Tumores na infância

Bruno Pinheiro Falcão, Celli Veloso Cavalcanti, Kalynne Rodrigues Marques,
Renata Guerra Elvas, Rogério de Araújo Medeiros

INTRODUÇÃO

O câncer na criança e no adolescente é raro, sendo responsável por 0,5 a 3% dos casos totais de cânceres no mundo. Apesar disso, o câncer é a 2ª causa mais importante de morte em crianças.

A leucemia representa cerca de 33% dos casos de câncer na infância, seguida pelos tumores cerebrais que acometem aproximadamente 25%. Os principais canceres que acometem as crianças são leucemias, linfomas de Hodgkin e não-Hodgkin, neuroblastoma, tumor de Wilms, tumores de células germinativas e retinoblastoma.

Nas crianças, a probabilidade de sobrevida livre de doença em cinco anos se aproxima de 80%, devido, principalmente, à maior compreensão do tumor ao longo do tempo e à criação de equipes e centros especializados em oncologia pediátrica. No entanto, o diagnóstico precoce e o aumento do acesso aos recursos e centros de tratamento especializado em câncer infanto-juvenil são primordiais para melhorar e manutenção das taxas de cura.

DIAGNÓSTICO E DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Na pediatria, são essenciais: anamnese completa, exame físico detalhado e avaliação das aquisições psicomotoras das crianças e do ambiente onde ela vive.

O que atrapalha, muitas vezes, a suspeita e o diagnóstico do câncer nas crianças e nos adolescentes é o fato de sua clínica ocorrer por meio de sinais e sintomas inespecíficos que são comuns a outras doenças benignas mais frequentes na infância, manifestando-se por sintomas inespecíficos, que não permitem a sua localização, como febre prolongada, vômitos, emagrecimento, sangramentos, adenomegalias, dor óssea generalizada e palidez. Ou, ainda, por intermédio de sinais e sintomas de acometimento mais localizado, como cefaleias, alterações da visão, dores abdominais e dores osteoarticulares.

É de suma importância que, ao realizar a consulta de crianças com esses sintomas inespecíficos, os profissionais tenham em mente algumas associações que são observadas com mais frequência, como a ocorrência maior de leucemia em pacientes com síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21), a ocorrência de tumores de sistema nervoso central e sarcomas em pacientes com neurofibromatose (doença de von Recklinghausen) e malformações do trato genitourinário com o diagnóstico de tumor de Wilms (nefroblastoma). Desta forma, será demonstrada uma anamnese mais focada nos principais tumores na infância.

Leucemias

A leucemia aguda é a principal neoplasia que acomete as crianças e adolescentes. Não podemos esquecer que ela possui um período de latência curto, com história de surgimento dos sintomas em

DOI: 10.59290/978-65-6029-180-5.17

poucas semanas. Na presença de um ou mais dos sinais a seguir, deve-se investigar.

Quadro 17.1 Sinais e sintomas inespecíficos sugestivos de leucemia

Palidez cutâneo-mucosa	Fadiga
Irritabilidade	Hepatoesplenomegalia
Dor óssea, articular, generalizada	Achados neurológicos
Linfadenomegalia generalizada	Febre
Sinais decorrentes da trombocitopenia, tais como epistaxe (sangramento nasal), hemorragias conjuntivais, sangramentos gengivais, petéquias (pontos violáceos na pele) e equimoses (manchas roxas na pele)	

Fonte: Adaptado de Horton *et al*. (2021).

