

AVANÇOS EM ONCOLOGIA NA ÚLTIMA DÉCADA E PERSPECTIVAS FUTURAS EM TUMORES SÓLIDOS PEDIÁTRICOS

*Advances in oncology on the last decade and future
perspectives in pediatric solid tumors*

BEATRIZ DE CAMARGO¹ ALOIS BIANCHI²

Nos últimos anos o prognóstico das crianças com câncer melhorou sensivelmente. Isto foi devido a tratamentos padronizados por meio de grupos cooperativos. Atualmente são conhecidos fatores prognósticos que permitem orientar o tratamento, reduzindo-os em casos de melhor prognóstico e intensificando-os nos casos de pior prognóstico. O objetivo atual não é somente curar a criança mas curar com o menor efeito colateral.

Unitermos: Tumores sólidos pediátricos - prognóstico
Tumores sólidos pediátricos - tratamento

Keywords: Pediatric solid tumors - prognosis
Pediatric solid tumors - treatment

1 - Titular do Departamento de Pediatria do Hospital
A. C. Camargo

2 - Diretor do Departamento de Pediatria do Hospital
A. C. Camargo.

Endereço para correspondência: Hospital A. C. Camargo
Departamento de Pediatria - R. Professor Antonio Prudente,
211 - CEP 01509-900 - São Paulo-SP

Introdução

Í números são os avanços ocorridos dentro da oncologia pediátrica durante a última década. O prognóstico dos tumores sólidos da infância tem melhorado sensivelmente nos últimos anos.

Isto se deve especialmente ao uso de agentes quimioterápicos, por meio da centralização do tratamento e de protocolos uniformes.

Antes do advento da quimioterapia, a maioria das crianças não podiam ser curadas a não ser um pequeno número de casos, quando o tumor era completamente ressecado e radiosensível. O advento da quimioterapia melhorou sensivelmente o prognóstico dessas crianças e, atualmente, toda criança com câncer é potencialmente curável. (13, 15)

Os métodos de diagnósticos evoluíram muito, como também os métodos de detecção precoce de recaída tumoral. A precisão do estadiamento tem melhorado muito com o progresso dos exames de imagem. Os princípios terapêuticos, cada dia mais, são multidisciplinares e o conjunto de disci-

plinas é essencial para o sucesso terapêutico. Cada arma terapêutica tem seu lugar e a criança nunca deve ser tratada por um único especialista mas sim, com uma equipe multidisciplinar. (71)

Cada dia que passa mais fatores prognósticos associados são conhecidos e, dentro do mesmo tumor, existem fatores que diferenciam sensivelmente seu prognóstico e consequentemente orientam seu tratamento. O reconhecimento de fatores prognósticos relacionados à doença específica tem nos permitido classificar as crianças em: de bom prognóstico e de mau prognóstico. O objetivo para o tratamento de crianças de bom prognóstico é o de reduzir os efeitos tardios mantendo a taxa de cura, enquanto que nos pacientes com mau prognóstico regimes mais intensivos, novas drogas e novas modalidades terapêuticas têm sido investigadas.

Atualmente é possível administrar regimes quimioterápicos intensivos com efeitos colaterais mínimos. (14, 27, 32, 42, 48). Inúmeros protocolos de fase II têm sido realizados com a finalidade de obter experiência e respostas que indiquem o tratamento para os pacientes de pior prognóstico (3, 4, 23, 56).

Com o aumento do número de crianças curadas tem sido dada atenção aos efeitos secundários do tratamento e, atualmente, o objetivo do tratamento não é só curar, mas curar com a menor morbidade possível.

Tumor de Wilms (TW)

Os avanços no tratamento do tumor de Wilms (TW) devem-se especialmente aos trabalhos de grupos cooperativos, como o National Wilms' Tumor Study Group (NWTS) e da SIOP (Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica) na Europa (39, 40, 48).

Mais de 85% das crianças são curadas com o tratamento, porém algumas questões ainda não foram resolvidas. Problemas remanescentes de solução difícil, permanecem a limitações estatísticas (30).

Os problemas terapêuticos remanescentes mais importantes são:

- A quimioterapia é necessária em todos os pacientes com estágio I?
- Pode-se evitar a radioterapia pulmonar nos estádios IV?
- Pode-se evitar a adriamicina, potencialmente cardiotoxic?
- Existe um papel para a nefrectomia parcial nos tumores unilaterais?

Estudos epidemiológicos têm sido realizados com a finalidade de estudar populações de risco. Alguns estudos sugerem que a ocupação paterna pode estar relacionada com o aumento do risco de desenvolvimento do TW. Devido à ra-

ridade do TW, os estudos epidemiológicos são limitados pelo tamanho das séries e todos os estudos sofrem de algum grau de imperfeição da pesquisa epidemiológica (6, 9, 55).

Não existe um marcador tumoral ideal para o TW. A neuroenolase, a eritropoetina e mais recentemente o ácido hialurônico e a atividade estimulante do ácido hialurônico são os mais importantes. A avaliação dessas substâncias são importantes no acompanhamento das crianças (41, 60, 70).

