foram dependentes da época do diagnóstico e baseados nos estadiamentos clássicos da pediatria oncológica. Anexos (I a XI)

3.2.5 Métodos estatísticos

Todos os dados foram coletados para análise estatística, utilizando-se o “software” SPSS 10.0 para Windows. As frequências observadas foram comparadas pelo teste do X^2 com correção de Yates entre a variável dependente e cada uma das variáveis independentes.

4 RESULTADOS

4.1 Características clínicas dos pacientes

4.1.1 Idade

Com relação a idade ao diagnóstico: Vinte e seis pacientes (8%) tinham menos de 1 ano de idade, cento e quarenta e seis pacientes (45,1%) estavam entre 1 e 5 anos, cento e doze pacientes (34,6%) entre 6 e 10 anos e quarenta pacientes (12,3%) eram maiores de 11 anos e menores de 18 anos, com mediana de 4 anos para a idade ao diagnóstico. (Tabela II).

A mediana da idade ao término do tratamento foi de 6 anos, a menor idade ao término de tratamento foi menos de 1 ano, e 18 anos a maior idade ao final do tratamento.

A mediana da idade encontrada no momento do estudo foi de 18 anos, a idade mínima encontrada foi de 9 anos, e a idade máxima encontrada foi de 37 anos.

4.1.2 Sexo

Pacientes do sexo masculino representaram 57% da amostra (185 pacientes) e 43% do sexo feminino correspondendo a 139 pacientes (Tabela II).

Tabela II Características clínico-epidemiológicas da população estudada

	Variável	Nº pacientes (%)
Idade ao diagnóstico	Menores que 1 ano	26 (8,0)
	1 a 5 anos	146 (45,1)
	6 a 10 anos	112 (34,6)
	Maiores que 11 anos	40 (12,3)
Sexo	Masculino	185 (57,1)
	Feminino	139 (42,9)
Total		324 (100,0)

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan.1999 a julho de 2000.

4.1.3 Escolaridade

Cento e vinte e seis pacientes (39,0%) freqüentavam o primeiro grau, 142 pacientes (44,0%) o segundo grau, 39 pacientes (12,0%) eram universitários, 10 pacientes (3,0%) freqüentavam cursos profissionalizantes e 7 pacientes (2,0%) freqüentavam cursos especiais para cegos ou para deficientes mentais.

A relação entre idade atual e escolaridade pode ser vista na tabela III.

Tabela III Relação entre o número de pacientes, idade atual e escolaridade

Idade	Analfabetos	1º Grau	2º Grau	Superior	Cursos Técnicos	Escolas especiais [#]	Nº Total
Até 10 anos	0	5	0	0	0	0	5
11 a 14 anos	0	52	8	0	0	2	62
15 a 17 anos	2	28	46	1*	3	0	80
≥ 18 anos	0	39	89	38	6	5	177

(#) escolas especiais para cegos, deficientes mentais (*) paciente no 1º ano do curso superior

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan.1999 a julho de 2000.



4.1.4 Capacidade Produtiva

Metade da amostra (162 pacientes) eram dependentes dos pais e nunca trabalharam, porém entre eles cento e treze pacientes (70,0%) eram menores de 18 anos. (Tabela IV)

Tabela IV Relação entre idade atual e capacidade produtiva

Idade	Dependentes dos pais Nº (%)	Dificuldade de emprego Nº (%)	Trabalham normalmente Nº (%)
< 18 anos	113 (70,0)	2 (9,5)	32 (23,0)
≥ 18 anos	49 (30,0)	19 (90,5)	109 (77,0)
Total	162 (100,0)	21 (100,0)	141 (100,0)

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan. 1999 a julho de 2000.

4.1.5 Hábitos /vícios

Duzentos e oitenta e seis pacientes (88,0%) relataram que nunca fumaram,

dezessete pacientes (5,0%) pararam de fumar e vinte pacientes (6,0%) fumam um maço de cigarros por dia e um paciente fuma dois maços por dia. Cento e noventa e três pacientes (60,0%) relataram que nunca beberam bebidas alcoólicas. Cento e trinta e um pacientes (40,0%), ingerem bebidas alcoólicas regularmente. Trezentos e três pacientes (93,5%) relataram que nunca consumiram drogas e vinte e um pacientes (6,5%) são consumidores habituais, sendo oito de maconha, seis de cocaína e sete de duas ou mais drogas (Tabela V).

Tabela V Relação entre a idade atual e o número de pacientes com hábitos e vícios

Idade	Não fumam	Fumam	Não ingerem álcool	Ingerem álcool	Não usam drogas	Usam drogas
≤ 18 anos	169	3	123	49	166	6
> 18 anos	134	18	70	82	137	15
Total	303	21	193	131	303	21

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan. 1999 a julho de 2000.

4.1.6 Estado civil e descendentes

Duzentos e setenta e sete (85,5%) pacientes são solteiros, 46 casados e um separado. Entre as pacientes do sexo feminino casadas (26 casos), correspondendo a 8% da população estudada, nove pacientes (3%) tiveram filhos nascidos de parto normal, doze pacientes tiveram filhos nascidos de parto cesariano, quatro apresentaram aborto espontâneo e em um caso o aborto foi provocado.

4.2 Dados referentes à patologia de base

4.2.1 Frequência das neoplasia estudadas

A leucemia foi a neoplasia maligna mais incidente no estudo com setenta e um pacientes, correspondendo a 21,9% dos casos. Seguem abaixo o número de casos dos demais tipos de câncer de acordo com a frequência na amostra estudada: tumor de Wilms (55 casos- 17%), linfoma não Hodgkin (40 casos- 12%), tumores ósseos (33 casos- 10%), retinoblastoma (26 casos- 8%), linfoma de Hodgkin (25 casos- 8%), sarcomas de partes moles (21 casos- 6,5%), tumores de células germinativas (17 casos- 5,5%) e 36 eram portadores de outros tipos de tumores, e que foram classificados como outros (Tabela VI).

Tabela VI Características dos pacientes segundo as neoplasias analisadas e estadiamento

	Variável	Número e (%) de pacientes
Neoplasias malignas	Leucemia	71 (21,9)
	Tumor de Wilms	55 (17,0)
	Linfoma não Hodgkin	40 (12,3)
	Tumores ósseos	33 (10,2)
	Retinoblastoma	26 (8,0)
	Linfoma de Hogkin	25 (7,7)
	Sarcomas de tecidos moles	21 (6,5)
	Tumores germinativos	17 (5,4)
	Outros tumores	36 (11,0)
Estadiamento	I	47 (14,5)*
	II	26 (8,0)*
	III	48 (15,0)*
	IV	14 (4,0)*
	V	16 (5,0)*
	Leucemias	71 (21,9)
	Não disponível	80 (24,7)
Total		324 (100,0)

(*) Porcentagem em relação à população total

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan. 1999 a julho de 2000.



4.2.2 Estadiamento

Para os portadores de tumores sólidos, seguimos o estadiamento utilizado em oncologia pediátrica para as diferentes neoplasias malignas encontradas na infância (anexo I a XI).

O estadio V foi utilizado para os tumores de Wilms bilaterais e para os retinoblastomas intraoculares.

Em oitenta pacientes não foi possível precisar o estadio inicial da neoplasia, já que o estadiamento não estava disponível no prontuário.

Setenta e um pacientes eram portadores de leucemia, razão pela qual não foram utilizados critérios de estadiamento. Vide tabela VII.

Tabela VII Estadiamento neoplásico da população estudada

Estadiamento	Número de pacientes	(%)
Estadio I	47	(31,1)
Estadio II	26	(17,2)
Estadio III	48	(31,8)
Estadio IV	14	(9,3)
Estadio V	16	(10,6)
Total	173	(100,0)

Obs. porcentagem em relação aos pacientes que dispunham de estadiamento no prontuário.

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan. 1999 a julho de 2000.



4.2.3 Tratamento administrado

4.2.3.1 Cirúrgico

Encontramos duzentos e dezoito pacientes (67,3%) submetidos à cirurgia, com algum tipo de seqüela cirúrgica (Tabela VIII). As cicatrizes foram as seqüelas cirúrgicas mais encontradas, a seguir as amputações de membros inferiores e por último as enucleações.

4.2.3.2 Radioterápico

Foram submetidos à radioterapia externa cento e cinquenta e um pacientes correspondendo a 47% da população estudada (tabela VIII). Com relação ao local irradiado 73 pacientes (23%) receberam radioterapia em crânio e neuroeixo; 39 pacientes (12%) receberam radioterapia em abdômen e pélvis; 13 pacientes (4%) em tronco e membro; 11 pacientes (3%) exclusivamente em membro; 10 pacientes (3%) radioterapia exclusiva em tórax e 5 pacientes (1,5%) receberam radioterapia em região cervical. As doses recebidas variaram de 500 a 6500 cGy, sendo que um paciente recebeu menos que 1000 cGy, cento e trinta e dois pacientes (87%) receberam entre 1000 a 5000 cGy e nove pacientes mais de 5000 cGy. Em nove pacientes a dose foi desconhecida.

4.2.3.3 Quimioterápico

Na população estudada, trezentos e nove pacientes (95%) receberam algum tipo de esquema quimioterápico.

Os antracíclicos foram utilizados em cento e cinquenta e oito pacientes (49%); em dez pacientes (3%) houve associação da platina com antracíclicos.

Cinquenta e quatro pacientes (32%) receberam platina e/ou seus derivados.

Os demais oitenta e sete pacientes receberam outros agentes quimioterápicos.
(Tabela VIII).

Tabela VIII Características dos pacientes segundo o tratamento recebido

Variável		Nº de pacientes (%)
Tratamento cirúrgico	Sim	218 (67,3)
	Não	106 (32,7)
Presença de prótese	Sim	54 (16,6)
	Não	270 (83,3)
Tratamento radioterápico	Sim	151 (46,6)
	Não	173 (53,4)
Tratamento quimioterápico	Sim	309 (95,3)
	Não	15 (4,7)
Agente quimioterápico	Antracíclicos	158 (51,1)
	Platina ou derivados	54 (17,5)
	Antracíclicos e Platina	10 (3,2)
	Outros quimioterápicos	87 (28,1)
	Não receberam quimioterapia	15 (4,7)
Total		324 (100,0)

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan. 1999 a julho de 2000.

4.2.3.4 Relação entre a época e tipo de tratamento administrado

Foram analisados pacientes que foram tratados de câncer infantil durante o período compreendido entre 1966 e 1991, portanto com estratégias terapêuticas diferentes e associação de modalidades de tratamento que divergiram de acordo com a época em que foram tratados.

Vinte e quatro pacientes (7,4% da população total) foram tratados entre 1966 e 1979: um paciente (4,2%) foi tratado com cirurgia e quimioterapia, um paciente (4,2%) recebeu radioterapia exclusiva, um paciente (4,2%) foi tratado com cirurgia e radioterapia, dois pacientes (8,4%) receberam quimioterapia exclusiva, quatro pacientes (16,5%) foram tratados com quimioterapia e radioterapia e quinze pacientes (62,5%) foram tratados com cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

Duzentos e oitenta pacientes (86,4% da população total) foram tratados entre 1980 e 1989: onze pacientes (3,9%) foram tratados exclusivamente com cirurgia, vinte e nove pacientes (10,35%) tratados com quimioterapia exclusiva, cinquenta e sete pacientes (20,35%) receberam quimioterapia e radioterapia, oitenta e seis pacientes (30,7%) foram tratados com cirurgia, quimioterapia e radioterapia e noventa e sete sobreviventes de um câncer infantil (34,6%) foram tratados com quimioterapia e cirurgia.

Vinte pacientes (6,17%) receberam tratamento entre o início de 1990 e 1991: três pacientes (15%) tratados apenas com quimioterapia, quatro pacientes (20%) receberam quimioterapia em associação com radioterapia, quatro pacientes (20%) tratados com cirurgia, quimioterapia e radioterapia e nove sobreviventes (45%) foram

tratados com cirurgia e quimioterapia. Tabela IX.

Tabela IX Relação entre a época e tipo de tratamento administrado

Período	Cirurgia exclusiva Nº (%)	Quimioterapia Exclusiva Nº (%)	Radioterapia Exclusiva Nº (%)	Tratamento Combinado Nº (%)	Nº total de pacientes
1966- 1979	-	2 (8,3)	1 (4,2)	21 (87,5)	24
1980-1989	11 (3,9)	29 (10,4)	-	240 (85,7)	280
1990-1991	-	3 (15,0)	-	17 (85,0)	20
Total	11 (3,4)	34 (10,5)	1 (0,3)	278 (85,8)	324

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil. jan. 1999 a julho de 2000.

4.3 Seqüelas tardias observadas de acordo com a graduação utilizada:

Setenta e três pacientes (22,5%) não apresentavam nenhuma seqüela tardia. Duzentos e quarenta e três pacientes (75,0%) apresentavam uma ou mais seqüelas tardias, oito pacientes (2,5%) não retornaram com os exames complementares solicitados pelos especialistas.

Subdividindo este grupo observamos que uma seqüela foi observada em 166 pacientes (51,0%), 55 pacientes (17,0%) com duas seqüelas tardias, 17 pacientes (5,0%) com três seqüelas tardias, 3 pacientes (1,0%) com quatro efeitos tardios do tratamento oncológico, 1 paciente (0,3%) com cinco efeitos tardios e 1 paciente (0,3%) onde encontramos seis seqüelas relacionadas com o tratamento instituído. (Tabela X).

Na tabela X, podemos observar a freqüência das seqüelas de acordo com os pacientes portadores de leucemias ou linfomas e a freqüência das seqüelas dos pacientes tratados de tumores sólidos.

Tabela X **Frequência das seqüelas observadas no presente estudo**

Número de seqüelas	Leucemia/Linfoma Nº pacientes (%)	Tumores sólidos Nº pacientes (%)	Grupo total Nº pacientes (%)
Sem seqüelas	53 (40,0)	20 (10,5)	73 (23,0)
Uma seqüela	58 (43,0)	108 (57,0)	166 (51,0)
Duas seqüelas	12 (9,0)	43 (22,5)	55 (17,0)
Três seqüelas	8 (6,0)	9 (5,0)	17 (5,0)
4 ou mais seqüelas	-	5 (2,5)	5 (1,5)
Não retornaram	3 (2,0)	5 (2,5)	8 (2,5)
Número total	134 (100,0)	190 (100,0)	324 (100,0)

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan.1999 a julho de 2000.