Sistema nervoso central

Os tumores do sistema nervoso central (SNC) são a segunda neoplasia mais frequente da infância. O diagnóstico precoce desta neoplasia é um desafio visto que os sintomas inespecíficos podem confundir o quadro clínico e contribuir ainda mais para o atraso no diagnóstico. Os sinais e sintomas a serem investigados durante a anamnese são:

Quadro 17.2 Sinais e sintomas sugestivos de tumores de sistema nervoso central

Vômitos e cefaleia	Convulsões
Alteração do humor	Sinais e sintomas inespecíficos de hipertensão intracraniana (HIC)
Alteração de comportamento	Estrabismo
Alteração da marcha e coordenação	Macrocefalia
Redução do aproveitamento escolar	Paralisia de nervos cranianos
Papiledema	Letargia
Movimentos oculares anormais (nistagmo)	Hemiplegia
Perda de peso	Déficit motor focal
Alterações do nível de consciência	Alteração visual inespecífica

Fonte: Adaptado de Lau *et al*. (2021).

Linfomas

Os linfomas estão entre as três principais neoplasias mais comuns na pediatria. Seus sintomas são apresentados por aumento ganglionar denominado adenomegalia. Essa adenomegalia é considerada perigosa quando descartada uma causa infecciosa e apresenta-se em conjunto com as seguintes características:

Quadro 17.3 Sinais e sintomas inespecíficos sugestivos de linfoma

Febre sem causa determinada, perda de peso e sudorese noturna	Alterações em duas ou mais séries do hemograma (anemia e/ou leucopenia/leucocitose e/ou plaquetopenia)
Hepatoesplenomegalia	Sorologias negativas (toxoplasmose, rubéola, HIV, citomegalovirose, mononucleose infecciosa, sífilis)
Persistência de enfartamento ganglionar, maior do que 3 cm, depois de seis semanas de evolução, mesmo após tratamento específico adequado	Aumento progressivo da adenomegalia após duas semanas de observação

Adenomegalia supraclavicular e da região inferior do pescoço	Adenomegalia axilar e epitroclear na ausência de sinais de porta de entrada para infecção ou dermatite
Adenomegalia dura, indolor e aderida aos planos profundos	

Fonte: Adaptado de Lau *et al.* (2021).

Figura 17.1 *Pet scan* de paciente com linfoma Hodgkin mostrando uma grande massa mediastinal e massa em cadeia supraclavicular direita e cervical anterior



Fonte: Adaptado de III; MURPHY; PETER, 2020.

Tumores sólidos

A principal característica clínica é a presença de massa abdominal palpável, geralmente assintomática, descoberta por acaso pelos pais ou cuidadores. É importante ressaltar que o pico de idade em que ocorre essa neoplasia vária de 1 a 5 anos.

Importante destacar que os tumores com malignidade mais frequente em recém-nascidos é o neuroblastoma, enquanto o tumor de Wilms predomina na infância. Outra hipótese que deve ser aventada são os tumores de células germinativas (como o teratoma sacrococcígeo, ovarianos, entre outros). Deve-se suspeitar de malignidade quando a criança apresentar queixa abdominal acompanhada de um ou mais dos sintomas a seguir:

Quadro 17.4 Sinais e sintomas sugestivos de tumores sólidos

Dor abdominal crônica recorrente	Massa abdominal suspeita
Sinais e sintomas constitucionais: palidez, dor generalizada, perda de peso, febre, linfadenomegalia, hematomas etc.	Hematúria
Hipertensão arterial	Virilização
Síndrome de Cushing: fácies em lua cheia, obesidade, hipertensão arterial, acne, estrias e fraqueza	Alteração do hábito intestinal (constipação, incontinência fecal) e urinário (retenção, incontinência) em crianças que já tenham adquirido o controle dos esfíncteres previamente
Aumento do volume testicular	Equimoses periorbitárias (“olhos de guaxinim”)
Dor no osso	Escoliose, disfunção da bexiga

Fonte: Adaptado de Lau *et al.* (2021).

Figura 17.2 Evidência clínica de neuroblastoma metastático



Fonte: Adaptado de III; MURPHY; PETER, 2020.