O objetivo do tratamento é agredir somente as crianças com prognóstico desfavorável. Essas são as crianças com tumores avançados e com histologia denominada desfavorável, as quais são definidas por Beckwith (5) como as que apresentam anaplasia focal ou difusa, os sarcomas de células claras e os tumores rabdóides que atualmente não são tratados como TW devido ao seu comportamento diferente e resposta terapêutica também. Partin e cols. estão trabalhando em busca de outro critério para definir as categorias de baixo risco e as de alto risco. Eles utilizam uma técnica de morfometria nuclear utilizada inicialmente para carcinomas de próstata e sugerem que a forma do núcleo apresenta fator prognóstico que permite separar os tumores em baixo e alto risco (27, 57).

A grande controvérsia em relação ao tratamento é a administração de quimioterapia pré-operatória de rotina. O NWTS a utiliza somente em casos individualizados em que o tumor é considerado irressecável, mas a SIOP a utiliza rotineiramente apresentado a justificativa que diminui a morbidade cirúrgica e altera o estadiamento, consequentemente diminuindo a necessidade de tratamento radioterápico. Existem justificações para ambas abordagens, sendo difícil caracterizar qual a melhor conduta. Acreditamos que cada caso deva ser individualizado (16).

Antes de 1970, com um tratamento aleatório, a sobrevida das nossas crianças não ultrapassava a 8%. A partir de 1971, com a formação de uma equipe multidisciplinar, a sobrevida passou a 34% e, a partir de 1979, utilizando um protocolo baseado no NWTS-2, a sobrevida atingiu a 83% (17). Com essa experiência em 1986 foi organizado o Grupo Cooperativo Brasileiro para o Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW), grupo formado por diversos especialistas de diferentes instituições envolvidas no tratamento do TW. O grupo assim constituído teve como objetivo principal obter informações clínicas, cirúrgicas, patológicas, e epidemiológicas do TW no Brasil, e como interesse específico, comparar a eficácia da actinomicina quando administrada em doses fracionadas (15mcg/kg/dose) e quando administrada em dose única (60mcg/kg/dose, visando a simplificação do tratamento; tanto do ponto de vista sócioeconômico como do conforto da criança e de sua família, reduzindo o número de visitas hospitalares (11). Os pacientes

registrados foram sorteados aleatoriamente para receberem um dos dois regimes terapêuticos (Braço A: dose fracionada; Braço B: dose única) da actinomicina, que deveriam ser adequados ao estágio e à histologia de cada um. Em 1989, analisamos os primeiros resultados. Foram registrados 190 casos de oito estados brasileiros, provenientes de 38 hospitais, dos quais 176 eram TW. Isto representou 25% dos casos novos esperados para todo o país durante o mesmo período. A sobrevida livre de doença há dois anos foi semelhante em ambos os braços: Braço A: 83%, Braço B: 87% (18). Atualmente, completamos uma nova análise com um período médio de acompanhamento de 47 meses a qual continua não apresentando diferença na sobrevida global e na sobrevida livre de doença entre os dois braços terapêuticos. A sobrevida há quatro anos foi de 74% versus 73% para as doses fracionadas e dose única respectivamente. Os pacientes que receberam o tratamento do braço B (dose única) fizeram 1.921 visitas hospitalares a menos do que aqueles que receberam o regime do braço A, diminuindo sensivelmente os custos do tratamento, tanto em relação às despesas hospitalares (médico, enfermagem, laboratório, etc) como também os custos familiares (transporte, alimentação fora de casa, perda de dias de trabalho do acompanhante, perdas escolares, etc.).

Entretanto, além dessas vantagens, deve-se salientar o menor sofrimento da criança, que no caso do braço B, recebeu apenas um dia de tratamento quimioterápico em vez de cinco dias, como no caso do braço A. Analisamos também a correlação entre as anormalidades genéticas e achados clínicos. A frequência das anomalias congênitas foi comparável com as demais séries, porém a idade média dessas crianças foi maior que a dos demais. Um achado importante foi a associação da idade ao diagnóstico com o estadiamento da doença. Nenhum paciente com doença localizada foi diagnosticado após os 8 anos de idade, enquanto que 10% daqueles com doença avançada foram diagnosticados entre 8 e 10 anos de idade (25-a).

Atualmente o TW é considerado um dos exemplos de sucesso dentro da oncologia pediátrica. O objetivo, como foi dito acima, é o de reduzir o tratamento em crianças com prognóstico favorável sem alterar as taxas de sobrevida e o de administrar tratamentos mais agressivos somente em pacientes com prognóstico desfavorável (30, 48).

Neuroblastoma

O neuroblastoma continua sendo um grande desafio para o oncologista pediátrico. Apesar de muito estudado, pouco se conseguiu em relação à melhora da sobrevida. Consiste em um grupo heterogêneo com características biológicas

próprias e fatores prognósticos importantes. Inúmeros avanços têm sido descritos em relação a fatores prognósticos e à melhora da quantidade e qualidade de sobrevida, porém, nenhuma melhora em cura tem sido observada.

Nossa experiência tem sido semelhante à relatada na literatura; com diversos esquemas poliquimioterápicos temos melhorado a quantidade e qualidade de vida, porém as taxas de sobrevida continuam pobres. Com a utilização de um protocolo mais agressivo aumentamos o índice de remissão e provavelmente a sobrevida a curto prazo. No nosso meio Odone mostra que com a utilização de um esquema quimioterápico administrado de modo intensivo dentro de uma toxicidade tolerável, a sobrevida aumentou sensivelmente (54).