Ao analisarmos os dados segundo a graduação de seqüelas proposta por GARRE et al. (1994) observamos:

- 164 pacientes apresentaram efeitos tardios com graduação I, isto é, seqüelas mínimas em pacientes assintomáticos, detectadas em investigação diagnóstica ou em protocolos de pesquisa.
- 73 pacientes com seqüelas grau II, isto é, sintomas moderados, interferem com a atividade do paciente; o tratamento leva à completa recuperação.
- 113 pacientes com seqüelas grau III, pacientes com sintomas severos, que requerem tratamento complexo e por tempo prolongado.
- 1 paciente com seqüela grau IV, pacientes com sintomas severos e seqüelas que envolvem risco de vida.

Obs. Alguns pacientes apresentaram duas ou mais seqüelas.

Por outro lado, se subtrairmos as seqüelas cirúrgicas encontraremos:

- 36 pacientes com seqüelas orgânicas grau I.
- 34 pacientes com seqüelas orgânicas grau II.
- 62 pacientes com seqüelas orgânicas grau III.
- 1 paciente com seqüela grau IV.

4.3.1 Seqüelas cirúrgicas

Com relação às seqüelas cirúrgicas quer estéticas ou funcionais, observamos cento e vinte e oito pacientes (39,5%) com seqüelas mínimas sem repercussão estética ou funcional, não necessitando de cirurgias reparadoras (pequenas cicatrizes abdominais ou pélvicas), classificados como grau I. Foram classificados como grau II para seqüelas cirúrgicas, trinta e nove pacientes (12,0%) que apresentavam cicatrizes com comprometimento estético ou funcional, necessitando de programação para cirurgia reparadora. Nesse grupo foram incluídos os pacientes com retinoblastoma unilateral (22 pacientes), com visão normal no olho não operado classificados como grau II para seqüelas tardias, pela lesão estética em face, e perda parcial da visão.

Foram classificados como grau III para seqüelas cirúrgicas, cinquenta e um pacientes (15,8%). Este grupo compreende pacientes com amputação de membros, enucleação ou esterilidade por cirurgias envolvendo gônadas. Cinco pacientes com retinoblastoma bilateral foram classificados como grau III pela amaurose encontrada, trinta e um pacientes (9,6%) com amputação de um membro inferior, nove pacientes (2,8%) com seqüelas genitais e seis pacientes (1,9%) com amputação de um membro superior receberam a mesma graduação.

Cinquenta e quatro pacientes (16,6%) analisados utilizam prótese. Vinte e sete (8,3%) usam prótese ocular; onze pacientes (3,4%) endoprótese de membro; treze (4,0%) possuem prótese externa de membro inferior; um paciente (0,3%) com prótese de testículo, e dois pacientes (0,6%) com prótese dentária. Os dados acima, podem ser observados na Tabela XI.

Tabela XI Características dos pacientes segundo tipo e grau de seqüela tardia observada

Seqüelas	Grau	Número de pacientes	Porcentagem
Cardiológicas	0 (assintomáticos e exames normais)	99	85,3
	I (assintomáticos e disf. diastólica ao eco)	05	4,3
	II (disfunção sistólica ao eco)	06	5,2
	IV(síncope e bloqueio átrio-ventricular total)	01	0,9
	Não retornaram	05	4,3
	Pac. assintomáticos, exame físico normal, sem fatores de risco para seqüelas tardias .	208	64,2*
Endocrinológicas	0 (assintomáticos e exames normais)	104	71,7
	I (nódulos de tireóide com exames hormonais normais)	07	4,8
	II (hipotireoidismo ou hipertireoidismo)	08	5,5
	III (oligoespermia ou azoospermia ou atrofia testicular ou pan- hipopituitarismo ou tireoidectomia total com reposição hormonal definitiva)	26	20,0
	Pac. assintomáticos, exame físico normal, sem fatores de risco para seqüelas tardias.	179	55,2*
	0 (sem seqüelas)	106	32,7*
Estéticas/Funcionais	I (seqüelas mínimas, sem repercussão estética ou funcional)	128	39,5*
	II (seqüelas maiores, necessidade de reparo estético ou funcional)	39	12,0*
	III(amputação de membros ou enucleação ou comprometimento da função sexual)	51	15,8*
Ginecológicas	0 (assintomáticas e exames normais)	74	86,0
	II (hipogonadismo)	04	4,5
	III(amenorréia)	08	9,1
	Não retornaram	02	2,3
	Pac. assintomáticos, exame físico normal, sem fatores de risco para seqüelas tardias.	236	72,9*
Neurológicas	0 (assintomáticos e exames normais)	69	69,7
	II (assintomáticos e leucoencefalopatia na CT)	03	3,0
	III(epilepsia ou psicopatia ou déficit intelectual ou hipoacusia ou hidrocefalia ou hemiparesia)	27	27,3
	Pac. assintomáticos, exame físico normal, sem fatores de risco para seqüelas tardias.	225	69,5*
Nefrológicas	0 (assintomáticos e exames normais)	42	50,0
	I (assintomáticos , exames com queda da f. renal mínima)	24	28,6
	II (hipercalcúria ou hipertensão arterial ou microalbuminúria e queda da f. renal)	13	15,5
	III (S. de Fanconi)	01	1,2
	Não retornaram com exames	04	4,8
	Pac. assintomáticos, exame físico normal, sem fatores de risco para seqüelas tardias.	240	69,5*
Total		324	100,0

(*) porcentagem em relação à população total

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan.1999 a julho de 2000.

4.3.2 Seqüelas cardiológicas (Tabela XI)

Cento e dezesseis pacientes (35,8%) que receberam quimioterapia com antracíclicos ou que foram irradiados em mediastino, foram submetidos aos exames complementares cardiológicos. Não retornaram cinco pacientes (4,5%) com os exames complementares solicitados. Noventa e nove pacientes tratados de uma neoplasia infantil (85,3%) com risco de toxicidade cardíaca, apresentavam-se assintomáticos e com exames complementares normais (classificados como grau 0). Onze pacientes (9,9%) com alterações ao ecocardiograma com Doppler: cinco pacientes (4,5%) com disfunção diastólica (receberam graduação I); seis pacientes (5,4%) com disfunção sistólica leve (queda menor que 10% na fração de ejeção) ao ecocardiograma (classificados como grau II).

Um paciente (0,9%) com linfoma de Hodgkin, tratado na infância com radioterapia exclusiva (4000 cGy), apresentando episódios de síncope e eletrocardiograma com bloqueio átrio-ventricular total. Esse paciente recebeu marca-passo definitivo, estando assintomático e em acompanhamento periódico (classificado como grau IV).

A população estudada apresentava duzentos e oito pacientes (64,2%) sem fatores de risco para efeitos tardios relacionados com o coração, sem sintomas cardiológicos e exame físico normal (esse grupo não foi submetido aos exames complementares).

4.3.3 Seqüelas endocrinológicas (Tabela XI)

Com relação às seqüelas endocrinológicas encontramos: cento e setenta e nove

pacientes (55,2%) assintomáticos e sem fatores de risco para alterações endócrinas (não submetidos aos exames complementares). Foram estudados pelo endocrinologista cento e quarenta e cinco pacientes (44,8%): observamos cento e quatro pacientes (71,7%) assintomáticos e exames da especialidade normais (classificados como grau 0). Sete pacientes (4,8%) com nódulos tireoideanos e dosagens hormonais normais (que receberam grau I). Oito pacientes (5,5%) com hipotireoidismo ou hipertireoidismo, necessitando de acompanhamento periódico e terapêutica específica (classificados como grau II).

Vinte e seis pacientes (18,0%) desse grupo foram classificados como grau III: seis pacientes (4,1%) apresentavam panhipopituitarismo, um paciente (0,7%) submetido à tireoidectomia total e necessidade de reposição hormonal definitiva, dois pacientes (1,4%) com oligospermia e dois pacientes (1,4%) com azoospermia. Este grupo de pacientes foi classificado como grau III, pela gravidade das seqüelas e necessidade de tratamento e acompanhamento definitivo.

4.3.4 Seqüelas ginecológicas (Tabela XI)

Oitenta e oito pacientes (27,1%) foram submetidas à avaliação complementar ginecológica. Duas pacientes (2,3%) não retornaram com exames complementares da especialidade. Setenta e quatro pacientes (86,0%) apresentaram exames complementares normais (receberam graduação 0). Quatro pacientes (4,6%) apresentaram disfunção ovariana (aumento de FSH), esse grupo recebeu grau II para efeitos tardios.

Oito pacientes (9,3%) apresentavam amenorréia, necessitando de

acompanhamento prolongado, graduados como III.

Observamos duzentos e trinta e seis pacientes (72,9%) assintomáticas e sem fatores de risco, portanto não elegíveis para avaliação ginecológica.

4.3.5 Seqüelas nefrológicas (Tabela XI)

Consideramos elegíveis para investigação complementar nefrológica oitenta e quatro pacientes (25,9%). Quatro pacientes (4,8%) não retornaram com exames complementares da especialidade. As complicações renais receberam a seguinte distribuição: quarenta e dois pacientes (52,5%) com fatores de risco para toxicidade tardia renal retornaram com exames complementares normais e foram classificados como grau 0.

Vinte e quatro pacientes (30,0%) assintomáticos, porém com queda no “clearance” de creatinina, sem microalbuminúria, classificados como grau I.

Treze pacientes (16,2%) foram classificados como grau II: dez pacientes apresentavam queda no “clearance” de creatinina e presença de microalbuminúria, dois pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial sistêmica secundária à radioterapia de abdômen e um paciente com diagnóstico de hipercalcúria.

Um paciente (1,2%) foi classificado como grau III. Apresentava síndrome de Fanconi, caracterizada pela alteração na reabsorção tubular proximal de cálcio, fósforo, glicose e aminoácidos, provocando acidose metabólica, raquitismo e déficit de crescimento. A síndrome de Fanconi é considerada secundária à quimioterapia com

FUNDAÇÃO ANTONIO PRUDENTE

ANA MARIA R. A. KUNINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

ifosfamida. A criança era portadora de um tumor de Wilms bilateral, com tipo histológico desfavorável (anaplásico), tratada com radioterapia renal e quimioterapia com ifosfamida em altas doses. O paciente necessita de acompanhamento mensal e reposição maciça de eletrólitos e bicarbonato.

Não foram avaliados pelo nefrologista duzentos e quarenta pacientes (74,1%), sem fatores de risco para lesões renais tardias.

4.3.6 Seqüelas neurológicas (Tabela XI)

Foram avaliados pelo neurologista: noventa e nove pacientes (30,5%). Consideramos que duzentos e vinte e cinco (69,5%) pacientes eram assintomáticos e sem fatores de risco para lesão neurológica/psiquiátrica tardia.

Foram classificados como grau 0: sessenta e nove pacientes (69,7%) assintomáticos, exame neurológico normal e tomografia computadorizada de crânio normal. Receberam graduação II para seqüelas tardias: três pacientes (3,0%) assintomáticos e à tomografia de crânio sinais de leucoencefalopatia. Encontramos vinte e sete pacientes (27,3%) que receberam graduação III, pela gravidade e complexidade das lesões observadas: hemiparesia (um paciente), hipoacusia secundária à quimioterapia com platina ou derivados (quatro pacientes), epilepsia (três pacientes), hidrocefalia (um paciente) e retardo mental (dezoito pacientes).

4.3.7 Associação das seqüelas em relação ao tipo de neoplasia (Tabela XII)

Ao compararmos as seqüelas cirúrgicas com o tipo de neoplasia (tumores sólidos

e leucemia/ linfoma) encontramos: cento e sessenta e cinco pacientes (86,8%) com tumores sólidos e seqüelas cirúrgicas; e cinquenta e três pacientes (39,5%) tratados de leucemia ou linfoma que apresentavam seqüelas cirúrgicas. A diferença encontrada é estatisticamente significativa ($p<0,001$).

Com relação aos pacientes portadores de tumores sólidos (53), avaliados para seqüelas cardíacas, encontramos sete (13,2%) que apresentavam seqüelas cardíacas. Cinco pacientes (8,6%) tratados de leucemia ou linfoma apresentaram toxicidade cardíaca, de um total de 58 pacientes avaliados para seqüelas cardíacas tardias. Não observamos diferença estatisticamente significativa ($p=0,637$) entre os grupos.

Ao compararmos os efeitos tardios endocrinológicos e o tipo de tumor, encontramos: vinte e quatro pacientes (30,4%) com seqüelas e com antecedente de linfoma ou leucemia na infância (para um total de 79 pacientes investigados para seqüelas tardias endocrinológicas). Dezesete pacientes (25,8%), com seqüelas endocrinológicas e passado de tumor sólido (de um total de 66 pacientes avaliados). Não há diferença estatística significante entre a presença de seqüelas endocrinológicas e o tipo de tumor ($p=0,667$).

Em relação aos efeitos tardios ginecológicos não há diferença estatisticamente significativa ($p=0,381$) entre os grupos de tumores e seqüelas tardias: três pacientes (8,6%) tratadas de leucemia ou linfoma apresentavam alterações ginecológicas (foram avaliadas para seqüelas tardias ginecológicas 35 pacientes tratadas de leucemia ou linfoma) versus nove pacientes (17,6%) com passado de tumor sólido e seqüela ginecológica tardia (de um total de 51 pacientes avaliadas).

Quando comparamos as seqüelas renais tardias e tumores sólidos: trinta e sete pacientes (50,7%) tratados de um tumor sólido na infância, apresentavam seqüelas tardias renais (para total de pacientes avaliados de 73). Encontramos um paciente (14,3%) tratado de leucemia apresentando seqüela renal tardia (para um total de sete pacientes com antecedente de leucemia ou linfoma na infância avaliados para seqüelas renais). Não há diferença estatisticamente significativa ($p=0,148$) entre o tipo de neoplasia e a presença de lesão renal tardia.

Não há diferença estatisticamente significativa entre o tipo de tumor e seqüelas neurológicas tardias: dezoito pacientes (29,0%) tratados de tumores sólidos apresentaram seqüelas neurológicas tardias (de um total de 62 pacientes) e doze pacientes (32,4%) tratados de leucemia/linfoma apresentaram seqüelas tardias neurológicas, de um total de 37 pacientes avaliados para seqüelas tardias neurológicas com antecedente de leucemia ou linfoma ($p=0,896$).