Retinoblastoma

É um tumor maligno que tem início na membrana neuroectodérmica da retina embrionária, representa de 2 a 4% dos tumores malignos pediátricos e é o tumor maligno ocular mais frequente na infân-

cia. É preciso que crianças com histórico familiar de parente que já desenvolveu a doença sejam avaliadas por um oftalmologista frequentemente. Os sinais e sintomas de alerta são:

Quadro 17.5 Sinais e sintomas sugestivos de retinoblastoma

"Reflexo de olho de gato", que é um reflexo branco amarelado no olho por alteração da refração da luz na retina	Estrabismo
Irritação ocular	Alteração visual
Dores de cabeça e vômitos	Dores ósseas
Glaucoma	Leucocoria
Proptose, protusão ocular	

Fonte: Adaptado de Lau *et al.* (2021).

Figura 17.3 Leucocoria em lactente com retinoblastoma



Fonte: Atlas of Ophthalmology, 2000.

EXAMES COMPLEMENTARES

Sistema nervoso central

A investigação de um paciente de tumor no SNC é baseada na identificação da lesão por meio de neuroimagem, seja por ressonância magnética (RM) ou tomografia computadorizada (TC). O exame histológico é necessário para fazer um diagnóstico do tipo específico de tumor.

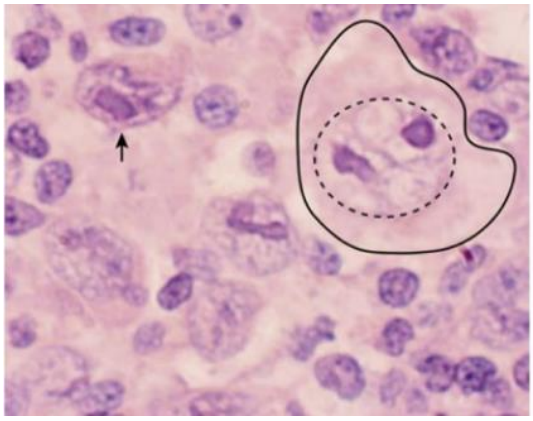
Linfomas

A confirmação diagnóstica se dá por meio da biópsia do tumor mais acessível, para hematoxilina-eosina (HE) e imunohistoquímica, aspiração percutânea com agulha fina do linfonodo para citologia e imunofenotipagem de líquido pleural ou peritoneal. Em casos de apresentação inicial com derrame pleural ou ascite, aspirado de medula óssea: mielograma e, caso este mostre infiltração, exame de imunofenotipagem.

Leucemias

O principal exame a ser realizado em casos de suspeita é o hemograma. Com o resultado em mãos, sendo observadas alterações em duas ou mais séries (anemia e/ou leucopenia/leucocitose e/ou plaquetopenia), podemos pedir também os estudos citoquímicos, que têm algum valor na avaliação de casos suspeitos de leucemia, mas não são necessários para estabelecer o diagnóstico. O paciente deve ser encaminhado para um serviço especializado em oncohematologia pediátrica.

Figura 17.4 Citopatologia mostrando a célula Reed-Sternberg (RS), que é patognomônica para linfomas Hodgkin



Fonte: Adaptado de III; MURPHY; PETER, 2020.

Tumores sólidos

Os exames e procedimentos diagnósticos a serem realizados em casos de suspeita são: ultrassonografia, mielograma, tomografias, ressonância e biópsias. Devem ser incluídos, ainda, hemograma, análises bioquímicas séricas e testes de função renal e hepática. Na suspeita de tumores de células germinativas, deve-se investigar marcadores tumorais, como alfafetoproteína e desidrogenase lática. Na suspeita de neuroblastoma, doseamento do ácido vanilmandélico e do ácido homovanílico, metabólitos das catecolaminas.

Figura 17.5 Ecografia abdominal sugestiva de tumor de Wilms do lado esquerdo



Fonte: Adaptado de Dumba *et al*. (2015).

Figura 17.6 Ressonância magnética de tumor de Wilms bilateral

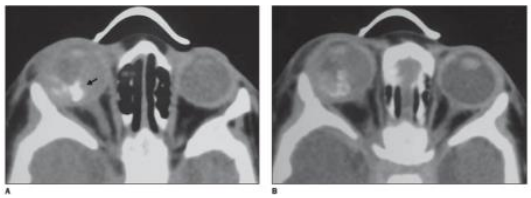


Fonte: Adaptado de Dumba *et al*. (2015).