O estadiamento correto é fundamental para a programação terapêutica. Vários sistemas de estadiamento tem sido propostos para melhor compreensão das apresentações clínicas e do significado do prognóstico. Um dos problemas de comparar resultados têm sido os diferentes critérios para o estadiamento. Atualmente aceita-se o critério internacional de estadiamento (INSS). O objetivo do INSS é estabelecer internacionalmente "grupos de risco" para pacientes com neuroblastoma, para que quando esquemas terapêuticos de diferentes países e grupos cooperativos forem apresentados, possam ser comparados entre si (7).

O mapeamento com I131 MIBG é essencial para detecção de metástases. É o exame mais acurado para detectar metástases (74).

A ressonância magnética não se mostrou ser necessária na avaliação do neuroblastoma abdominal (37).

Atualmente são conhecidas várias características biológicas importantes para o prognóstico. A ploidia da célula tumoral tem se mostrado relacionada com a sobrevida. Crianças com o mesmo estágio avançado com células tumorais hiperdiploide apresentam melhor prognóstico do que crianças com células tumorais diploides. Trinta e oito por cento das crianças apresentam amplificação do oncogen *n-myc*, normalmente presente no cromossomo 2p 23.

O aumento do número de cópias dessa sequência de DNA está relacionado com um pior prognóstico. Resultados ainda preliminares mostram uma forte correlação entre a presença da deleção do cromossomo 1p com a sobrevida (8, 42).

Atualmente o tratamento consiste em protocolos com novos agentes ou novos modos de administração de agentes já conhecidos, transplante de medula óssea autólogo ou alogênico, tratamento com iodo 131 marcado com metaiodobenziguanidina (I131 MIBG) e anticorpos monoclonais, imunoterapia com interleucina, ácido retinóico e interferon. A experiência de Amsterdam com o uso do I131 MIBG no início do tratamento tem apresentado resultados preliminares favoráveis. Vinte crianças (7 estágio III, 13 es-

tádio IV) receberam I131 MIBG como tratamento inicial. Três apresentaram doença estável ou progressão de doença e receberam quimioterapia. Treze dos 17 restantes puderam ser submetidos à cirurgia e em 11 casos a ressecção foi completa. A intenção é de que esses pacientes recebam quimioterapia com volume tumoral menor. A toxicidade observada foi tolerável (19). A experiência do mesmo centro para recaída tumoral é também favorável, especialmente na qualidade de vida. Vinte e um casos receberam I131 MIBG após recaída tumoral e todos melhoraram a sintomatologia. Dez dos vinte estão vivos (4 à 36 meses). Com esse tratamento é possível atingir doença estável com excelente qualidade de vida (73). Têm sido registrados resultados encorajadores com altas doses de quimioterapia e radioterapia, acompanhadas de transplante de medula óssea autólogo ou alogênico. Na experiência do Pediatric Oncology Group (POG), 21 de 54 crianças tratadas desta maneira, em primeira remissão, permanecem livre de doença 32 a 72 meses (28).

Porém todos concordam que ainda é necessário um estudo prospectivo comparando a quimioterapia convencional versus transplante, para que o transplante seja o tratamento standard recomendado para os pacientes com doença avançada.

Atualmente o mundo questiona o valor de detecção precoce através do "screening" com a dosagem do ácido vanil mandélico rotineiramente na população geral. A experiência japonesa mostra que a maioria dos tumores diagnosticados por meio do "screening" aos seis meses de idade eram tumores localizados com características biológicas de bom prognóstico, enquanto que os pacientes diagnosticados clinicamente aos 12 meses não foram identificados no "screening" aos seis meses. Esses autores propõem que o "screening" deva ser repetido aos 12 meses (35). Esta questão ainda não foi resolvida e no momento está sendo analisada com profundidade em diversos centros e ainda não se sabe se essa conduta deva ser adotada universalmente (47).

Sarcoma de Ewing

Antes do uso da quimioterapia para o tratamento do sarcoma de Ewing, a sobrevida não ultrapassava 10%. O objetivo atual é curar preservando a função do membro e minimizar os efeitos colaterais do tratamento. O tratamento quimioterápico intensivo com altas doses dado em conjunto com fatores de crescimento, melhorou muito a sobrevida dessas crianças. O principal fator prognóstico continua sendo a ausência de doença metastática. É extremamente discutido o uso da radioterapia versus a cirurgia para o controle local. (33, 49). Não há estudo randomizado para comparar as duas modalidades. Apesar da proporção de pacientes sub-