Tabela XII Seqüelas tardias observadas / tipo de neoplasia

Seqüelas	Leucemia e Linfomas Nº (%)		Tumores sólidos Nº (%)		Leucemia / Linfoma Nº	Tumores sólidos Nº	Nº total	p
Cirúrgicas	53	(39,5)	165	(86,8)	134	190	324	0,001
Cardiológicas	7	(13,2)	5	(8,6)	53	58	111	0,637
Endócrinológicas	24	(30,4)	17	(25,8)	79	66	145	0,667
Ginecológicas	3	(8,6)	9	(17,6)	35	51	86	0,381
Nefrológicas	1	(14,3)	37	(50,7)	7	73	80	0,148
Neurológicas	18	(29,0)	12	(32,4)	62	37	99	0,896

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan. 1999 a julho de 2000.

4.3.8 Comparação das neoplasias e seqüelas tardias encontradas em adolescentes e adultos jovens tratados de câncer na infância, de acordo com quatro estudos da literatura em relação ao estudo atual

Foram analisados os efeitos tardios em adolescentes e em adultos jovens, sobreviventes de câncer na infância, tratados no Depto de Pediatria do Hospital do Câncer. Comparamos com quatro estudos publicados recentemente na literatura, observando as diferenças em relação ao número de pacientes, mediana da idade por ocasião do estudo, intervalo mediano fora de tratamento oncológico, freqüência das seqüelas, graduação de seqüelas utilizada e freqüência das neoplasias nas populações estudadas. Essa comparação permite avaliar se as populações estudadas nos diferentes estudos permitem uma análise detalhada entre si ou referem-se à populações diferentes que não permitem uma análise pormenorizada. Tais dados podem ser observados na tabela XIII.

Tabela XIII Sequelas em adolescentes e adultos jovens tratados de câncer na infância de acordo com cinco estudos

Categoria	GARRÉ et al. 1994	STEVENS et al. 1998	OEFFINGER et al. 2000	LACKNER et al. 2000	Estudo atual
Número de pacientes	288	290	96	223	324
Idade mediana	15	23	23	NR	18
Intervalo mediano (anos)	8	14	15	5	12
Sequelas (%)	69 #	58 #	69 #	75#	64
2 sequelas (%)	49 *	32 *	36 *	NR	17
≥ 3 sequelas (%)	25	NR	30	NR	22
Graduação de sequelas	Específica	Não utilizada	CTCv2**	Não utilizada	GARRÉ et al.1994
Neoplasia (%)					
LLA	20 #	36 *	29 #	22#	23
Linfoma Hodgkin	15 *	15 *	15 *	8	8
Linfoma Não Hodgkin	9 #	NR	12 #	8#	12
Sarcomas	11 #	NR	24 #	12#	17
Tumor de Wilms	13 #	11 *	9 #	5*	17
Neuroblastoma	10 *	NR	3 #	10*	2,0
Tumores de SNC	6 #	11 #	1 *	25*	9
Miscelânea	16*	27*	7*	9*	36

Obs. # = $p > 0.05$ (não significativo)

*** = $p < 0.05$ (significativo)**

**** anexo XII**

Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer, São Paulo, Brasil, jan.1999 a julho de 2000.

5 DISCUSSÃO

Com o crescente sucesso do tratamento oncológico, houve um aumento da população de sobreviventes do câncer infantil.

Os efeitos do tratamento oncológico são relativamente bem conhecidos e estudados na última década desde a criação do “Late Effects Study Group”, grupo este formado por oncologistas pediátricos e por diferentes especialistas com o objetivo de estudar as relações entre o tratamento do câncer infantil e as seqüelas encontradas. Estuda-se hoje em dia, os efeitos relacionados à radioterapia, assim como com as cirurgias realizadas e suas complicações: cicatrizes, amputações, perda da visão, entre outras; como também as seqüelas secundárias ao uso de quimioterápicos, tais como a cardiotoxicidade decorrente do uso de antracíclicos, associada ou não à radioterapia do tórax; a esterilidade secundária à radioterapia e à quimioterapia e a segunda neoplasia relacionada com a radio e quimioterapia.

É preciso diferenciar as pequenas seqüelas, como as cicatrizes abdominais ou nódulos de tireóide com dosagens hormonais normais, das alterações que necessitam tratamento específico e as seqüelas mais graves que envolvem risco de vida.

Com o objetivo de comparar efeitos tardios tão diferentes, utilizamos um sistema de graduação para avaliar a gravidade, bem como possibilitar a comparação com outros estudos disponíveis na literatura. O sistema de graduação escolhido foi proposto por GARRÉ et al. em 1994, em estudo realizado em Genova (Itália).

OEFFINGER et al. em 2000, em Dallas (EUA) utilizaram a graduação “Common Toxicity Criteria” (CTCv2), proposta pelo NCI (anexo XII), incluindo critérios

específicos e detalhados para cada órgão ou sistema afetado. Alguns destes sistemas não foram analisados no presente estudo (complicações infecciosas, músculo-esqueléticas, hepáticas). Devemos ressaltar que essa graduação (CTCv2) não foi criada para avaliar os efeitos tardios do tratamento oncológico.

LACKNER et al. (2000), na Áustria, classificaram as seqüelas em relevantes para pacientes sintomáticos, presença de déficits e necessidade de intervenção médica permanente (reposição hormonal, terapêutica anticonvulsivante, déficits sensoriais, entre outras) e não relevantes para pacientes assintomáticos ou com leve prejuízo funcional (disfunção cardíaca ao ecocardiograma com Doppler, alopecia, redução de GH sem necessidade de reposição hormonal).

No estudo realizado por STEVENS et al. em 1998, no Reino Unido, os autores não utilizaram um sistema de graduação específico para análise e comparação dos efeitos tardios observados, diferentemente dos outros estudos analisados.

Optamos pela graduação de GARRÉ et al. (1994) pela facilidade de adaptação aos diferentes órgãos ou sistemas analisados.

Reconhecemos a limitação dos sistemas de graduação relatados, já que não há um consenso universal para a utilização de um sistema único. Os sistemas de graduação existentes foram desenhados para a análise retrospectiva dos efeitos tardios ou foram desenhados para análise dos efeitos agudos do tratamento oncológico. Deveríamos desenvolver um sistema prospectivo de graduação para análise dos efeitos tardios do tratamento oncológico.

5.1 Idade

No presente estudo avaliamos pacientes menores de 18 anos de idade ao diagnóstico; essa mesma idade foi utilizada por OEFFINGER et al. (2000). No estudo de GARRÉ et al. (1994) e de STEVENS et al. (1998) foram avaliados pacientes com menos de 16 anos ao diagnóstico. No estudo de LACKNER et al. (2000) foram admitidos pacientes com ampla faixa etária: de 4 a 27 anos ao diagnóstico da neoplasia. À exceção do estudo de LACKNER et al. (2000), as demais publicações apresentam idade ao diagnóstico aproximados. O Departamento de Pediatria do Hospital do Câncer de acordo com a Sociedade Brasileira de Pediatria, que considera criança e adolescente até 18 anos de responsabilidade do pediatra. A idade ao diagnóstico e conseqüentemente idade de início do tratamento oncológico, tem importância em relação às seqüelas cognitivas, infertilidade e déficits de crescimento. Nos pacientes tratados em idade onde o desenvolvimento gonadal, intelectual e o crescimento não estão definidos, esperamos encontrar uma incidência maior de esterilidade, déficit cognitivo e de crescimento respectivamente. Já os pacientes que completaram o desenvolvimento gonadal, cognitivo e do crescimento, esperamos uma incidência menor de seqüelas tardias, relacionadas com o tratamento oncológico.

5.2 Tempo após o tratamento oncológico

Outro aspecto relevante relaciona-se ao tempo em que o paciente encontra-se fora do tratamento oncológico. GARRÉ et al. (1994) estudaram pacientes com 2,5 anos (30 meses) fora de tratamento oncológico, com uma mediana de 8 anos entre o final do

tratamento e a avaliação. OEFFINGER et al. (2000) avaliaram pacientes com pelo menos 2 anos de intervalo do final da terapêutica neoplásica (mediana de 15 anos). STEVENS et al. (1998) estudaram pacientes com pelo menos 3 anos fora de terapêutica (mediana de 14 anos). Já LACKNER et al. (2000) analisaram pacientes com intervalo de 4 meses fora de tratamento (mediana de 5 anos). No presente estudo, avaliamos pacientes com um intervalo maior: 8 anos, com uma mediana de 12 anos fora de tratamento oncológico. Optamos por iniciar o estudo com pacientes no mínimo há 8 anos fora de tratamento, para adquirir experiência e padronizar os exames necessários para o seguimento dos pacientes tratados de uma neoplasia na infância.

5.3 Tipos de neoplasia maligna no momento da avaliação

A leucemia linfóide aguda foi a neoplasia maligna mais freqüente encontrada no momento do diagnóstico, nos diversos estudos comparados. Em todos os estudos, o linfoma de Hodgkin e o linfoma não Hodgkin vem a seguir. Em relação aos pacientes portadores de leucemia, em nossa amostra encontramos freqüência (23%) aproximada ao estudo de GARRÉ et al. (1994), OEFFINGER et al. (2000), e LACKNER et al. (2000) que foi de 20%, 29%, 22%, respectivamente. No estudo de STEVENS et al. (1998) a freqüência de leucemias encontradas foi significativamente maior (33%).

Acreditamos que em todos esses trabalhos as leucemias aparecem como as mais freqüentes, devido ao fato de serem também as de maior incidência nestes estudos.

Com relação aos pacientes tratados de linfoma não Hodgkin, os estudos comparados apresentam freqüências semelhantes (12%).

Os pacientes avaliados, que foram tratados de linfoma Hodgkin, a frequência observada no presente estudo, se assemelha ao de LACKNER et al. (2000) (8%), a incidência dessa neoplasia nos estudos GARRÉ et al. (1994), OEFFINGER et al. (2000) e Stevens et al. (1998) de (15%) foi significativamente maior.

Quando comparamos os estudos em relação aos tumores sólidos, em nossa população o tumor de Wilms foi a neoplasia sólida mais frequente (17%), seguindo-se do sarcoma osteogênico (10%) e dos sarcomas de tecidos moles (6,5%); por outro lado, encontramos uma menor frequência de tumores de sistema nervoso central, em relação aos outros estudos. Acreditamos que essa diferença se deve ao fato de que o nosso serviço é referência para o tratamento de tumor de Wilms em São Paulo. Explica-se também a maior frequência de tumor de Wilms pela maior taxa de cura desde a década de 80 nos portadores de tumores sólidos.

Em relação às neoplasias malignas de sistema nervoso central consideradas as mais frequentes na infância, a menor frequência no presente estudo provavelmente deve-se à necessidade de tomografia computadorizada de sistema nervoso central para o diagnóstico, exame restrito em nosso meio nas décadas de 70 e 80.

No estudo de OEFFINGER et al. (2000) encontramos distribuição semelhante: o tumor de Wilms também foi a neoplasia maligna sólida mais frequente (9%), a seguir, o sarcoma osteogênico (9%) e os sarcomas de partes moles (6%). Garré encontrou 13% dos pacientes com tumor de Wilms, 10% com neuroblastomas e 8% com sarcomas de partes moles.

LACKNER et al. (2000) e STEVENS et al. (1998) encontraram predomínio dos

tumores de sistema nervoso central (24% e 11% respectivamente), seguindo-se do tumor de Wilms (5% e 11% respectivamente) e sarcomas de partes moles, 5% no estudo de LACKNER et al. (2000).

5.4 Comparação entre os estudos em relação ao tratamento instituído

Os estudos de LACKNER et al. (2000) e de STEVENS et al. (1998) não apresentaram as frequências de associação das modalidades de tratamento oncológico. OEFFINGER et al. (2000) relatam que: 22% realizaram quimioterapia exclusiva, 2% radioterapia exclusiva, 32% quimioterapia e radioterapia, 17% quimioterapia e cirurgia, 5% radioterapia mais cirurgia e 22% quimioterapia, radioterapia e cirurgia.

GARRÉ et al. (1994) relataram que 8% dos pacientes realizaram quimioterapia exclusiva, 29% quimioterapia e radioterapia, 7% cirurgia e quimioterapia, 7% cirurgia e radioterapia, 6% cirurgia exclusiva, 41% cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

No corrente estudo encontramos 10,5% tratados com quimioterapia exclusiva, 0,3% com radioterapia exclusiva, 3,4% com cirurgia exclusiva, 20,0% com quimioterapia e radioterapia, 33% com cirurgia e quimioterapia, 0,3% com cirurgia e radioterapia, 32,5% tratados com cirurgia, radioterapia e quimioterapia.

As neoplasias malignas desses estudos apresentaram distribuição semelhante, as diferenças observadas em relação ao tratamento instituído podem ser atribuídas à época do tratamento neoplásico: OEFFINGER et al. (2000) estudaram pacientes tratados a

partir de 1989, GARRÉ et al. (1994) analisaram pacientes tratados entre 1962 e 1982 e o presente estudo avaliou pacientes tratados entre 1966 e 1991.

5.5 Relação entre a época e tipo de tratamento administrado

No estudo de GARRÉ et al. (1994) há referência de 83 pacientes (28,8%) tratados antes de 1974 com radioterapia de baixa dosagem. Duzentos e quinze pacientes (71,5%) foram tratados após 1974 recebendo radioterapia de alta dosagem. Não há informação quanto a associação de quimioterapia e cirurgia. Nos estudos de LACKNER et al. (2000) e OEFFINGER et al. (2000), os pacientes não foram estratificados quanto à época e o tratamento instituído. STEVENS et al. (1998), mostraram uma redução na indicação de quimioterapia: 95% dos pacientes receberam quimioterapia de 1969-1975, 85% dos pacientes receberam quimioterapia de 1976-1983 e 81% de 1984-1990. No presente estudo, ao contrário, observamos uma maior indicação de quimioterapia no período de 1966 a 1979 quando 91,6% dos pacientes receberam quimioterapia exclusivamente, ou em associação com radioterapia e cirurgia. Entre 1980 e o final de 1989, 96% dos pacientes receberam quimioterapia exclusivamente ou associação com cirurgia e radioterapia. Entre 1990 e o final de 1991, 100% dos pacientes receberam quimioterapia exclusiva ou em associação, pois esses pacientes apresentavam ao diagnóstico, tumores mais avançados, exigindo tratamento quimioterápico. Ao compararmos com dados de literatura, sabemos que os portadores de tumores de estadios iniciais (como por exemplo os tumores de células germinativas de testículo estadio I), são tratados em serviços de cirurgia pediátrica ou cirurgia geral, não

necessitando de quimioterapia e portanto não necessitando de encaminhamento para um serviço oncológico de referência.