Retinoblastoma

Em casos de suspeita devem ser realizados exames de imagem, como tomografia de crânio e órbita ou ressonância para confirmação e avaliação da extensão do tumor.

Figura 17.7 Retinoblastoma em paciente de 2 anos de idade; sem contraste (A) com contraste (B)



Fonte: Char *et al*. (1991).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico do câncer infantil é bem complexo, sendo dificultado principalmente pela sua apresentação inespecífica e comum a outras doenças benignas mais frequentes na infância.

O prognóstico do câncer infantojuvenil é afetado positivamente por estratégias de diagnóstico precoce e continuidade do cuidado por meio do tratamento adequado no tempo oportuno.

Levando em conta que os sinais e sintomas são normalmente inespecíficos e que, não raras vezes, a criança ou o adolescente podem ter o seu estado geral de saúde ainda estabelecidos no início da doença, é fundamental que o pediatra considere a possibilidade diagnóstica da doença, diante dos sinais e sintomas citados a seguir.

Quadro 17.6 Sinais e sintomas de câncer na criança e no adolescente

Sinais e sintomas	Neoplasia
Aumento de volume em partes moles (história de trauma é comum, porém não tem relação de causa e efeito)	Sarcomas, leucemias
Cefaleia matutina, persistente, podendo estar associada a alterações neurológicas, vômitos, aumento do perímetro cefálico, diabetes insipidus, neurofibromatose, radioterapia prévia para tratamento de leucemia	Tumores de sistema nervoso central (SNC), histiocitose de células de Langerhans
Dor abdominal, massa abdominal	Tumores sólidos. Diferenciar de hepatoesplenomegalia.
"Dor de dente" rebelde ao tratamento	Linfomas, rabdomiossarcomas
Dor nas costas, que piora na posição supina, com ou sem sinais de compressão medular	Linfomas, neuroblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo, rabdomiossarcoma, leucemias
Dor óssea ou articular, especialmente se persistente e despertar a criança à noite, associada ou não a edema, massa ou limitação funcional	Leucemias, tumores ósseos malignos, neuroblastoma
Equimoses, petéquias e outros sangramentos	Envolvimento medular por leucemias, linfomas, neuroblastoma
Excessivo ganho de peso	Carcinoma de córtex adrenal
Hematúria, hipertensão arterial sistêmica	Tumor de Wilms
Leucocoria ou "reflexo do olho do gato"	Retinoblastoma
Sangramento vaginal	Rabdomiossarcoma

Fonte: Adaptado do Tratado de Pediatria, 2017.

Caso a clínica do paciente seja compatível com o diagnóstico de neoplasia maligna, é necessário o encaminhamento a um centro especializado no diagnóstico e tratamento do câncer pediátrico. Os exames complementares necessários para o diagnóstico e a avaliação da doença (estadiamento) variam de acordo com o tipo da neoplasia maligna primária.

TRATAMENTO

Tratamento do tumor de células germinativas sacrococcígeo

O principal tratamento para o tumor de células germinativas sacrococcígeo (TSC) é a ressecção cirúrgica, que pode ocorrer no período pós-natal ou, em casos selecionados, ainda no útero. As intervenções durante o período gestacional geralmente são apenas medidas temporárias, permitindo o crescimento e a maturação fetal.

A indicação para uma intervenção perinatal pode variar bastante entre centros, incluindo geralmente um tumor sacrococcígeo de alto risco e hidropsia em uma idade gestacional anterior à apropriada ao parto (28 a 32 semanas de gestação). Como tumor de alto risco, entende-se os casos em que o feto apresenta insuficiência cardíaca de alto débito, hemorragia tumoral, testes fetais não reconfortantes (perfil biofísico, frequência cardíaca fetal e Doppler anormal) ou trabalho de parto iminente por polidrâmnio e/ou relativo ao tumor. As principais contraindicações para o procedimento são tumor com classificação de Altman tipo III ou IV (maior componente interno), placentomegalia severa, encurtamento cervical e problemas médicos maternos.