metidos à cirurgia ter aumentado muito nos dois últimos estudos do Intergroup Ewing Study Group (IESS) (6% versus 43%), a sobrevida não melhorou (50). Bacci et cols. de Bologna, Itália, reportaram resultados de 144 casos de sarcoma de Ewing com um mínimo de acompanhamento de cinco anos e foi encontrado recaída local em 24% dos casos; 8% desses pacientes foram tratados com cirurgia e cirurgia + radioterapia e 36% tratados somente com radioterapia. Os autores sugerem que a cirurgia tem um papel importante no controle local (2). Com esses resultados e devido aos efeitos colaterais da radioterapia, maior incidência de tumores secundários e de técnicas cirúrgicas e próteses sofisticadas, a maioria dos autores atualmente recomenda o tratamento cirúrgico. O uso da quimioterapia intensiva resulta em uma redução importante do componente de tecidos moles, facilitando a cirurgia. Na nossa experiência, durante o período de 1984 a 1991, 54 crianças portadoras de sarcoma de Ewing foram registradas em um protocolo poliquimioterápico intensivo acompanhado de quimioterapia, com a intenção de evitar a radioterapia. Vinte e quatro crianças não receberam radioterapia e 21 (87,5%) se encontram vivas sem evidência de doença com um acompanhamento médio de 50 meses. Ocorreram dois óbitos com doença à distância e um paciente foi perdido de acompanhamento sem evidência de doença (46).

Novas informações relacionadas à histogênese do sarcoma de Ewing estão sendo identificadas pelo aumento da expressão do gen MIC2. Tanto o sarcoma de Ewing como o tumor neuroectodérmico periférico (PNT) apresentam grandes quantidades de expressão do gen MIC2 (1).

Sarcoma osteogênico

A sobrevida dos pacientes com osteossarcoma tem melhorado sensivelmente mas o fato mais importante é o de que atualmente, em uma grande parte dos casos, não são mais necessárias cirurgias mutilantes. Com o uso de quimioterapia pré-operatória, novas técnicas cirúrgicas e próteses sofisticadas têm permitido conservar o membro na maioria dos casos (34).

Durante a década de 1970 à 1980 vários ensaios clínicos mostraram que o sarcoma osteogênico é sensível à adriamicina, altas doses de metotrexate, cisplatina e ifosfamida. As altas doses de metotrexate têm sido questionada por vários colegas.

Atualmente os esquemas quimioterápicos consistem de uma combinação de drogas sensíveis (adriamicina, cisplatina, ifosfamida, etoposide) (3, 22, 29, 34, 44).

No nosso meio, durante o período de 1982 à 1986, foi possível realizar a cirurgia conservadora em 38,4% dos casos, porém é importante notar que houve um aumento nas cirurgias conservadoras que passaram de 21,4% em 1982 a

55,2% em 1986. O número de recaídas locais e de doença metastática não foi maior no grupo de cirurgias conservadoras. A idade baixa dos pacientes e o tamanho do tumor foram fatores que diminuíram as indicações da cirurgia conservadora (58).

Atualmente, temos alcançado um maior número de cirurgias conservadoras. Durante o período de abril de 1991 à maio de 1992, 26 casos foram tratados no Departamento de Pediatria do Hospital A. C. Camargo e dos 15 pacientes submetidos à cirurgia, doze tiveram cirurgia conservadora com preservação do membro afetado.

Em somente três foi necessária a amputação. Com um período médio de acompanhamento de 9 meses, 13 pacientes estão fora de tratamento e se encontram vivos em remissão completa contínua (22).

Retinoblastoma

Retinoblastoma é um tumor maligno originário da retina embrionária. Pode originar-se de um foco único ou múltiplo de um ou ambos os olhos. É o tumor intra-ocular mais comum da infância.

O ponto fundamental do tratamento é encaminhar o paciente para um centro especializado. No Hospital A. C. Camargo, os Departamentos de Pediatria e Oftalmologia são considerados centros de referência em todo o país e recebemos em média 50 casos por ano. O prognóstico depende fundamentalmente do estágio precoce da doença.

Em nosso meio, particularmente no Hospital A. C. Camargo, na avaliação de 158 casos consecutivos admitidos durante o período de 1975 à 1985, o estágio clínico e o tempo médio de encaminhamento foram as variáveis mais importantes na sobrevida. O risco de doença extra-ocular estava fortemente dependente da idade ao diagnóstico e do atraso no encaminhamento. Quanto mais velho o paciente, maior o risco de doença extra-ocular. Essa associação foi mais acentuada nos casos unilaterais esporádicos. Os pacientes com a história de duração longa tinha mais doença extra-ocular do que os pacientes que procuravam o médico até seis meses do aparecimento dos sintomas (24). O diagnóstico precoce em nosso meio ainda é precário, necessitando campanhas de esclarecimento tanto para leigos como para médicos e paramédicos para que o diagnóstico precoce seja estabelecido e contribua para o aumento da taxa de cura com tratamentos menos agressivos.

Os princípios gerais do tratamento dependem de saber se o envolvimento é unilateral ou bilateral; se existe a preservação da visão; se o tumor está confinado ao globo ou se existe extensão ao nervo óptico; extensão à órbita, sistema nervoso central, ou disseminação hematogênica (20, 69). A

enucleação está indicada quando não há possibilidade de preservar a visão. A crioterapia e a fotocoagulação têm indicações semelhantes. Ambas as técnicas têm sucesso quando o tumor é menor de 3.00mm de diâmetro e 2.00mm de espessura (67, 68). As vantagens desses procedimentos são as de evitar os efeitos colaterais da radiação. A radioterapia está indicada na tentativa de preservar a visão em lesões maiores e múltiplas. O papel da quimioterapia ainda é controverso. Nas lesões intra-oculares a penetração das drogas quimioterápicas é pobre mas tem apresentado respostas nos pacientes com doença extra-ocular (38, 59). As melhores drogas quimioterápicas são: ciclofosfamida, vincristina, adriamicina e ifosfamida (20).