5.6 Sequelas tardias observadas e sua relação com a graduação utilizada

Nos estudos de GARRÉ et al.(1994) e OEFFINGER et al.(2000) 31% dos pacientes analisados não apresentavam sequelas; STEVENS et al.(1998) encontraram uma frequência menor de pacientes sem sequelas (10%). Em nossa análise observamos 22% dos pacientes estudados sem efeitos tardios do tratamento neoplásico, aproximando-se do encontrado por LACKNER et al. (2000) (25%). As diferenças observadas podem ser atribuídas às diferenças de intervalo fora de tratamento oncológico entre os estudos analisados.

GARRÉ et al. (1994) encontraram 69,4% dos pacientes com pelo menos uma seqüela, OEFFINGER et al. (2000) encontraram 33% dos pacientes estudados com uma seqüela, STEVENS et al. (1998) detectaram 58% dos pacientes com um efeito tardio, já LACKNER et al. (2000) relatam que 75% dos pacientes apresentavam um efeito tardio. Em nosso estudo, encontramos 51% dos pacientes com um efeito tardio do tratamento oncológico.

GARRÉ et al. (1994) encontraram 49% dos pacientes com dois ou mais efeitos tardios da terapêutica anti-neoplásica, OEFFINGER et al. (2000) 36%, STEVENS et al. (1998) 32% e em nossa análise observamos 32,8%.

Nos estudos analisados, comparando as frequências de pacientes com três ou

mais seqüelas tardias, os resultados encontrados são semelhantes.

As seqüelas grau I (pacientes sem sintomas, alterações detectadas em protocolos de pesquisa ou em investigação diagnóstica) mais observadas são as seqüelas cirúrgicas estéticas, seguidas das renais.

O mesmo foi observado em relação aos efeitos tardios graduados como II (pacientes com sintomas moderados, tratamento leva à recuperação), as seqüelas que receberam graduação II mais observadas foram as alterações cirúrgicas estéticas e a seguir as renais.

Em relação às seqüelas tardias grau III (sintomas graves que requerem tratamento complexo e por tempo prolongado) as seqüelas cirúrgicas estéticas foram as mais freqüentes, seguidas das endocrinológicas.

Apenas um paciente com cardiopatia apresentou seqüela grau IV, envolvendo risco de vida.

No estudo de GARRE et al. (1994), as seqüelas que receberam a graduação I foram as mais freqüentes (37,5%), seguindo-se das seqüelas que receberam graduação III (21,2%). As seqüelas grau IV foram as menos freqüentes (4,2%).

Em nossa análise, os efeitos tardios mais observados foram os de grau I (50,6 %), seguindo-se dos efeitos graduados como III (34,8%) e apenas um paciente (0,3%) com grau IV.

5.7 Seqüelas cirúrgicas

GARRE et al. (1994) encontraram 40% da população estuda com cicatrizes ou

quelóides. OEFFINGER et al. (2000) e STEVENS et al. (1998) relataram uma frequência menor (2%). LACKNER et al. (2000) encontraram 5,8% dos pacientes com cicatrizes ou lesões de pele consideradas menores sem necessidade de cirurgia reparadora. Em nossa análise encontramos uma frequência semelhante à de GARRÉ et al. (1994) (39,5%).

OEFFINGER et al. (2000) e STEVENS et al. (1998) encontraram 2% e 3% dos pacientes, respectivamente, com cicatrizes maiores e necessidade de cirurgia reparadora. A frequência da população estudada em nossa análise foi maior (12%), podendo sugerir uma maior incidência de neoplasias malignas avançadas e conseqüentemente necessidade de ressecções maiores no estudo atual.

No estudo de GARRÉ et al. (1994) há relato de 9,6% dos pacientes com cicatrizes graves que necessitam de cirurgia reparadora ou amputações. OEFFINGER et al. (2000) relatam que 14% dos pacientes apresentavam o mesmo tipo de seqüela estética/funcional. STEVENS et al. (1998) e LACKNER et al. (2000) encontraram resultados aproximados (4,0% e 5,0% respectivamente). O presente estudo encontrou 15,8% dos pacientes com cicatrizes graves ou amputações.

Em nossa análise, encontramos uma frequência maior de cicatrizes com menor repercussão estética quando comparamos com os demais estudos. A nossa incidência de defeitos estéticos/ funcionais de maior repercussão, é semelhante aos encontrados por OEFFINGER et al. (2000). A incidência desse tipo de seqüelas é três vezes maior que nos estudos de GARRÉ et al. (1994), STEVENS et al. (1998) e LACKNER et al. (2000), possivelmente pela maior frequência de tumores sólidos (como tumor de Wilms e

sarcomas) na população estudada.

5.8 Seqüelas cardiológicas

GARRÉ et al. (1994) encontraram 7,6% dos pacientes tratados com antracíclicos, e/ou radioterapia torácica, assintomáticos e com alterações ecocardiográficas. OEFFINGER et al. (2000) encontraram 16,6%. Em nossa análise encontramos 9,5% dos pacientes analisados, assintomáticos e com disfunção ao ecocardiograma.

Cardiopatia congestiva sintomática, acompanhada de alterações significativas ao ecocardiograma foram observadas em 2,4% dos pacientes avaliados por GARRÉ et al. (1994), 1% dos pacientes estudados por OEFFINGER et al. (2000), 3% dos pacientes no estudo de STEVENS et al. (1998) e em 3,5% dos pacientes observados por LACKNER et al. (2000). Em nossa análise, não encontramos pacientes com cardiopatia congestiva, porém encontramos um paciente (0,9%) com bloqueio átrio-ventricular de III grau, secundário à radioterapia mediastinal.

As complicações tardias do coração encontradas no presente estudo, estão de acordo com a literatura. Estão relacionadas com a quimioterapia com antracíclicos e com a radioterapia de mediastino. Doses maiores de antracíclicos (acima de 300mg/m^2), e/ou associação com radioterapia mediastinal foram observadas nas disfunções sistólicas. Por outro lado doses baixas de antracíclicos (abaixo de 300mg/m^2) ou doses baixas de radioterapia mediastinal levaram à disfunção diastólica. O único paciente grau IV, recebeu altas doses de radioterapia mediastinal (4000 cGy) e não recebeu quimioterapia com antracíclicos.

5.9 Seqüelas endocrinológicas

O presente estudo detectou 4,8% dos pacientes com nódulos tireoideanos e dosagens normais enquanto que GARRÉ et al. (1994) relataram uma incidência menor (0,7%).

GARRÉ et al. (1994) encontraram 2% dos pacientes com hipotireoidismo e OEFFINGER et al. (2000), STEVENS et al. (1998) e LACKNER et al. (2000) encontraram uma frequência maior (12,5%, 9,0% e 10,3%, respectivamente). Em nosso estudo encontramos 5,5% dos pacientes com hipotireoidismo necessitando de reposição hormonal.

GARRÉ et al (1994) relataram a presença de dois casos de carcinoma papilífero de tireóide (0,7%).

No presente estudo encontramos 4,1% dos pacientes com pan-hipopituitarismo LACKNER et al. (2000) observaram a mesma alteração em 2,7% dos pacientes analisados. Nos estudos de GARRÉ et al. (1994), OEFFINGER et al. (2000) e STEVENS et al. (1998), não há relato de pan-hipopituitarismo.

Deficiência de hormônio do crescimento foi observado nos estudos comparados: 14% dos pacientes avaliados por GARRÉ et al. (1994), 7% no estudo de STEVENS et al. (1998) e 18% no grupo analisado por LACKNER et al. (2000); em nossa análise, os pacientes não apresentaram alterações consideradas significativas nas dosagens de hormônio de crescimento nos grupos de risco.

A radioterapia é identificada como a principal causa de disfunção hormonal, seja

tireoideana, gonadal, ou hipofisária. As deficiências hormonais podem ocorrer vários anos após o tratamento oncológico, daí ressaltarmos a importância de dosagens hormonais repetidas e por longo período após o tratamento.

5.10 Seqüelas ginecológicas

Com relação ao diagnóstico de esterilidade, GARRÉ et al.(1994) encontraram em 1% das pacientes analisadas, 6,25% no estudo de OEFFINGER et al. (2000) e 14% na análise de STEVENS et al.(1998). No grupo avaliado por LACKNER et al.(2000) não há relato de infertilidade. O presente estudo encontrou 9,1% das pacientes avaliadas com infertilidade. Acreditamos que as diferenças observadas entre os estudos comparados em relação à esterilidade, poderiam ser explicadas pelas diferenças de idade entre as pacientes analisadas.

Disfunção gonadal foi observada nos diferentes estudos: 10,7% dos pacientes analisados por GARRÉ et al. (1994), 7% dos estudados por STEVENS et al. (1998) e 5,4 % observados por LACKNER et al. (2000). Em nossa análise encontramos 4,5% das pacientes com disfunção gonadal.

A infertilidade esta relacionada com a radioterapia na região de gônadas, cirurgia pélvica prévia e idade de tratamento neoplásico pré-puberal.

5.11 Seqüelas nefrológicas

GARRÉ et al. (1994) relataram que 0,9% dos pacientes estudados apresentavam micro-hematúria assintomática, 0,5%, com hipertensão arterial e 0,5%, déficit de função renal. No estudo de OEFFINGER et al. (2000), 3,1% dos pacientes apresentavam déficit de função renal. STEVENS et al. (2000) descreveram que 11% dos pacientes eram nefrectomizados. LACKNER et al. (2000) observaram em 11% dos pacientes alterações não sintomáticas na função renal, 13,5% com perdas urinárias de eletrólitos em pacientes assintomáticos, nefrectomizados, submetidos à quimioterapia com platina ou platina e ifosfamida e/ou radioterapia abdominal. Em nossa população, encontramos uma frequência maior de alterações renais: 28,6% assintomáticos e queda no “clearance” de creatinina, 12% com queda na filtração glomerular e presença de microalbuminúria, 2,4% com hipertensão secundária à radioterapia abdominal, 1,2% com hipercalciúria e um paciente com síndrome de Fanconi.

As alterações renais tardias com queda da função renal com ou sem microalbuminúria (lesão renal maior nos pacientes com microalbuminúria) foram observadas em pacientes tratados com platina e derivados. Já o paciente tratado com altas doses de ifosfamida na infância desenvolveu a síndrome de Fanconi.

A radioterapia abdominal foi associada à hipertensão arterial secundária.

Os dados encontrados estão de acordo com relatos da literatura internacional.

5.12 Seqüelas neurológicas

GARRÉ et al. (1994) encontraram alterações neurológicas em 16% dos pacientes tratados de tumores do sistema nervoso central (10% com compressão medular, 1% com síndrome cerebelar, 2% com alterações cognitivas, 1% com hemiparesia e os demais com afasia, nistagmo e paralisia facial). OEFFINGER et al. (2000) descreveram que 2% dos pacientes estudados tinham alterações auditivas graves, 2% com alterações cognitivas graves e 4% dos pacientes com disfunções neurológicas consideradas leves. STEVENS et al. (1998), em seu estudo, encontraram 2% dos pacientes com diagnóstico de epilepsia e 4% com dificuldade de aprendizado. LACKNER et al. (2000) encontraram 2,3% dos pacientes estudados com retardo mental, 5,8% dos pacientes com paralisia facial periférica, 3,1% com alterações graves como tetraplegia ou hemiparesia, 2,3% com necessidade de prótese auditiva por hipoacusia grave, 2,7% com ataxia, 2,3% com vertigens e 23,3% assintomáticos apresentando alterações à tomografia computadorizada de crânio ou eletroencefalograma e 19,8% assintomáticos com alterações detectadas ao exame neurológico. No presente estudo, encontramos uma incidência menor de seqüelas neurológicas quando comparados com os outros estudos, possivelmente pela menor frequência de tumores de sistema nervoso central. Encontramos 3,3% dos pacientes com alterações à tomografia de crânio em pacientes assintomáticos. Hemiparesia foi observada em 1,1% dos pacientes avaliados. Hipoacusia secundária à quimioterapia com platina em 4,4% dos pacientes avaliados, porém esse número pode estar subestimado já que nem toda população avaliada foi submetida a

audiometria. Epilepsia foi encontrada em 3,3% dos pacientes analisados. Hidrocefalia em 1,1% da população estudada e 20% dos pacientes, com retardo mental. Os efeitos tardios neurológicos foram encontrados em pacientes submetidos à radioterapia de crânio e idade menor que 3 anos (retardo mental de diferentes graus, alguns com indicação e possibilidade de atenuação em escolas especializadas, outros com déficit intelectual grave totalmente dependentes de familiares). Observamos hipoacusia secundária à quimioterapia com platina ou derivados. Todos dados encontrados estão de acordo com os achados em literatura.

5.13 Segundo tumor

GARRÉ et al. (1994) relataram que 3,5% dos pacientes estudados tinham uma segunda neoplasia, com período de latência de 5 a 17 anos após o tratamento do primeiro tumor. OEFFINGER et al. (2000) encontraram 3,0% dos pacientes com uma segunda neoplasia. STEVENS et al. (1998) relataram que 1,4% dos pacientes apresentaram uma segunda neoplasia. No estudo atual não foi diagnosticado caso de segundo tumor entre os pacientes analisados. Na literatura, a incidência de uma segunda neoplasia é observada a partir de 10 ou 20 anos de intervalo do tratamento inicial, sugerindo que o grupo atual necessitaria de um acompanhamento mais prolongado de observação; no entanto, nos estudos comparados, foram detectadas segundas neoplasias em pacientes com até cinco anos do tratamento do tumor inicial.

5.14 Controvérsias e reflexões

Ao contrário da literatura (GREENBERG et al.), que aponta para uma maior incidência de tabagismo, etilismo e uso de drogas após os dezoito anos de idade em relação à população não tratada de câncer (“idade em que deixam de ser acompanhadas de perto pelos pais ou responsáveis”). O presente estudo encontrou uma baixa utilização de tabaco, bebidas alcoólicas e drogas nos pacientes acima dos 18 anos, possivelmente por uma postura mais protetora de pais e responsáveis na população analisada.