O parto cesáreo é sugerido em fetos de alto risco, com a utilização da terapia EXIT (*ex utero intrapartum treatment*), caracterizada pelo parto parcial e intuba-

ção sem o pinçamento do cordão umbilical. O fluxo sanguíneo uteroplacentário e a troca de gases são mantidas usando agentes inalatórios para fornecer relaxamento uterino e amnioinfusão para manter o volume uterino, o que permite ao feto tempo para reajustar a insuficiência cardíaca de alto débito. Já para os fetos de baixo risco, o parto cesáreo é indicado após 36 semanas de gestação, podendo ser convertido para parto vaginal normal quando o tumor for menor que 5 cm.

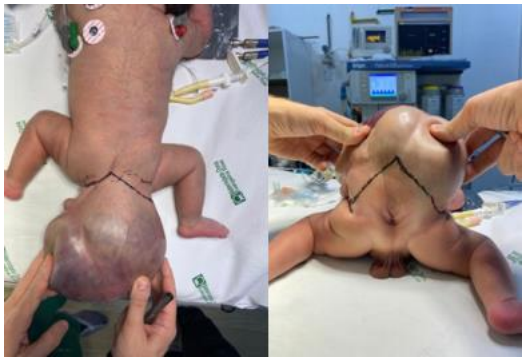
Diante disso, a ressecção cirúrgica do tumor é, na maioria dos casos, indicada apenas no período pós-natal e só pode ser considerada completa quando inclui a remoção do cóccix, o que pode necessitar de um segundo procedimento. Considerações importantes do procedimento são a ligação precoce dos vasos sacrais e a preparação estéril circunferencial do corpo devido à potencial necessidade de mudança de abordagem cirúrgica.

Como terapia pós-operatória, para pacientes com TSC maligno, a quimioterapia baseada em platina é crucial no tratamento. As combinações mais utilizadas em adultos com tumor de células germinativas são bleomicina e etoposido, associadas à cisplatina ou carboplatina. Essa terapia é bastante efetiva no tratamento de pacientes com tumores recorrentes após ressecção. Além disso, a quimioterapia também tem sido usada antes da tentativa de ressecção cirúrgica para facilitá-la e melhorar o prognóstico daqueles com componentes malignos.

Após a ressecção cirúrgica e a finalização da quimioterapia, é necessário examinar a criança em intervalos de 3 a 6 meses, com medição mensal de marcadores tumorais (alfafetoproteína [AFP]) e desidrogenase lática (LDH) no primeiro ano e, depois, a cada 2 a 6 meses. A radiografia de tórax e a ressonância magnética (ou tomografia computadorizada) devem ser pedidas no mês 3 e 12 após ressecção cirúrgica e quando necessárias para avaliação de novos sintomas. O acompanhamento médico desses pacientes deve ser feito até pelo menos 3 a 5 anos, por conta da alta incidência de recorrência tardia.

Caso haja recorrência, uma nova ressecção cirúrgica pode ser necessária, assim como quimioterapia, principalmente paclitaxel, combinando ifosfamida e cisplatina ou vinblastina, ifosfamida e platina, além de resgate de células-tronco.

Figura 17.8 Aspecto pré-operatório e marcação para incisão em "V" invertido em teratoma sacrococcígeo



Fonte: Acervo pessoal.

Figura 17.9 Sutura em "Y" invertidos, bilateralmente, no intra e no pós-ressecção de teratoma sacrococcígeo



Fonte: Acervo pessoal.

Tratamento do tumor de Wilms

De acordo com os protocolos da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP), previamente à ressecção cirúrgica, o paciente deve receber quimioterapia pré-operatória por 4 semanas (ou 6 semanas quando há evidência de metástase), assim como quimioterapia pós-operatória de acordo com o estágio e a histologia do tumor após a quimioterapia inicial.