Em estudo retrospectivo do Hospital A. C. Camargo, 44 crianças em uma análise de 161 crianças receberam tratamento conservador em um dos olhos. Entre essas, 41 eram bilateral e três unilateral.

Radioterapia isolada foi empregada em 21 olhos, fotocoagulação em 16 e crioterapia em 11 olhos. Resultados favoráveis foram obtidos em 20 pacientes (45,5%), em 22 desfavoráveis e em dois casos não pudemos avaliar (53). A indicação de tratamento conservador (preservando a visão) depende do tamanho, local, e número de lesões.

O objetivo do tratamento não deve ser só preservar a vida, mas também preservar a visão com menor efeito colateral possível do tratamento. O aconselhamento genético é fundamental para as famílias de risco.

Estudos epidemiológicos foram realizados com casos controles. Investigando a ocupação paterna, encontrou-se associações com pais que trabalham em indústrias de metal nos casos hereditários esporádicos e maquinistas que manipulam soldas nos casos não hereditários (10).

Rabdomiosarcoma

É o sarcoma de partes moles mais comum na infância e corresponde à 10-15% dos tumores sólidos pediátricos. O princípio do tratamento continua sendo a ressecção total do tumor primário sempre que possível, acompanhado de quimioterapia e muitas vezes de radioterapia (43). Tem-se tentado cirurgias mais conservadoras, principalmente nos rabdomiosarcomas geniturinárias, mas sua conduta ainda é controversa (64).

O sistema de estadiamento recomendado e usado anteriormente no "Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group" não utilizava alguns fatores prognósticos atualmente reconhecido como importante.

O Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group IV (IRS-IV) iniciado em 1992, em conjunto com estudos europeus (SIOP) propõe um novo estadiamento, utilizando o sistema

TNM (UICC), baseado em local primário, tamanho do tumor e presença ou ausência de linfonodos metastáticos (63, 65).

Continuam sendo os fatores prognósticos mais importantes o tipo histológico e a extensão da doença. Quando o tipo histológico é sarcoma botrióide, a sobrevida está em torno de 89% e quando tipo histológico é alveolar é menor que 60%. Outro fator muito importante é o tamanho do tumor (> 5cm vs. > 5cm). Porém ainda é o principal fator prognóstico a resposta ao tratamento.

Resposta precoce está correlacionada com melhor sobrevida.

Através da genética molecular e da imunohistoquímica, estudos estão sendo realizados com a finalidade de identificar outros fatores prognósticos (14, 32, 66).

Para evitar os efeitos colaterais das altas doses de radioterapia, discute-se o tratamento com hiperfracionamento, permitindo doses maiores.

O IRS-IV está no momento investigando essa conduta, randomizando os pacientes para receberem radioterapia convencional (180 cGy/dose - total: 5.040 cGy) versus hiperfracionamento (110 cGy/dose x 2 vezes/ dia - total: 5.940 cGy) (45, 63).

O tratamento radioterápico com implantes é recomendado especialmente em crianças com tumores pequenos, localizados em locais críticos de cabeça e pescoço, vagina, próstata ou extremidade.

A introdução de fontes radioativas removíveis ou permanentes no tecido tumoral permite que altas doses, em volumes localizados, sejam dadas, deste modo protegendo os tecidos circunjacentes ao tumor das altas doses (72). Porém mais experiências são necessárias. No Hospital A. C. Camargo, no período de janeiro de 1979 à junho de 1986, 12 crianças receberam esse tratamento e o controle local ocorreu em 11 casos com um tempo mínimo de acompanhamento de 17 meses (36). Temos mais casos tratados dessa maneira com bom resultado funcional, estético e controle local (51).

Tumor de células germinativas

Os tumores de células germinativas formam um grupo heterogêneo e corresponde a 3% das doenças malignas da infância. Com o advento da quimioterapia houve sensível melhora da sobrevida das crianças com tumores de células germinativas. Resultados encorajadores, em estudos de adultos com regimes quimioterápicos, utilizando a cisplatina, bleomicina, e vinblastina, auxiliaram muito os trabalhos em tumores pediátricos. O etoposide tem-se demonstrado eficaz em tumores de células germinativas e, por causa do seu sinergismo com cisplatina, tem sido a melhor combinação

quimioterápica (21). Resultados são difíceis de serem comparados devido à variedade de tipos histológicos e locais primários.

Vários estudos mostram que seis meses é tão eficiente quanto 12 meses de tratamento (31). Experiência do I. Gustave - Roussy na França e Hospital General de Niños em Buenos Aires com a utilização de um protocolo quimioterápico com vincristina, actinomicina, ciclossfosfamida, doxorubicina, cisplatina e bleomicina registrou 63% de sobrevida livre da doença com uma média de acompanhamento de 22 meses. Esse resultado foi muito melhor que o resultado anterior das mesmas instituições, com um regime quimioterápico sem a cisplatina (26). Pinkerton reportou sua experiência com 13 casos de doença avançada com a utilização de um regime quimioterápico com cisplatina, etoposide e vinblastina e 11 pacientes estão livre da doença com uma média de 28 meses (84%) (61). A nefro e ototoxicidade de cisplatina, especialmente em doses altas, preocupa sua administração em crianças. Pinkerson substituiu por carboplatina apresentando resultados semelhantes (62).