Nos pacientes analisados com mais de 18 anos no momento do estudo, apenas 19 (10,7%) de um total de 177, relataram dificuldade de emprego relacionado com o passado de uma neoplasia maligna na infância. A frequência encontrada foi considerada baixa, pois esperávamos encontrar um percentual maior considerando a presença de seqüelas cirúrgicas estéticas (que comprometem o relacionamento social), as seqüelas funcionais de origem cirúrgica e de órgãos internos que comprometem a disposição física geral e podem levar a limitações físicas importantes nesses pacientes.

As seqüelas tardias podem ser quantificadas em diferentes graduações de acordo com as diferentes modalidades de tratamento instituído.

Pacientes com seqüelas mínimas, considerados assintomáticos, necessitam de acompanhamento periódico, pois, seqüelas maiores podem ocorrer após 20 ou mais anos do tratamento oncológico.

As seqüelas consideradas como graves ou que envolvem risco de vida devem ser detectadas, rigorosamente monitoradas e tratadas, oferecendo uma melhor qualidade de vida a esses pacientes.

Órgãos e sistemas devem ser analisados considerando as drogas envolvidas, o campo da radioterapia, o tipo de cirurgia realizada e o tempo de observação decorrido desde o término do tratamento até a avaliação dos efeitos tardios.

A abordagem multidisciplinar tem papel relevante na qualidade de vida dos pacientes pediátricos tratados de câncer.

Nem todos os pacientes convocados compareceram. Alguns avaliados inicialmente não retornaram com exames complementares; fato compreensível, já que fazem parte da população estudada pacientes que residem atualmente a mais de 1000 km de distância do hospital. Poderia esse fato criar um possível viés entre os que compareceram com exames e os que não compareceram ou entre os que responderam à convocação e os que não responderam. A coleta de exames, para 100% dos pacientes, tais como dosagens hormonais, bioquímicas, ultra-som, ecocardiograma, eletrocardiograma e tomografia computadorizada de crânio não foi realizada considerando os custos financeiros elevados. Seria esse fato apontado como outro viés? Seriam maiores os achados entre os pacientes assintomáticos considerados sem risco?

Atualmente o grupo procura aperfeiçoar a avaliação dos pacientes fora de tratamento oncológico para um diagnóstico precoce dos efeitos tardios e oferecer um tratamento adequado a essa população.

A qualidade de vida para os sobreviventes de uma neoplasia infantil é um dos objetivos mais importantes na moderna terapia anticâncer, especialmente nas leucemias, nos linfomas e no tumor de Wilms que apresentaram aumento de sobrevida nos últimos 20 anos. Para um melhor acompanhamento dos adolescentes e adultos jovens

sobreviventes de uma neoplasia maligna infantil, há necessidade de constituir um grupo multidisciplinar, com especialistas de várias áreas e um oncopediatra. A formação de um grupo multidisciplinar, especialmente nos grandes centros de oncologia pediátrica, tem por objetivo detectar precocemente as complicações tardias do tratamento oncológico, proporcionando um tratamento adequado e observação freqüente desses pacientes submetidos à cirurgia, à radioterapia, e/ou à quimioterapia. Identificando e procurando soluções para as dificuldades educacionais, laborativas e sociais decorrentes das terapias realizadas.

O “grupo de transição” com especialistas em medicina interna e um oncopediatra, atualizados e motivados para prestarem assistência aos pacientes tratados de uma neoplasia na infância ou adolescência, preparando essa população para seguimento não mais com um oncopediatra mais com um clínico de adultos.

A criação de um banco de dados é fundamental para que as informações sejam sempre atualizadas a cada retorno do paciente. Este banco deve fornecer informações para auxílio às pesquisas e para o melhor entendimento das neoplasias infantis, sua evolução e suas seqüelas tardias. Nos próximos anos, muitas informações deverão ser colhidas e poderão servir para estabelecer critérios mais precisos sobre a melhor forma de identificar, de tratar e de cuidar das seqüelas encontradas. Este trabalho pretende ser apenas um início. OEFFINGER et al. (1998) enviaram um questionário a 219 instituições perguntando sobre programas específicos acerca de efeitos tardios e receberam resposta de 183 instituições. Em 53% das instituições havia um programa e em 44% algum tipo de assistência aos sobreviventes de uma neoplasia infantil, porém

não de forma multidisciplinar; em apenas 8% dos programas existentes havia um provedor de cuidados primários no grupo de cuidados de saúde. Duas questões podem ser levantadas: por que existem tão poucos programas específicos para estudos de sobreviventes? por que esses programas tem dificuldades para se estabelecerem e para se manterem? OEFFINGER et al.(1998) e MACLEAN et al.(1996) apontaram como possíveis causas o desconhecimento do paciente curado sobre os riscos e a necessidade de acompanhamento, a dificuldade de encontrar os sobreviventes por perda de seguro saúde, pelas longas distâncias nos casos de mudança de domicílio, pela falta de tempo disponível dos pais ou responsáveis para acompanhamento, pela falta de suporte da instituição que tratou o paciente, entre outras.

Os sobreviventes de uma neoplasia na infância ou na adolescência precisam ser avaliados periodicamente, de preferência num centro que lhes é familiar e encorajados a manter um contato periódico. É preciso definir o intervalo das avaliações nos pacientes considerados inicialmente normais. Desenvolver protocolos específicos para um seguimento a longo prazo baseados nos riscos conhecidos da doença e do tratamento. Avaliar os custos financeiros envolvidos. Encorajar programas de educação para pediatras e generalistas baseados na toxicidade tardia do tratamento oncológico, incluindo novas drogas ou novas associações de drogas já bem conhecidas. Informar e aconselhar de maneira clara e objetiva os pacientes de risco e seus familiares das implicações presentes e futuras da terapêutica realizada.

Finalmente, esperamos que num futuro próximo, esses estudos de alguma maneira influenciem esquemas de tratamento que possam minimizar as complicações

✂ graves e moderadas do tratamento oncológico, proporcionando um bem estar físico, psíquico e social tardio ao paciente tratado, sem comprometer as atuais taxas de curas já alcançadas. ✂

6 Conclusão

6.1 Concluimos que duzentos e cinquenta e um pacientes (77,0%) apresentaram seqüelas. Cento e sessenta e quatro pacientes (51,0%) assintomáticos apresentaram seqüelas mínimas. Setenta e três pacientes (22,5%) sintomáticos apresentaram seqüelas moderadas. Cento e treze pacientes (35,0%) sintomáticos apresentaram seqüelas graves. Um paciente (0,3%) sintomático apresentou seqüela com risco de vida. Na população estudada encontramos pacientes com duas ou mais seqüelas tardias do tratamento oncológico.

6.2 Houve correlação entre as seqüelas cirúrgicas observadas e o tipo de neoplasia maligna. Encontramos uma maior freqüência de seqüelas cirúrgicas nos pacientes tratados de tumores sólidos que nos pacientes tratados de leucemias ou linfomas.

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Award HK. **Radiation oncology**. Dodrecht: Kluwer Academic; 1991. p.449-56: Late reacting tissues: radiation-induced heart disease.

Benoist MR, Lemerle J, Jean R, Rufin P, Scheinmann P, Paupe J. Effects on pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. **Thorax** 1982; 37:175-80.

Blatt J, Copeland DR, Bayer WA. Late effects of childhood cancer and its treatment. In: Pizzo PA, Plopack DG, editors. **Principles and practice of pediatric oncology**. 3th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1997. p.1303-29.

Brauner R, Czernichow P, Cramer P, Schaison G, Rappaport R. Leydig-cell function in children after direct testicular irradiation for acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med** 1983; 309:25-8.

Brock P, Yeomans E, Bellman S, Pritchard J. Ototoxicity in children treated with cis-platinum form germ cell and others tumours. **Med Pediatr Oncol** 1987; 15:327.

Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. **J Clin Oncol**. 1994 Sep; 12 (9): 1991-3

Brouwers P, Riccardi R, Fedio P, Poplack DG. Long-term neuropsychologic sequelae of childhood leukemia: correlation with CT brain scan abnormalities. **J Pediatr** 1985; 106:723-28.

Bunin GR, Emanuel BS, Meadows AT, Buckley JD, Woods WG, Hammond GD. Frequency of 13q abnormalities among 203 patients with retinoblastoma. **J Natl Cancer Inst** 1989; 81:370-4.

Burk CD, Restaino I, Kaplan B, Meadows AT. Ifosfamide-induced renal tubular dysfunction and rickets in children with Wilms tumor. **J Pediatr** 1990; 117:331-5.

Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. **Cancer Res** 1971 Nov; 31 (11): 1860-1

Carmel RJ, Kaplan HS. Mantle irradiation in Hodgkin's disease: analysis of technique, tumor eradication and complications. **Cancer** 1976; 37:2813-25.

Carrio I, Estorch M, Berna L, Lopez-Pousa J, Tabernero J, Torres G. Indium-111-antimyosin and iodine-123-MIBG studies in early assessment of doxorubicin cardiotoxicity. **J Nucl Med** 1995; 36:2044-9.

Chapman RM, Sutcliffe SB, Malpas JS. Cytotoxic-induced ovarian failure in women with Hodgkin's disease: I. Hormone function. **JAMA** 1979; 242:1877-81.

Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Campbell RH. Testicular damage after chemotherapy for childhood brain tumours. **J Pediatr** 1988; 112:922-6.

Clayton PE, Shalet SM, Price DA, Jones PH. Ovarian function following chemotherapy for childhood brain tumours. **Med Pediatr Oncol** 1989; 17:92-6.

Constine LS, Donaldson SS, McDougall IR, Cox RS, Link MP, Kaplan HS. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin's disease. **Cancer** 1984; 53:878-83.

Couch RD, Loh KK, Sugino J. Sudden cardiac death following adriamycin therapy. **Cancer** 1981; 48:38-9.

DeLaat CA, Lampkin BC. Long-term survivors of childhood cancer: evaluation and identification of sequelae of treatment. **CA Cancer J Clin** 1992; 42:263-82.

Donaldson SS, Kaplan HS. Complications of treatment of Hodgkin's disease in children. **Cancer Treat Report** 1982; 66:977-89.

Ellsworth RM. The practical management of retinoblastoma. **Trans Am Ophthalmol Soc** 1969; 67:462.

Evans AE, D'Angio GJ, Randolph. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's cancer study group A. **Cancer** 1971 Feb; 27 (2): 374-8.

Farewell VT, D'Angio GJ, Breslow N, Norkool P. Retrospective validation of a new staging system for Wilm's tumor. **Cancer Clin Trials** 1981; 4(2): 167-71.

Garre ML, Gandus S, Cesana B, et al. Health status of long-term survivors after cancer in childhood: results of an Uniinstitutional Study in Italy. **Am J Pediatr Hematol Oncol** 1994; 16:143-5.

Galland RB, Spencer J. The natural history of clinically established radiation enteritis. **Lancet** 1985; 1:1257-8.

Goorin AM, Borow KM, Goldman A, et al. Congestive heart failure due to adriamycin cardiotoxicity: its natural history in children. **Cancer** 1981; 47:2810-6.

Greenberg HS, Kazak AE, Meadows AT. Psychologic functioning in 8 to 16 year old cancer survivors and their parents. **J Pediatr** 1989; 114:488-93.

Guyuron B, Dagys AP, Muino JIR, Ross RB. Effect of irradiation facial growth at 7 - 25 years follow-up. **Ann Plastic Surg** 1983; 11:423-7.

Hakin RM, Goldszer RC, Brenner BM. Hypertension and proteinúria: long-term sequelae of unineph rectomy in human. **Kidney Intern** 1984; 25:930-6.

Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS, et al. Radiotherapy, alkalating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. **J Natl Cancer Inst** 1996; 88:270-8.

Ingram L, Mott MG, Mann JR. Second malignancies in children treated for non-Hodgkin's lymphoma and T-cell leukaemia with UKCCSG regimens. **Br J Cancer** 1987; 55:463-6.

Jereb B. Model for long term follow-up of survivors of childhood cancer. **Med Pediatr Oncol** 2000;34:256-258.

Lawrence WJr, Anderson JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomysarcoma: a report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. Children's Cancer Study Group. Pediatric Oncology Group. **Cancer** 1997 Sep 15; 80(6): 1165-70.

Kaplan MM, Garnick MB, Gelber R, et al. Risk factors for thyroid abnormalities after neck irradiation for childhood cancer. **Am J Med** 1983; 74:272-80.

Koskimies O. Arterial hypertension developing 10 years after radiotherapy for Wilm's tumour. **Br Med J** 1982; 285:996-8.

Kramarová E, Stiller CA. The international classification of childhood cancer. **Int J Cancer** 1996; 68:759-65.

Kushner JR, Hansen, VL and Hammer, SP. Cardiomyopathy after widely separated courses of exacerbated by actinomycin D and mithramycin. **Cancer** 1975; 36: 1577-84.

Lackner H, Benesh M, Schagerl S, Kerbl R, Schwinger W, Urban C. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. **Eur J Pediatr** 2000; 159: 750-8.

Lam LN, Arneil GC. Long-term dwarfing effects of corticosteroid treatment for childhood nephrosis. **Arch Dis Child** 1968; 43:556-61.

Leiper AD, Stanhope R, Kitching P, Chessells JIM. Precocious and Premature puberty associated with treatment of acute lymphoblastic leukaemia. **Arch Dis Child** 1987; 62:1107-12.

Lewis AB, Crouse VL, Evans W, Takahashi M, Siegel SE. Recovery of left ventricular function following discontinuation of anthracycline chemotherapy in children. **Pediatrics** 1981; 68:67-72.

Li FP, Stone R. Survivors of cancer in childhood. **Ann Int Med** 1976; 84:551-3.

Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood. **N Engl J Med** 1991; 324:808-15

Locasciulli A, Vergani GM, Uderzo C, et al. Chronic liver disease in children with leukemia in long-term remission. **Cancer** 1983; 52:1008-87.

Lopes LF, de Camargo B, Dondonis M, Araujo RA de, Morinaka E. Response to high-dose cisplatin and etoposide in advanced germ cell tumors in children: results of the Brazilian Germ Tumor Study. **Med Ped Oncol** 1995a; 25:396-9.

Lopes LF, Breitbarg RC, Abrão FS. Tumores ginecológicos na infância. In: Abrão FS, editor. **Tratado de oncologia genital e mamária**. São Paulo: Roca; 1995b; 203-19.