A cirurgia preconizada é, em geral, a nefrectomia total, nos casos unilaterais. Deve-se evitar a ruptura tumoral durante o ato cirúrgico, a fim de evitar a disseminação, a mudança de estadiamento e o aumento do risco de recidiva local. Procede-se a ressecção do rim e do ureter após a verificação da ausência de trombo nas veias renal e cava. Os linfonodos da região perihilar, paraórtica e pericava devem ser biopsiados e a cavidade deve ser inspecionada à procura de metástases. Nos casos bilaterais sincrônicos, é preconizada a nefrectomia parcial, com o fim de minimizar o risco de insuficiência renal.

Quando o paciente não possui evidências de metástase, a combinação de escolha para a quimioterapia pré-operatória geralmente consiste em vincristina e dactinomicina pelo período de 4 semanas. Havendo metástase além da região peritoneal abdominal, como, por exemplo, metástases pulmonares, a quimioterapia pré-operatória de escolha consiste em uma combinação tripla de vincristina, dactinomicina e doxorrubicina pelo período de 6 semanas.

Durante e após o tratamento, os pacientes devem ser acompanhados regularmente por um pediatra ciente da natureza de sua doença e dos efeitos advindos da terapia. Os principais exames utilizados para a vigilância de recorrência tumoral podem incluir tomografia computadorizada de tórax, abdômen e pelve, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal, que devem ser realizados a cada 6 a 8 semanas durante a terapia, a cada 3 meses por dois anos após a finalização da terapia e a cada 6 meses por mais dois anos.

Tratamento do neuroblastoma

O tratamento do neuroblastoma possui como base as categorias de risco, divididas em risco baixo, risco intermediário e risco alto. Essa estratificação leva em consideração o estágio da doença, a idade do paciente, a presença ou ausência de amplificação do oncogene MYCN, o conteúdo quantitativo de DNA do tumor (ploidia ou índice do DNA) e a aparência histológica do tumor no tempo em que o diagnóstico é realizado.

Para pacientes de baixo risco, o tratamento preferido indicado pode ser a ressecção cirúrgica, quando os tumores vão além da infância, como em crianças com idade superior a 1 ano com a classificação INSS em estágio 1 ou 2. No geral, pacientes tratados com cirurgia não requerem quimioterapia, a não ser em casos em que há recorrência. Além disso, indivíduos assintomáticos em estágio 2A ou 2B da doença apresentam ótimos resultados apenas com o tratamento cirúrgico, enquanto indivíduos sintomáticos requerem quimioterapia inicial.

Em contraste, há alguns subgrupos que podem ser manejados apenas com observação, tais como neonatos assintomáticos de até 6 meses com massas adrenais pequenas (diâmetro ≤ 3,1 cm para massas

sólidas e ≤ 5 cm para cistos), bebês em estágio 4S sem hepatomegalia com o oncogene MYCN não amplificado e hiperdiploide e crianças com idade inferior a 1 ano com tumor localizado e assintomático, em estágio 1, 2 ou 3.