Desde 1991 estamos seguindo o Protocolo do Grupo Cooperativo Brasileiro, o qual divide os pacientes em baixo e alto risco, de acordo com a extensão da doença. Os pacientes denominados baixo risco recebem doses convencionais de cisplatina (20mg/m/dia x 5) e etoposide (110mg/m/dia x 5) e os casos considerados alto risco recebem altas doses de cisplatina (30mg/m/dia x 5) e etoposide (120mg/m/dia x 5). No momento em análise preliminar entre nove crianças (alto risco) com doença mensurável, seis atingiram resposta completa após três ciclos de quimioterapia. Todas se encontram livre de doença com uma média de acompanhamento de 17 meses.

Atualmente a criança portadora de tumor de célula germinativa pode receber tratamento quimioterápico com menos drogas e de curta duração.

Tumores hepáticos malignos

A sobrevida da criança portadora de tumor hepático maligno depende de ressecção cirúrgica completa. Porém, apenas um terço dos casos são considerados ressecáveis ao diagnóstico. O advento da quimioterapia pré-operatória proporcionou um maior número de tumores ressecáveis com menor morbidade e mortalidade cirúrgica, devido às cirurgias menos extensas. Vários estudos, com a administração de quimioterapia pré-operatória, utilizando cisplatina e adriamicina, têm demonstrado respostas brilhantes (25). Em 1990 a Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) elaborou um protocolo terapêutico com a finalidade de obter um registro de tumores hepáticos na infância e padronizar

um tratamento, obtendo maiores conhecimentos desse tumor e resultados satisfatórios. O protocolo baseia-se na administração de quimioterapia pré-operatória com doxorubicina e cisplatina em infusão contínua (52). Nossa experiência com esse protocolo é boa em seis pacientes com tumores considerados irressuscitáveis; cinco responderam à qui-

mioterapia prévia e foram submetidos à cirurgia (12).

Com o uso da quimioterapia prévia a sobrevida e morbidade cirúrgica melhorou sensivelmente.

Como vimos, atualmente a cura da criança com câncer é uma realidade, não só nos países do primeiro mundo como em nosso meio. Os avanços são rápidos e incontáveis.

Summary

The prognosis for childhood malignancy has improved substantially over the last years. This has been principally due to standard care through cooperative groups. Prognostic factors has been describe and has enable therapy to be modified within the disease subtypes, minimizing treatment for good risk groups and intensifying it for others. The goal is not only to cure children with cancer but to cure with less side effects.