Lopes LF. Leucemias secundárias à quimioterapia em pacientes pediátricos. **Acta Oncol Bras** 1998/1999;19:255-8.

Lopes LF, de Camargo B, Bianchi A. Os efeitos tardios do tratamento do câncer infantil. **Rev Ass Med Bras** 2000; 46:277-84.

Lopes LF, Dias Neto E, Lorand-Metze I, Latorre MDOD, Simpson AJ. Analysis of Vgamma/Jbeta trans-rearrangements in paediatric patients undergoing chemotherapy. **Br J Haematol** 2001; 113:1001-8.

MacLean W E, Foley GV Ruccine C. Transitions in the care of adolescent and young adult survivors of childhood cancer. **Cancer** 1996; 78:1340-4.

Madrazo A, Schwartz G, Churg J. Radiation nephritis: a review. **J Urol** 1975; 124:822-7.

Makkonen TA, Nordman E. Estimation of long term salivary gland damage induced by radiotherapy. **Acta Oncol** 1987; 26:307-12.

Maunoury C, Pierga JY, Valette H, Tchernia G, Cosset JM, Desgrez A. Myocardial

perfusion damage after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease: a thallium-201 single photon emission tomography study. **Eur J Nucl Med** 1992; 19:871-3.

Meadows AT, Hobbie WL. The medical consequences of cure. **Cancer** 1986; 58:524-8.

Mearns AJ, Hart GC, Cox JA. Dynamic radionuclide imaging with ^{99m}Tc -sulcrafate in the detection of oesophageal ulceration. **Gut** 1989; 30:1256-9.

Mike V, Meadows AT, D'Angio GJ. Incidence of second malignant neoplasms in children: results of an international study. **Lancet** 1982; 2:1326-31.

Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. **J Clin Oncol** 1998; 8:2864-7.

Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR, Foster BM. Grading of late effects in young adult survivors of childhood cancer followed in an ambulatory adult setting. **Cancer** 2000; 7: 1687-95.

Packer RJ, Meadows AT, Rorke LB, Goldwein JL, D'Angio G. Long-term sequelae of cancer treatment on the central nervous system in childhood. **Med Pediatr Oncol** 1987; 15:241-53

Peckham VC, Meadows AT, Bartel N, Marrero O. Educational late effects in long-term survivors of childhood acute lymphocytic leukemia. **Pediatrics** 1988; 81:127-133.

Price RA, Jamieson PA. The central nervous system in childhood leukemia. **Cancer** 1975; 35:306-18.

Pui CH, Ribeiro RC, Hancock ML, et al. Acute myeloid leukemia in children treated with epipodophyllotoxins for acute lymphoblastic leukemia. **N Engl J Med** 1991; 325:1682-7.

Rosen DS, Transition to adult health care for adolescents and young adults with cancer. **Cancer** 1993; 71 Suppl 10:3411-4.

Rosen G, Marcove RC, Huvos AG et al. Primary osteogenic sarcoma: eight year experience with adjuvant chemotherapy. **J Cancer Res Clin Oncol** 1983; 106 (suppl): 55

Ryan BR, Walters TR. Slipped capital femoral-epiphysis following radiotherapy and chemotherapy. **Med Pediatr Oncol** 1979 6:279-83.

Samaan NA, Vieto R, Schultz PN, et al. Hypothalamic pituitary and thyroid dysfunction after radiotherapy to the head and neck. **Int J Radiat Oncol Biol Phys** 1982; 8:1857-67.

Shan K, Lincoff AM, Young JB. Anthracycline-Induced Cardiotoxicity. **Ann Intern Med** 1996; 125:47-58.

Shalet SM, Horner A, Ahmed SR, Mnorris-Jones PH. Leydig cell damage after testicular irradiation for lymphoblastic leukemia. **Med Pediatr Oncol** 1985; 13: 65-8.

Singal PK, Iliskovic N. Doxorubicin-induced cardiomyopathy. **N Engl J Med** 1998; 339:900-5.

Smith RE Jr, Adler AR, Clark P, Brinck-Johnsen T, Tulloh ME, Colton T. Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease. **JAMA** 1981; 245:46-9.

Steinherz L, Steinherz P, Tan C, Murphy L. Cardiac toxicity 4-20 years after completing anthracycline therapy [abstract]. **Proc Am Soc Clin Oncol** 1989; 8:296.

Stevens MCG, Mahler H, Parkes S. The health status of adult survivors of cancer in childhood. **Eur J Cancer** 1998; 34:694-8.

Stewart JR, Fajardo LF. Radiation-induced heart disease. **Prog Cardiovas Dis** 1984; 27:173-94.

Tucker MA, D'Angio GJ, Boice JD Jr, et al. Bone sarcomas linked to radiotherapy and chemotherapy in children. **N Engl J Med** 1987; 317:588-93.

Walterhouse DO, Meadows AT. Late effects of childhood cancer therapy. In: Plowman PN, McElwain R, Meadows A, editors **Complications of cancer management**. London; Butterworth-Heinemann; 1991. p.95-127.

Wolff JA, Boesel C, Ellsworth R, et al. **Extraocular retinoblastoma**; 1978 Children's Cancer Study Group (Protocol CCSG 962)

Anexo I Estadiamento das Neoplasias Malignas

Linfoma de Hodgkin

Estadiamento de Ann Harbor (CARBONE et al. 1971)

ESTADIO I

I Envolvimento de um único linfonodo regional

Ie ou envolvimento de um único órgão ou sítio extra-linfático

ESTADIO II

II Envolvimento de 2 ou mais linfonodos regionais do mesmo lado do diafragma

IIE ou envolvimento localizado de 1 órgão ou sítio extra-linfático e 1 ou mais linfonodos regionais no mesmo lado do diafragma.

ESTADIO III

III Envolvimento de linfonodos regionais em ambos os lados do diafragma

IIIs acompanhado do envolvimento do baço

IIIe ou do envolvimento localizado de 1 órgão ou sítio extra-linfático

IIIse ou ambos

ESTADIO IV

() Envolvimento difuso ou disseminado de 1 ou mais órgãos ou tecidos extra-linfáticos

() Com ou sem envolvimento linfonodal associado.

Atenção

A Ausência de sintomas abaixo relacionados

B Presença dos sintomas abaixo relacionados:

- Febre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ por 3 dias consecutivos
- Sudorese noturna
- Perda de peso inexplicada de 10% ou mais, nos 6 meses anteriores ao diagnóstico.

Anexo II Estadiamento das Neoplasias Malignas**NEUROBLASTOMA****Estadiamento de Evans (EVANS et al. 1971)****ESTADIO I**

Tumor confinado ao órgão ou estrutura de origem

ESTADIO II

() Tumor que se estende por continuidade além do órgão ou estrutura de origem, mas não ultrapassa a linha média

() Envolvimento de linfonodos regionais do mesmo lado do tumor

ESTADIO III

() Tumor que se estende além da linha média

() envolvimento de linfonodos regionais bilaterais

ESTADIO IV

() doença envolvendo osso

() doença envolvendo medula óssea

() doença envolvendo tecidos moles

() linfonodos à distância

ESTADIO IV-S

() Tumor estadio I ou II, com presença de doença em fígado, pele, medula óssea, sem envolvimento de ossos.

Anexo III Estadiamento das Neoplasias Malignas**NEUROBLASTOMA****INTERNATIONAL NEUROBLASTOMA STAGING SYSTEM (INSS) (BROUDER et al. 1993)****ESTADIO 1**

Tumor localizado e limitado à área de origem

- () ressecção completa, com ou sem doença residual microscópica
- () linfonodos ipsilaterais e contralaterais microscópicamente negativos

ESTADIO 2A

Tumor unilateral com ressecção incompleta

- () linfonodos ipsilaterais e contralaterais microscópicamente negativos

ESTADIO 2B

Tumor unilateral com ressecção completa ou incompleta

- () linfonodos regionais ipsilaterais positivos
- () linfonodos contralaterais microscópicamente positivos

ESTADIO 3

- () tumor que ultrapassa linha média com ou sem linfonodos regionais envolvidos
- () tumor unilateral com linfonodos regionais contralaterais envolvidos
- () tumor de linha média com linfonodos bilaterais envolvidos

ESTADIO 4

- () disseminação à distância (linfonodos, osso, medula óssea, fígado ou outros órgãos), com exceção da definição do estadio 4S.

ESTADIO 4 S

- () tumor primário localizado como definido para estadio 1 e 2, com disseminação limitada ao fígado, pele ou medula óssea.

Anexo IV Estadiamento das Neoplasias Malignas**RABDOMIOSSARCOMA****ESTADIAMENTO T/N/M (FAREWELL et al. 1981)****DEFINIÇÕES: TUMOR**

T1 sítio anatômico de origem confirmado

(a) $\leq 5,0$ cm em diâmetro

(b) $\geq 5,0$ cm em diâmetro

T2 extensão e/ou fixação a tecidos adjacentes

(a) $\leq 5,0$ cm em diâmetro

(b) $\geq 5,0$ cm em diâmetro

LINFONODOS REGIONAIS

N0 nodos regionais não envolvidos clinicamente

N1 nodos regionais clinicamente envolvidos por neoplasia

Nx status clínico dos nodos regionais desconhecido

METÁSTASES

M0 sem metástases à distância

M1 metástases presentes

Estadio	Local	T	N	M
1	Órbita, cabeça e pescoço (exceto parameningeo), gênito-urinário (exceto bexiga e próstata)	T1 ou T2 a ou b	N0 ou N1 ou N2	M0
2	Bexiga e próstata, extremidades, parameningeo cranial, outros (incluindo tronco, retroperitônio, etc...)	T1 ou T2 a	N0	M0
3	Bexiga e próstata, extremidades, parameningeo cranial, outros (incluindo tronco, retroperitônio, etc...)	T1 ou T2 a b	N1 N0 ou N1 ou Nx	M0 M0
4	Todos	T1 ou T2 a ou b	N0 ou N1	M1

FUNDAÇÃO ANTÔNIO PRUDENTE

ANA MARIA R. A. KUNTINARI
Coordenadora de Pós-Graduação

Anexo V Estadiamento das Neoplasias Malignas**RETINOBLASTOMA****ESTADIAMENTO REESE-ELLSWORTH (ELLSWORTH 1969)****GRUPO I** (Muito favorável)

- () tumor solitário menor que 4 DP (diâmetros pupilares) junto ou atrás do equador do globo ocular
- () tumores múltiplos, nenhum maior que 4 DP, todos juntos ou atrás do equador

GRUPO II (favorável)

- () tumor solitário com 4 a 10 DP, junto ou atrás do equador
- () tumores múltiplos, com tamanho de 4 a 10 DP, atrás do equador

GRUPO III (duvidoso)

- () qualquer lesão anterior ao equador
- () tumor solitário maior que 10 DP atrás do equador

GRUPO IV (desfavorável)

- () tumores múltiplos, alguns maiores que 10 DP
- () qualquer tumor estendendo-se anteriormente à “ ora-serrata”

GRUPO V (muito desfavorável)

- () tumor maciço envolvendo mais da metade da retina
- () sementes vítreas com qualquer tamanho de tumor

DP – 1,5mm

Anexo VI Estadiamento das Neoplasias Malignas**RETINOBLASTOMA****CLASSIFICAÇÃO Children's Cancer Study Group (CCSG) (WOLFF et al. 1978)****CLASSE I**

- () evidência ao exame anátomo-patológico de células tumorais nos canais emissários esclerais
- () ou células tumorais espalhadas nos tecidos ipsilaterais por ocasião da enucleação

CLASSE II

- () evidência microscópica de tumor na margem de ressecção do nervo óptico

CLASSE III

- () tumor orbitário comprovado por biópsia

CLASSE IV

- () massa tumoral no sistema nervoso central
- () ou células tumorais no líquor

CLASSE V

- () metástases hematogênicas para a medula óssea
- () metástases para osso
- () outros locais
- () disseminação linfática para linfonodos cervicais ou outras regiões

FATORES DE RISCO À ENUCLEAÇÃO

- 1- invasão maciça de coróide/esclera/úvea
- 2- coto do nervo óptico $\leq 5,0$ mm à enucleação
- 3- tumor presente além da lâmina cribosa, com coto de nervo óptico livre na margem de ressecção.

Anexo VII Estadiamento das Neoplasias Malignas**TUMOR DE WILMS (NNWTSG) (FAREWELL et al. 1981)****ESTADIO I**

() tumor limitado ao rim, completamente ressecado, sem envolvimento das veias do sino renal, e sem margem comprometida à ressecção

ESTADIO II

Tumor se estende além do rim, mas completamente ressecado

() extensão regional do tumor (i.e., infiltração ultrapassa a cápsula renal ou invasão extensa do sino renal)

() veias renais além do parênquima renal, incluindo aquelas do sino renal, contendo tumor

() biópsia realizada (exceto aspiração com agulha fina)

() ruptura tumoral antes ou durante a cirurgia, confinada ao flanco, não envolvendo o peritônio

() margem microscópica comprometida

() trombos em vasos (soltos)

ESTADIO III

Tumor residual presente (não hematogênico), confinado ao abdomen

() envolvimento de linfonodos abdominais ou pélvicos (hilo renal, paraaórtico, ou além)

() penetração do tumor no peritônio

() implantes peritoneais

() tumor macroscópico após a cirurgia

() tumor não completamente ressecado

() trombo aderido à íntima do vaso

() ruptura tumoral disseminada no peritônio

ESTADIO IV

() metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso, cérebro...)

() presença de linfonodos metastáticos além da região abdomino-pélvica.

ESTADIO V

() envolvimento renal bilateral ao diagnóstico.