Quadro 17.7 Regimes de tratamento de tumor de Wilms conforme protocolo SIOP

Estágio	Quimioterapia pré-operatória	Histologia (avaliada após quimioterapia inicial)	Quimioterapia pós-operatória	Radioterapia
I	Vincristina e dactinomicina por 4 semanas	Risco baixo	-	-
		Risco intermediário	Vincristina e dactinomicina por 4 semanas	-
		Risco alto	Vincristina, dactinomicina e doxorrubicina por 27 semanas	-
II	Vincristina e dactinomicina por 4 semanas	Risco baixo e intermediário	Vincristina e dactinomicina por 27 semanas	-
		Risco alto	Doxorrubicina, ciclofosfamida, carboplatina e etoposido por 24 semanas	Flanco Gy 25.2; aumento de voltagem Gy 10.8 para envolvimento de linfonodos ou doença grave
III	Vincristina e dactinomicina por 4 semanas	Risco baixo	Vincristina e dactinomicina por 27 semanas	-
		Risco intermediário	Vincristina e dactinomicina por 27 semanas	Flanco Gy 14.4; aumento de voltagem Gy 10.8 para envolvimento de linfonodos ou doença grave
		Risco alto	Doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposido por 34 semanas	Flanco Gy 25.2; aumento de voltagem Gy 10.8 para envolvimento de linfonodos ou doença grave
IV	Vincristina, dactinomicina e doxorrubicina por 6 semanas	Risco baixo e intermediário; nódulo pulmonar com resposta completa após quimioterapia inicial	Vincristina, dactinomicina e doxorrubicina por 27 semanas	Sem radioterapia pulmonar; radioterapia do flanco para estágio III local
		Risco baixo e intermediário; nódulo pulmonar com resposta incompleta após quimioterapia inicial	Doxorrubicina, ciclofosfamida e etoposido por 34 semanas	Pulmão Gy 15; radioterapia do flanco para estágio III local
		Risco alto	Doxorrubicina, ciclofosfamida, carboplatina e etoposido por 34 semanas	Pulmão Gy 15; radioterapia do flanco para estágio III local

Fonte: Chintagumpala (2019).

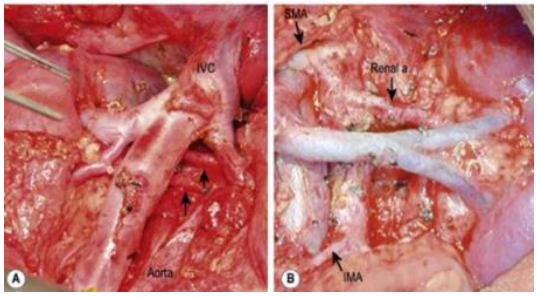
De acordo com o esquema de classificação de risco do COG (do inglês, Grupo de Oncologia Pediátrica), os pacientes de risco intermediário incluem aqueles com idade inferior a 18 meses em estágio 3, idade superior a 18 meses em estágio 3 e histologia favorável e crianças em estágio 4, todos sem amplificação de MYCN.

Para esses pacientes, o tratamento mais adequado é quimioterapia intensiva neoadjuvante multiagente, por exemplo, com doxorrubicina, ciclofosfamida, uma droga de platina e etoposido, com ou sem ressecção cirúrgica. O objetivo principal é alcançar pelo menos parcialmente a resolução de metástase. A duração do tratamento pode variar entre 6 e 24 semanas e pode ser otimizada por meio da avaliação da histologia do tumor e de suas características biológicas. Ademais, nesses casos, a ressecção cirúrgica é desencorajada, a não ser que o tumor possa ser removido sem ameaça a estruturas vitais adjacentes ou o paciente não responda bem à quimioterapia.

Por fim, o grupo mais comumente estratificado em alto risco inclui indivíduos com idade superior a 18 meses e que possuem a doença disseminada ou tumor localizado com marcadores não favoráveis, como amplificação do oncogene MYCN. Os componentes do tratamento desses pacientes englobam terapia de indução, controle local, consolidação com transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas e terapia de manutenção.

Nos Estados Unidos, a terapia de indução mais utilizada consiste em cinco ciclos da combinação de vincristina, ciclofosfamida, topotecano, doxorrubicina, cisplatina e etoposido na tentativa de encolher tumores primários e metástases. Na Europa, a principal combinação agrupa carboplatina no lugar de topotecano e doxorrubicina. O controle local é, usualmente, feito através de ressecção cirúrgica e radioterapia. Já a fase de con-solidação inclui altas doses de quimioterapia associadas ao transplante de células-tronco hematopoiéticas autólogas e radioterapia. Finalmente, a última fase, caracterizada pela terapia de manutenção, mira na doença residual mínima, com o uso do dinutuximab. Havendo relapso ou doença refratária, os pacientes são referidos a ensaios clínicos, visto que as opções de tratamento padrão são bastante limitadas.