Referências bibliográficas

1. Ambros IM et al - MIC 2 is a specific marker for Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors: evidence for a common histogenesis of Ewing's sarcoma and peripheral primitive neuroectodermal tumors from MIC 2 expression and specific chromosome aberration. *Cancer*, 67: 1886-93, 1991.
2. Bacci G et al - Long-term results in 144 localized Ewing's sarcoma patients treated with combined therapy. *Cancer*, 63: 1477-86, 1989.
3. Baum ES et al - Phase II study of cisdichlorodiammineplatinun (II) in childhood osteosarcoma: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep*. 63: 1621-7, 1979.
4. Baum ES et al - Phase II trial of cisplatin in refractory childhood cancer: Children's Cancer Study Group Report. *Cancer Treat Rep*. 65: 815-22, 1981.
5. Beckwith JB; Palmer NF - Histopathology and prognosis of Wilms' tumor: results from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer*, 41:1937 - 48, 1978.
6. Breslow N et al - Epidemiology of Wilms tumor. *Med Ped Oncol*. 21: 172-181, 1993.
7. Brodeur Gm et al - International criteria for diagnosis, staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 6: 1874-81, 1988.
8. Brodeur Gm et al - Amplification of nmyc in untreated human neuroblastoma correlates with advanced disease stage. *Science*, 224: 1121-4, 1984.
9. Bunin GR et al - Parental occupation and Wilms' tumor: results of a case-control study. *Cancer Res*. 49: 725-9, 1989.
10. Bunin GR et al - Occupations of parents of children with retinoblastoma: a report from the Children's Cancer Study Group. *Cancer Res* 50: 7129-33, 1990.
11. Camargo B - Formação de um grupo cooperativo brasileiro para o tratamento do Tumor Wilms. *Rev Ass Med Bras*. 33: 118-119, 1987.
12. Camargo B et al - Hepatoblastoma na criança: avaliação de um protocolo terapêutico: resultados preliminares. *Oncol Atual* 2 : 26-28, 1992.
13. Craft WA; Pearson ADJ Three decades of chemotherapy for childhood cancer: from cure "at any cost" to cure "at least cost". *Cancer Surv* 8: 605-29, 1989.
14. Chan HSL et al.- Immunohistochemical detection of p-glycoprotein: prognostic correlation in soft tissues sarcoma of childhood. *J Clin Oncol*. 8: 689-704, 1990.
15. D'Angio GJ Oncology seen through the prism of Wilms'tumor. *Med ped Oncol* 13: 53-8, 1985.
16. D'Angio GJ SIOP and the management of Wilm's tumor. *J Clin Oncol* 1: 595-596, 1983 (Editorial)
17. Camargo B; Andrea MLM; Franco EL Caething up with history: treatment of Wilm's tumor in a developing country. *Med Pediatr Oncol* 15:270-6, 1987.
18. Camargo B; Franco El - Single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilm's tumor. *Cancer*, 67: 2990-6, 1991.
19. De Kraker J; Hoefnagel CA; Voute PA - I 131 MIBG as preoperative treatment in advanced disease neuroblastoma patients: a new strategy? *Proc. ASCO*, 12: 1446, 1993.
20. Donaldson SS; Egbert PR; Lee WH - Retinoblastoma. In: Piizo, PA; Poplack, DS - Principles and practice of pediatric oncology. 2 ed. Philadelphia JB Lippincott, 1992. p. 683-96.
21. Einhorn LH - Treatment of testicular cancer: new and improved model. *J Clin Oncol* 8: 1777-81, 1990.
22. Epelman S - Osteosarcoma protocol results: A. C. Camargo Hospital In: Anais SIOP Regional - São Paulo, 1992.
23. Epelman S; Melaragno R; Bianchi A High dose ifosfamide and mesna in refractory pediatric solid tumors after previous exposure to "conventional" ifosfamide: Phase II Study. *Proc. ASCO*, 12: 1412, 1993.
24. Erwenne CM; Franco EL Age and lateness of referral as determinants of extraocular retinoblastoma. *Ophthalmic Paediatr Genet* 10: 179-84, 1989.
25. Filler RM et al - Preoperative chemotherapy in hepatoblastoma. *Surgery*, 110: 591-6, 1991.
- 25.a-Franco El et al - Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilm's tumor: results of the Brazilian Wilms Tumor Study Group. *Int J Cancer*, 48: 641-6, 1991.
26. Flaumant F et al - Nonseminomatous malignant germ cell tumors in children: multidrug therapy in stages III and IV. *Cancer* 54: 1687 - 9l, 1984.
27. Gearhart JP et al - The use of nuclear morphometry to predict response to therapy in Wilm's tumor. *Cancer*, 69: 806-8, 1992.
28. Graham - Pole J et al - High - dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 9: 152-8, 1991.
29. Gren J et al - The role of methotrexate in osteosarcoma. *J Nat Cancer Inst* 80: 626-55, 1988.
30. Green DM et al - Remaining problems in the treatment of patients with Wilm's tumor. *Pediatr Clin North Am* 38: 475-88, 1991.
31. Hainsworth JD et al - Advanced ovarian cancer: long- term results of treatment with intensive cisplatin based chemotherapy of brief duration. *Ann Intern Med*. 108: 165- 70, 1988.
32. Hayashi E et al - Characterization of an embryonal rhabdomyosarcoma cell line showing amplification and overexpression of the N-myc oncogene. *Int J Cancer*, 45: 705-11, 1990.
33. Horowitz ME; Neff Jr; Kun LE Ewing's sarcoma: radiotherapy versus surgery for local control. *Pediatr Clin North AM* - 38: 383-98, 1991.
34. Hudson M et al - Pediatric osteosarcoma: therapeutic strategies, results, and prognostic factors derived from a 10-year experience. *J Clin Oncol*. 8: 1988-97, 1990.
35. Kanebo Y et al - Current urinay mass screening for catecholamine metabolites at 6 months of age may be detecting only a small portion of high risk neuroblastoma: a chromosome and N-myc amplification