Anexo VIII Estadiamento das Neoplasias Malignas**ESTADIAMENTO DE TUMORES ÓSSEOS****Classificação T/N/M (ROSEN et al. 1983)****T- Tumor primário**

Tx – tumor primário desconhecido

T0- sem evidência de tumor primário

T1- tumor confinado à córtex

T2- tumor que invade além da córtex

N- Linfonodos regionais

Nx- linfonodos regionais desconhecido

N0- sem metástases em linfonodos regionais

N1- metástases em linfonodos regionais

M- Metástases à distância

Mx- metástases à distância desconhecida

M0- sem metástases à distância

M1- metástases à distância

Anexo IX Estadiamento das Neoplasias Malignas

Tumores de células germinativas

Tumores de ovário (LOPES et al. 1995 b)

I Tumor limitado aos ovários

Ia Tumor restrito a um ovário, sem ascite, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa

Ib Tumor limitado aos 2 ovários, sem ascite, cápsula intacta, sem tumor na superfície externa

Ic Tumor no Estádio Ia ou Ib, mas com tumor na superfície ou cápsula rota de um ou ambos ovários, com ascite ou lavado cavitário contendo células malignas

II Acometimento de um ou ambos os ovários com extensão pela pelve

IIa Extensão e/ou meta para útero /eou trompas

IIb Extensão para outros tecidos pélvicos

IIc Tumor Estádio IIa ou IIb com tumor na superfície de um ou ambos os ovários ou com cápsula rota, com ascite ou lavado peritoneal - ambos com células malignas presentes

III Tumor com implantes peritoneais, além da pelve e/ou linfóinguais ou retroperitoneais. Meta superfície hepática. Tumor limitado à pelve verdadeira com extensão ao intestino delgado ou epíplon

IIIa Tumor macroscopicamente limitado à pelve verdadeira com linfonodos negativos, mas com disseminação peritoneal comprovada

IIIb Tumor com confirmação histológica de implante peritoneal e este não excedendo 2 cm de diâmetro

IIIc Implante peritoneal > 2 cm e/ou linfonodos positivos retro ou inguinal

IV Metástases à distância e meta em parênquima hepático

Anexo X Estadiamento das Neoplasias Malignas**Tumores de células germinativas masculinos (LOPES et al. 1995 a)****Estádio I**

Tumor confinado aos testículos, completamente ressecado por orquiectomia inguinal, marcadores retornam ao normal. Sem evidências clínicas ou radiológicas de doença extratesticular

Estádio II

Tumor confinado ao testículo, orquiectomia transescrotal com ou sem extravasamento grosseiro do tumor, doença microscópica em bolsa escrotal ou em cordão espermático alto

Estádio III

Aumento dos marcadores tumorais após declínio inicial, linfonodos retroperitoneais comprometidos

Estádio IV

Metástases à distância

Anexo XI Estadiamento das Neoplasias Malignas**Tumores de células germinativas sítios não gonadais (LOPES et al. 1995 a)****Estádio I**

Ressecção completa em qualquer sítio, marcadores tumorais negativos, coccigectomia para sítios sacrococcígeos

Estádio II

Resíduos microscópicos, linfonodos negativos

Estádio III

Ressecção incompleta, marcadores tumorais negativos ou positivos, linfonodos positivos ou negativos

Estádio IV

Metástases à distância

Anexo XII Critérios de Toxicidade versão 2 (CTCv2) desenvolvido pelo NCI (National Cancer Institute) (OEFFINGER et al. 2000)

Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Função ventricular esquerda	Normal	Assintomático Queda Fração de Ejeção $\geq 10\% < 20\%$	Assintomático Queda Fração de Ejeção $> 20\%$	Insuficiência Cardíaca Congestiva (ICC) responsiva ao tratamento	ICC severa ou refratária
Cardiovascular				Hipertensão Arterial	
Hipotireoidismo	Ausente	Assintomático Elevação de TSH	Sintomático Necessidade de reposição hormonal	Paciente hospitalizado por hipotireoidismo	Coma mixedematoso
Audição				Hipoacusia bilateral	
Físicas				Amputação de membros Deformidade facial Escoliose severa Dor crônica	
Digestiva				Obstrução intestinal recorrente	
Reprodutiva				Infertilidade Falência ovariana	

				Atrofia testicular	
Toxicidade	Grau 0	Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Segunda neoplasia					Sarcoma pós radioterapia, ou qualquer neoplasia secundária
Neurológica				Disfunção cognitiva grave	
Musculo-esqueléticas	Ausente	Assintomáticos Alterações mínimas de face ou esqueleto, sem necessidade de reparação cirúrgica	Sintomáticos Alterações de face ou esqueleto moderadas, sem necessidade de reparação	Alterações sintomáticas, interferem com a atividade diária, e requerem múltiplas cirurgias reparadoras ou plásticas	Lesões incapacitantes
Infecção	Ausente	Transaminases normais	Transaminases persistentemente elevadas (= 1,5 o normal)	Necessidade de tratamento (Interferon ou Ribavirina)	Falência Hepática

ANEXO XIII QUESTIONÁRIO

RG:.....

**PACIENTE FORA DE TERAPIA AVALIAÇÃO
MÉDICA E SÓCIO-ECONÔMICA**

**DEPTO. DE PEDIATRIA HOSPITAL DO CÂNCER
AMBULATÓRIO DE CURADOS**

IDENTIFICAÇÃO

Nome

Endereço

Cidade

Cep

fone

Médico que entrevistou:

Data primeira entrevista:

Data retorno:

Destino final do paciente: (1) retorno anual (2) ambulatório especializado com

1-Número no estudo:

2 - RGH

3-Diagnóstico:

4-Estadiamento

5-Data Nascimento/...../.....

6-Data Inicio trat^o/...../....., idade.....ano/meses

7-Data do final do trat^o/...../..... idade.....ano/meses

8-Data do questionário/...../..... Idade atual.....ano/meses

9-Tempo do final tratamento.....anos/meses

RESUMO DO PRONTUÁRIO

10—Único tratamento

/1/ sim

/2/ não

11-Com recidiva

/1/ sim

/2/ não

12-Quimioterapia

/1/ sim, doses

/2/ não fez QT

/ 13 / ADRIÂMICINA	/14 / IDARUBICINA	/15 / DAUNORUBICINA
/ 16 / L-ASPARAGINASE	/17/ ARACYTIN	/ 18 / VP16 (vepeside)
/ 19 / ENDUXAN	/20/ IFOSFAMIDA	/ 21 / CISPLATINA
/ 23 / ONCOVIN	/25/ CARBOPLATINA	/ 24 / VM26
/ 25 / MOSTARDA	/26/ PROCARBAZIDA	/ 27 / ONCOCLORAMIM
/ 28 / METHOTREXATE	/29/ AC RETINOICO	/ 30 / INTERFERON
/ 31 / BLEOMICINA	/32/ BIO-ACT	/ 33 / MERCAPTINA
/ 34 / LANVIS	/35/	/ 36 /



37-Radioterapia: /1/ sim: dose: /2/ não

38-Campo da radioterapia

ENTREVISTA

39 - Há algum médico que acompanha o paciente em outro hospital/ consultório ?

/1/ sim:

nome, especialidade, endereço e fone

/2/ não

40 - liste os medicamentos que utiliza regularmente:

/ 1 / não utiliza

/ 2 / sim, especificar

41-Tem algum tipo de prótese ?

/ 1 / sim, endoprótese, tu ósseo, / 2 / não

/ 3 / prótese externa, tu ósseo / 4 / auditiva

/ 5 /prótese ocular / 6 /outra,

42-Sente dificuldade física para vir ao hospital ?

/1/ sim

/2/ não

43 - Tem dificuldade financeira para vir ao hospital ?

/1/sim

/2/ não

44 - Como você descreveria seu nível de energia e atividade em comparação com seus amigos da mesma idade:

/ 1 / igual / 2 / melhor / 3 / pior, por que
?.....

/ 4 / não se aplica

45 - Qual o numero de filhos contando com você , em sua família ?

/1/ /2/ /3/ /4/ /5/ /6/ /7/

/8/ /9/ /10/ mais que dez

46 - Qual o seu número de nascimento em relação aos irmãos

QUESTÕES SOCIAIS E ESCOLARES

47-Com quem você mora ?

/1/ pai /2/ mãe /3/ ambos /4/avós /5/ parentes

/6/ amigos /7/ pais adotivos /8/ irmãos

/9/ esposa/marido /10/ outros

48-Qual seu seguro saúde ? /1/ sus /2/ convênio,

qual..... /3/ particular

49-Esta na escola? /1/ sim /2/ nunca frequentou

/3/ não no momento /4/não se aplica

50-Que grau escolar está ? /1/ não está na escola /2/ primário

/3/ colegial /4/ não se aplica /5/ universitário /6/ outros

Indique se você teve ou esta tendo algum destes problemas na escola:

51-dificuldade de passar de ano

/1/ não esta na escola /2/ não /3/ sim /4/ não se aplica

52-repetiu de ano ? /1/ não está na escola /2/ não

/3/sim /4/não se aplica

53-precisa ou precisou de prof. extra ?

/1/ não está na escola /2/ não

/3/ sim /4/ não se aplica

54-precisou ou precisa de classe especial ?

/1/ não esta na escola /2/ sim...../3/ não /4/ lesão cerebral

55- Está freqüentando algum curso profissionalizante ?

/1/ não está na escola

/2/não

/3/ sim, qual?..... /4/ não se aplica

56- Está trabalhando ?

/1/ sim /2/ não, no momento /3/ nunca trabalhou /4/ não se aplica

57- Tipo de trabalho:

/1/ especificar:..... /2/ não, no momento /3/ nunca trabalhou

/4/ lesão cerebral

58-Tempo que está neste trabalho especificado acima:

/1/ tempo:

/2/ não, no momento

/3/ nunca trabalhou

/4/ não se aplica

59-sente ou sentiu dificuldade de encontrar emprego porque foi tratado de câncer?

/1/ nunca procurou emprego

/2/ não

/3/ sim, que tipo de dificuldade:

/4/ não se aplica

/5/ não falou que teve câncer na entrevista

60-qual seu estado marital ?

/1/ solteiro /2/ casado /3/ separado /4/ divorciado /5/ viúvo

61-Se casado, nome do companheiro/a

62-Tem filhos ?

/1/solteiro

/2/ casado sem filho

/3/ sim

Nome	Data nascimento	estado saúde

63-Idade atual do primeiro filho (colocar 9 se solteiro, 99 se casado sem filho, 999 se menor) meses

64-Tempo após término do tratamento e nascimento do primeiro filho(colocar 9 se solteiro, 99 se casado sem filho, 999 se menor)meses

65-Já teve aborto: (1) sim, espontâneo (2) sim provocado,
por que..... (3) nunca engravidou (4) pergunta não procede

66-Cesariana de algum dos filhos: (1) sim, qual gravidez.....
(2) não (3) nunca engravidou (4) pergunta não procede

67-Você já fumou ? /1/ sim /2/ não

68-Você fuma atualmente ?

/1/ sim, menos que 1 maço ao dia

/2/ não

/3/ mais de um, quantos?

69-já consumiu drogas ? /1/ sim /2/ não
qual ?.....

70-consome drogas atualmente ? /1/ sim /2/não
qual ?.....

71-já consumiu bebidas alcoólicas /1/ sim /2/ não
qual ?.....

72-consome bebidas alcoólicas atualmente /1/ sim /2/ não
qual ?.....

HISTÓRIA MÉDICA

Diga sim ou não aos seguintes sinais/sintomas

neuro

73-dor de cabeça	/1/ sim	/2/
não		
74-problemas para ver as coisas	/1/ sim	/2/
não		
75--problemas para ouvir	/1/ sim	/2/
não		
76-zumbidos/palavras mal compreendidas	/1/ sim	/2/
não		
77-problemas para andar	/1/ sim	/2/
não		

cardio

78-falta de ar	/1/ sim	/2/ não
79-edema de extremidades	/1/ sim	/2/ não
80-antecedentes de hipertensão arterial	/1/ sim	/2/ não
81-cansaço excessivo	/1/ sim	/2/ não
82-dor no peito	/1/ sim	/2/ não
83-batimento rápido/alterado do coração	/1/ sim	/2/ não

nefro

84-necessidade de urinar freqüente	/1/ sim	/2/ não
85-dor ou queimação ao urinar	/1/ sim	/2/ não
86-antecedentes de litíase renal	/1/ sim	/2/ não
87-dor nas costas	/1/ sim	/2/ não

gastro

88-diarréias freqüentes /1/ sim /2/ não

atividade sexual

89-Atividade Sexual /1/ sim /2/ não

90-Idade da iniciação sexual (colocar 9 se adulto sem atividade sexual ou 99 se menor de idade),..... anos

91-Número de parceiros (colocar 9 se adulto sem atividade sexual ou 99 se menor de idade),.....

92-Métodos anticoncepcionais /1/ sim /2/ não /3/ não se aplica
quais?.....

93-Idade do início do uso de anticoncepcionais: (colocar 9 se adulto sem atividade sexual ou 99 se menor de idade),.....anos

94-Já fez exame ginecológico preventivo (Papanicolaou)
/1/ sim /2/ não /3/ não se aplica

HISTÓRIA FAMILIAR

95-Câncer na família ? /1/ sim /2/ não /3/ não sabe
grau de parentesco e tipo de câncer,

96-Antecedente de hipertensão na família? /1/sim /2/ não /3/ não sabe
grau de parentesco,

97-Anteced. de enxaqueca na família ? /1/sim /2/ não /3/não sabe
grau de parentesco,

EXAME FÍSICO

98-Peso

99-Estatura

100-PAmm/Hg.

101-Pulso.....bat/min

102-Aparência física:
/1/ - magro /3/ - normal /5/ - obeso

103-face: alguma seqüela ,	/1/ sim	/2/ não		
qual?.....				
104-pescoço, alguma seqüela ,	/1/ sim	/2/não		
qual?.....				
105-torax, alguma seqüela ,	/1/ sim	/2/ não		
qual?.....				
106-costas, alguma seqüela ,	/1/ sim	/2/ não		
qual?.....				
107-extremidades, alguma seqüela,	/1/ sim	/2/ não		
qual?.....				
108-adenomegalias	/1/ sim	/2/não		
descrever cadeia				
109-fígado	/1/não palp	/2/ até 5 cm	/3/ maior 5 cm	/4/prejudicado
110-baço	/1/não palp	/2/ até 5 cm	/3/maior 5 cm	/4/prejudicado
111-abdômen, alguma seqüela	/1/ sim	/2/não		
qual?.....				

Avaliação do médico oncologista (titular ou residente)

Nome Médico Titular

Nome Médico Residente

112-paciente ao ser entrevistado?

/1/mostrou-se colaborativo querendo participar

/2/mostrou-se colaborativo

/3/mostrou-se desinteressado, participando por quase obrigação

/4/não se aplica

113-como o médico sentiu o paciente após a entrevista?

/1/ achou o paciente tranquilo e confortável ao ser entrevistado

/2/ achou o paciente tenso e preocupado

/3/achou o paciente triste

/4/achou o paciente desajustado

/5/não se aplica

104-como o médico saiu no final da entrevista?

- /1/ saiu feliz com a vida que o paciente está levando
- /2/ saiu preocupado com a vida que o paciente está levando
- /3/ saiu triste , por que?

.....

/4/ indiferente, nem triste nem alegre

/5/não se aplica

105-como o médico sentiu o acompanhante durante a entrevista ?

- /1/ paciente sózinho, sem acompanhante
- /2/ familiar....., não deixava o paciente falar
- /3/ familiar..... ,ficou em silencio
- /4/ familiar....., colaborativo quando solicitado
- /5/ familiar não preocupado com as perguntas e com o paciente
- /6/ não se aplica

AVALIAÇÃO ESPECIALIZADA**NEFROLOGIA:**

106-Avaliação (1) Não avaliado (2) Sim

107-Exames Solicitados

- (1) não avaliado (2) avaliado sem exames solicitados
- (3) avaliado e solicitado exames, especificar quais?

108-Conclusão

- (1) não avaliado
- (2) avaliado sem exames solicitados
- (3) exames solicitados com resultados normais
- 4) exames solicitados alterados

109-Encaminhado para especialidade (1) não avaliado (2) avaliado
devolutiva:.....

CARDIOLOGIA

110-Avaliação (1) Não avaliado (2) Sim

111-Exames Solicitados

- (1) não avaliado
- (2) avaliado sem exames solicitados
- (3) avaliado e solicitado exames, especificar quais?

112-Conclusão

- 1) não avaliado
- (2) avaliado sem exames solicitados
- 3) exames solicitados com resultados normais
- 4) exames solicitados alterados

113- Encaminhado para especialidade

- (1) não avaliado
- (2) devolutiva.....

ENDOCRINOLOGIA

114-Avaliação (1) Não avaliado (2) Sim

115-Exames Solicitados

- (1) não avaliado
- (2) avaliado sem exames solicitados
- (3) avaliado e solicitado exames, especificar quais?

116-Conclusão

- 1) não avaliado (2) avaliado sem exames solicitados
 3) exames solicitados com resultados normais
 4) exames solicitados alterados

117-Encaminhado para especialidade (1) não avaliado

(2) devolutiva:.....

(3)

NEUROLOGIA

118-Avaliação (1) Não avaliado (2) Sim

119-Exames Solicitados

- (1) não avaliado (2) avaliado sem exames solicitados
 (3) avaliado e solicitado exames, especificar quais?

120-Conclusão

- 1) não avaliado (2) avaliado sem exames solicitados
 3) exames solicitados com resultados normais
 4) exames solicitados alterados

121-Encaminhado para especialidade (1) não avaliado

(2) avaliado devolutiva:.....

GINECOLOGIA

122-Avaliação (1) Não avaliado (2) Sim

123-Exames Solicitados

- (1) não avaliado (2) avaliado sem exames solicitados
 (3) avaliado e solicitado exames, especificar quais?

FUNDACAO ANTONIO PRUDENTE
 ANA MARIA R. A. RODRIGUES
 Coordenadora de Planejamento

124-Conclusão

1) não avaliado (2) avaliado sem exames solicitados

3) exames solicitados com resultados normais

4) exames solicitados alterados

125-Encaminhado para especialidade (1) não avaliado

(2) avaliado devolutiva:

Radioterapia:

126-Realizou radioterapia /1/ sim: dose:..... /2/ não

127-Idade na ocasião da RXT /1/.....anos/meses /2/ não irradiou

128-Área Irradiada /1/ /2/ não utilizou

129-Energia de Irradiação

/1/ AL /2/ não irradiou /3/ Co60 /4/ Ortovoltagem

/5/ Braquiterapia /6/ outro,.....

130-Tamanho do campo 1ª fase /1/.....x.....cm /2/ não irradiou

131-Tamanho do campo 2ª fase /1/.....x.....cm /2/ não irradiou

132-Total doseGy /2/ não irradiou

133-Dose Diária.....Gy /2/ não irradiou

134-Fracionamento..... /2/ não irradiou

135-Pausas /1/ Sim, Motivo.....

/2/ não irradiou /3/ sem pausa

136-Anestesia para RXT /1/ sim, motivo e intercorrência

/2/ não irradiou /3/ sem anestesia

137-Reações agudas à RXT

/1/ sim, quais (lembra de síndr. de sonolência nas LLA),

/2/ não irradiou /3/ sem reações

ASSISTENTE SOCIAL

138-Avaliação (1) Não avaliado (2) Sim

139-Análise social:

/1/ paciente/familiares sem desajustes sociais

/2/ paciente/familiares desajustados socialmente

motivo.....

140-Proposta do serviço social.....

Retorno:

/0/ Não /1/ Sim

Anexo XIV Termo de Consentimento Pós Informado

PACIENTES FORA DE TRATAMENTO ONCOLÓGICO (PROJETO DE PESQUISA)

A CRIANÇA TRATADA DE CÂNCER TEM GRANDE CHANCE DE CURA, DESDE QUE TENHAMOS UM DIAGNÓSTICO RÁPIDO E PRECISO.

A TERAPÊUTICA COMBINADA: CIRURGIA, QUIMIOTERAPIA E/OU RADIOTERAPIA, TEM CONSEGUIDO RESULTADOS EXPRESSIVOS.

COMO É DE CONHECIMENTO DE QUALQUER PESSOA, O TRATAMENTO É REALIZADO COM CIRURGIAS MUITAS VEZES MUTILANTES, IMPLICANDO EM PERDAS FUNCIONAIS COMO: AMPUTAÇÃO DE MEMBROS; ALTERAÇÕES ESTÉTICAS (CICATRIZES, QUELÓIDES....) OU PERDAS DE ÓRGÃOS INTERNOS COMO POR EX. O BAÇO (RESPONSÁVEL PELO SISTEMA IMUNE).

A QUIMIOTERAPIA, REALIZADA COM DROGAS POTENTES, POSSUI EFEITOS COLATERAIS BEM CONHECIDOS: AGUDAMENTE (LOGO APÓS A QUIMIOTERAPIA) E COMPLICAÇÕES TARDIAS QUE PODEM SE MANIFESTAR ANOS APÓS O TRATAMENTO.

O MESMO SE APLICA AO TRATAMENTO RADIOTERÁPICO, QUE PODE PROVOCAR ALTERAÇÕES DURANTE O TRATAMENTO E ALTERAÇÕES QUE SÓ VÃO SE MANIFESTAR ANOS DEPOIS DE TERMINADA A RADIOTERAPIA.

O OBJETIVO DESTES PROJETO É AVALIAR A PRESENÇA DE SEQUÊLAS TARDIAS DO TRATAMENTO ADMINISTRADO E ANÁLISAR A QUALIDADE DE VIDA, ATITUDE, ESCOLARIDADE, ATIVIDADE PROFISSIONAL, VIDA CONJUGAL, VÍCIOS.....DESSAS PACIENTES.

O PACIENTE SERÁ AVALIADO POR ESPECIALISTAS, NA BUSCA DE SEQUÊLAS DO TRATAMENTO E SEMPRE QUE JULGARMOS NECESSÁRIO, SERÃO REALIZADOS EXAMES COMPLEMENTARES PARA UMA MELHOR AVALIAÇÃO. OS EXAMES, SE INDICADOS, NÃO ENVOLVERÃO QUALQUER RISCO PARA O PACIENTE.

CONFIRMANDO-SE A PRESENÇA DE SEQUÊLAS, SERÁ INDICADO TRATAMENTO E ACOMPANHAMENTO ESPECIALIZADO.

DEVEMOS LEMBRAR, QUE O PACIENTE PODERÁ RECUSAR-SE A PARTICIPAR DESSA AVALIAÇÃO A QUALQUER MOMENTO, SEM QUE ISSO PREJUDIQUE O SEU SEGUIMENTO NO HOSPITAL.

AO PACIENTE NÃO SERÁ OFERECIDA NENHUMA COMPENSAÇÃO FINANCEIRA PELA SUA INCLUSÃO NO ESTUDO.

DE ACORDO,

(ASSINATURA):.....

OU

[Handwritten signature and blue ink stamp]

xxx

(NOME POR EXTENSO):.....

RESPONSÁVEL LEGAL:.....

DATA.../.../.....

INTERNATIONAL NOTE

The GEPETTO Program for Surveillance of Long-Term Survivors of Childhood Cancer: Preliminary Report From a Single Institution in Brazil

Humberto Rigon, MD, Luiz Fernando Lopes, MD, PhD, Maria do Rosario Latorre, PhD, and Beatriz de Camargo, MD, PhD*

Key words: late effects; childhood cancer; surveillance of survivors

The large and rapidly growing population of individuals who have been cured of childhood cancer has created the need for a new discipline: surveillance of the long-term survivors. It ideally should be a multidisciplinary team.

The Department of Pediatrics at Hospital do Cancer, Sao Paulo, Brazil, established such a multidisciplinary team and outpatient clinic in 1999 to follow, monitor, and treat young adult long-term survivors. The team is composed of pediatric oncologists, and a pediatric endocrinologist, cardiologist, nephrologist, neurologist, psychiatrist, dentist, and social worker. It has the evocative acronym GEPETTO (Grupo Especializado em Pediatria dos Efeitos Tardios do Tratamento Oncologico).

The purpose of the current study was to identify the frequency and severity of late effects among the first group of 324 long-term survivors seen by GEPETTO between January 1999 and July 2000. The patients had been treated from 1966 to 1991. Complete remission of a minimum of 8 years from the end of therapy was required. A detailed summary of previous treatment history and a questionnaire regarding educational and employment issues, family/social events including marriage/partnership and offspring was obtained by the social worker. Physical examination was conducted by one of the team members and selected groups of patients underwent specific evaluation for different organ function. One hundred and eighteen patients were evaluated for cardiac function, 145 for endocrine, 88 for gonadal, 99 for neurologic, and 84 for renal function deficits. Toxicity and sequelae were evaluated according to a system described by Garré et al. [1] (Table I). Patients' characteristics and their primary diagnosis and treatment can be seen in Table II.

RESULTS

Using the Garré et al. [1] system: 164 (50%) had grade I, 73 (22.5%) grade II, 113 (35%) grade III, and only one

patient (0.3%) had grade IV. Among 116 who were submitted to cardiac evaluation, 12 had some grade of dysfunction (one grade IV), 41 out of 145 gonadal evaluation, 30 out of 90 neurological, and 38 out of 84 renal function evaluations. Cosmetic/function late effects were the only sequelae significantly different according to tumor type. Among solid tumors 88% had some grade of cosmetic/function toxicity comparing with 40% of leukemia and lymphomas patients ($P = 0.001$). Among patients older than 18 years old, 68 (out of 177) were still dependent on their parents without a job, 47 were married, 21 were heavy smokers, and 21 drug consumers.

DISCUSSION

The current preliminary report documents the success of our multidisciplinary team and underlines the need for regular surveillance of young adult survivors [2]. Our current goals are: (a) to educate patients regarding late

TABLE I. Grading for Delayed Toxicity and Sequelae

Grade	
0	Absent
I	Asymptomatic patients detected by diagnostic procedures planned by the study group
II	Moderate symptoms interfering with patients activity; therapeutic measures led to a complete recovery
III	Severe symptoms that require therapeutic measures and special support
IV	Life threatening sequelae

Hospital do Cancer-Centro de Tratamento e Pesquisa-São Paulo, Brazil

*Correspondence to: Beatriz de Camargo, MD, PhD, Rua Prof. Antonio Prudente 211, São Paulo, SP, 05015-90, Brazil.

E-mail: bdecamar@terra.com.br

Received 15 January 2002; Accepted 2 April 2002

TABLE II. Patients' Tumor and Treatment Characteristics

Characteristics	Variable	No. of patients (%)
Age at diagnosis	< 1 year	26 (8)
	1-5 years	146 (45)
	6-10 years	112 (35)
	> 11 years	40 (12)
Gender	Males	185 (57)
	Females	139 (43)
Malignancy	Leukemia	71 (22)
	Wilms tumor	55 (17)
	Non-Hodgkin lymphoma	40 (12)
	Bone tumor	33 (10)
	Retinoblastoma	26 (8)
	Hodgkin disease	25 (7.7)
	Soft tissue sarcoma	21 (6.5)
	Germ cell tumor	17 (5.5)
	Others	36 (11)
Surgery	No	106 (33)
	Yes	218 (67)
Radiotherapy	No	173 (53)
	Yes	151 (47)
Chemotherapy	No	15 (5)
	Yes	309 (95)

effects and the need for regular follow up evaluations for life; (b) to identify problems and provide care for those with late complications; (c) to identify risk factors, minimize sequelae when possible in the design of future therapies; (d) to assess the behavior and quality of life in young adult survivors. Establishing an adult-oriented clinic such as the one described by Jereb [2,3] is the next step.

Scoring systems in grading late effects ~~are~~ controversial. Several systems have been largely created in single institutions. The sequelae in our patients categorized by the Garré system seem to be similar to those reported by others [1,4,5]. One of our main and encouraging findings was that 36% of all children surviving cancer have no detectable late effects at the time of follow-up, a number very like that (31%) reported by Garré et al [1].

Participation in an appropriate long-term follow-up program will increase awareness and understanding of potential problems that might arise as a result of cancer and its treatment. Our program has taught the multidisciplinary team how to educate survivors about their treatment risk factors and necessary follow-up. Social integration, prevention, and early detection of second cancers, reproduction and genetic risks counseling are now being approached by GEPETTO; which to our knowledge is the first Brazilian program of this kind.

REFERENCES

1. Garré ML, Gandus S, Cesana B, et al. Health status of long term survivors after cancer in childhood—Results of an institutional study in Italy. *Am J Pediatr Hematol* 1994;16:143-152.
2. Jereb B. Model for long term follow-up of survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:256-258.
3. MacLean WE, Foley GV, Ruccione K, et al. Transitions in the care of adolescent and young adult survivors of childhood cancer. *Cancer* 1996;78:1340-1344.
4. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, et al. Grading of late effects in young survivors of childhood followed in an ambulatory adult setting. *Cancer* 2000;88:1687-1695.
5. Lackner H, Benesch M, Schagerl S, et al. Prospective evaluation of late effects after childhood cancer therapy with a follow-up over 9 years. *Eur J Pediatr* 2000;159:750-758.