- study. *J Clin Oncol* - 8: 2005-13, 1990.
36. Ladeia FT et al - Braquiterapia no tratamento dos sarcomas de partes moles da infância. *Acta Oncol Bras.* 8: 121-4, 1988.
 37. Lederman HM - Estudo comparativo entre tomografia e ressonância magnética na avaliação do neuroblastoma abdominal. São Paulo, 1991, Tese (Livre Docência). Escola Paulista de Medicina. -
 38. Lemerle J; Bloch - Michel E - Chemotherapy in retinoblastoma: preliminary report and warning. In: Lommatzsch PK; Blodi FC (eds) *Intraocular Tumors* New York, Springer-Verlag, 1983. p. 541-2
 39. Lemerle J et al - Preoperative versus post-operative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms'tumor. *Cancer*, 38: 647-54, 1976.
 40. Lemerle J et al - Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilm's tumor: results of an International Society of Pediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol.* 1: 604-9, 1983.
 41. Longaker MT et al - Hyaluronic acid-stimulating activity in the pathophysiology of Wilms'tumor. *J Natl Cancer Inst.* 82: 135-9, 1990.
 42. Look AT et al - Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 9: 581-91, 1991.
 43. Maurer HM et al - The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study II. *Cancer*, 71: 1904-22, 1993.
 44. Marti C et al - High dose ifosfamide in advanced osteosarcoma. *Cancer Treat Rep.* 69: 115-7, 1985.
 45. Mandell LR et al - Preliminary results of alternating combination chemotherapy and hyperfractionated radiotherapy in advanced rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* - 15: 197-203, 1988.
 46. Melaragno R - The role of surgery in Ewing sarcoma: experience of the A. C. Camargo Hospital. In: *Anais SIOP Regional - São Paulo*, 1992.
 47. Murphy SB et al - Do children benefit from mass screening for neuroblastoma? Consensus statement from the American Cancer Society workshop on neuroblastoma screening. *Lancet*, 337: 344-6, 1991.
 48. National Wilms' Tumor Study Committee: Wilm's tumor: a status report, 1990. *J Clin Oncol.* 9:877-87, 1991.
 49. Neff JR - The current role of surgical therapy in Ewing's sarcoma. In: Ryan JR; Baker LO (eds) *Recent concepts in sarcoma treatment*. Boston, Kluwer, 1988, p 210.
 50. Nesbit ME et al - Multimodal therapy for the management of primary nonmetastatic Ewing's sarcoma of bone: a long-term follow-up of the first Intergroup Study. *J Clin Oncol.* 8:1, 1990.
 51. Novaes Pers - Interstitial therapy in the management of soft tissue sarcomas in childhood. *Med Pediatr Oncol.* 13: 221-4, 1985.
 52. Ninane J et al - Effectiveness and toxicity of cisplatin and doxorubicin (PLADO) in childhood hepatoblastoma and hepatocellular carcinoma: A SIOP Pilot Study. *Med Pediatr Oncol.* 19: 199-203, 1991.
 53. Palazzi MA - Retinoblastoma: conservative treatment X stage of the lesions IN: *Anais SIOP Regional - São Paulo*, 1992.
 54. Odone Filho V - Tratamento combinado dos neuroblastomas-resultados do protocolo Neuro-I-80. São Paulo, 1986. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.
 55. Olshan AF et al - Wilm's tumor and paternal occupation. *Cancer Res.* 50: 3212-7, 1990.
 56. Pappo AS et al - A Phase II trial of Ifosfamide in previously untreated children and adolescent with unresectable Rhabdomyosarcoma. *Cancer*, 71: 2119 - 25, 1993.
 57. Partin AW et al - The use of nuclear morphometry to predict prognosis in Pediatric Urologic Malignancies: a review. *Med Pediatr Oncol.* 21: 222-9, 1993.
 58. Petrilli SA - Osteosarcoma - quimioterapia intra-arterial e fatores prognósticos. São Paulo, 1988. Tese (Doutorado), Escola Paulista de Medicina.
 59. Pratt CB; Crom DB; Howarth C - The use of chemotherapy for extraocular retinoblastoma. *Med Pediatr Oncol.* 13: 330-3, 1985.
 60. Pritchard J et al - Serum neuron-specific enolase may be raised in children with Wilm's tumor. *Lancet*, 1: 110, 1987 (Letter).
 61. Pinkerton CR; Pritchard J; Spitz L - High complete response rate in children with advanced germ cell tumor using cisplatin-containing combination chemotherapy. *J Clin Oncol.* 4: 194-9, 1986.
 62. Pinkerton CR et al - "JEB" - a carboplatin based regimen for malignant germ cell tumors in children. *Bri J Cancer*, 62: 257-62, 1990.
 63. Raney BR et al - Pizzo AA; Poplack DG - Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcomas. In: *Principles and practice pediatric oncology* 2 ed Philadelphia, J. B. Lippincott, 1992. p. 769-94.
 64. Raney RB et al - Primary chemotherapy with or without radiation therapy and or surgery for children with localized sarcoma of the bladder, prostate, vagina, uterus and cervix: a comparison of the results in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II. *Cancer*, 66: 2072-81, 1990.
 65. Rodary C; Flaumant F; Donaldson SS - An attempt to use a common staging system in rhabdomyosarcoma: a report of an International Workshop initiated by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol.* 17: 210 - 15, 1989.
 66. Shapiro DN et al - Relationship of tumor-cell ploidy to histology subtype and treatment outcome in children and adolescents with unresectable rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol.* 9: 159-66, 1991.
 67. Shields JA et al - The role of cryotherapy in the management of retinoblastoma. *Am J Ophthalmol* 108: 260-4, 1989.
 68. Shields JA et al - The role of photocoagulation in the management of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol.* 108: 205-8, 1990.
 69. Shields JA et al - Changing concepts in the management of retinoblastoma. *Ophthalmic Surg.* 21: 72-6, 1990.
 70. Stern M; Longaker MT; Adzick NS - Hyaluronidase levels in urine from Wilms'tumor patients. *J Natl Cancer Inst* - 83: 1569 - 74, 1991.
 71. Stiller CA. Centralisation of treatment and survival rates for cancer. *Arch Dis Child.* 63: 23-60, 1988.
 72. Stowe SM et al - The use of implantation in childhood tumors: the experience of the Children's Cancer Study Group member institutions (abstr 16). *Am J Clin Oncol. (CCT)* 5: 129, 1982.
 73. Voute PA et al - Neuroblastoma: treatment with I131 MIBG and oxygen under hyperbaric conditions. *Proc. ASCO*, 12: 1463, 1993.
 74. Voute PA et al - Detection of neuroblastoma with I131 meta-iodobenzylguanidine. *Prog Clin Biol Res.* 175: 389, 1985.