Figura 17.10 Fotografias intraoperatórias após ressecção de neuroblastomas retroperitoneais



Fonte: Adaptado de III; MURPHY; PETER, 2020.

Tratamento da leucemia

A terapia utilizada para a leucemia envolve a administração de um regime de múltiplas drogas divididas nas fases de indução, consolidação e manutenção, a depender da necessidade, além de incluir uma terapia direcionada ao sistema nervoso central (SNC), o que pode levar de 2 a 3 anos para completar o protocolo. A combinação de drogas indicada pode variar de acordo com a classificação das leucemias, sendo uma das opções apontada abaixo.

A indução pode ser realizada geralmente com a administração de vincristina por 3 a 4 semanas, corticosteroides diários, como prednisona, prednisolona e dexametasona, e asparaginase. A terapia de consolidação ou de intensificação é iniciada logo após a remissão completa e dura de 4 a 8 meses com a administração de diversas combinações de drogas, de modo

a maximizar a sinergia e minimizar o desenvolvimento de resistência à droga. Os principais compostos utilizados são citarabina, metotrexato, antraciclinas, agentes alquilantes e epipodofilotoxinas. Após completar a consolidação, a manutenção é feita comumente utilizando-se 6-mercaptopurina diariamente, metotrexato semanalmente e vincristina, prednisona e terapia intratecal periodicamente.

Tratamento dos tumores de sistema nervoso central

O manejo desses pacientes tem seu fundamento em uma abordagem multimodal, que pode englobar ressecção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia. No que tange a abordagem cirúrgica, ela pode ser realizada, geralmente, com a ressecção tumoral quase total. A inabilidade comumente observada de ressecção total diz respeito à complicada obtenção de margens claras, culminando no alto risco de desenvolvimento de déficits neurológicos permanentes. As principais indicações para cirurgia de emergência são pressão intracraniana aumentada, convulsões e anormalidades endócrinas.

A utilização da radioterapia depende do diagnóstico histológico do tumor e é usualmente evitada em crianças com idade inferior a 3 anos de idade devido ao risco de desenvolvimento de distúrbios neurocognitivos. A terapia de radiação de prótons surgiu como uma alternativa à radioterapia baseada em fótons e tem sido considerada uma opção pertinente para o tratamento de pacientes infantis, por conta do menor risco de desenvolvimento de sequelas e de malignidades secundárias.

Por fim, a adição da quimioterapia como uma das abordagens é utilizada rotineiramente nos casos de crianças mais velhas com tumores embrionárias, em combinação com cirurgia e radioterapia, e de crianças mais novas com tumores embrionários, gliomas de baixo grau e glioma óptico após ressecção cirúrgica. Os agentes envolvidos nessa abordagem abrangem anticorpos monoclonais que se ligam à VEGF, inibidores de tirosina quinases dentro da via VEGF e inibidores da proteína-cinase C.

DIAGNÓSTICOS DIFERENCIAIS

Diagnósticos diferenciais dos tumores sacrococcígeos

O diagnóstico diferencial mais importante de uma massa sacral cística exofítica consiste nos defeitos de tubo neural distal, como a mielomeningocele ou mielocistocele. A grande diferença entre um defeito de tubo neural e um tumor sacrococcígeo consiste no fato de os tumores sempre possuírem uma porção próxima ao cóccix com um efeito de massa pré-sacral ao invés de posterior. Para constatar essa diferença, é necessária a realização de uma ressonância magnética.

Diagnósticos diferenciais do tumor de Wilms

Os principais diagnósticos diferenciais do tumor de Wilms incluem neuroblastoma e outros tumores renais, que podem ser distinguidos por exames de imagem e histologia. O neuroblastoma, por exemplo, pode ser diferenciado do tumor de Wilms por tomografia computadorizada com contraste, ressonância magnética e/ou ultrassonografia, além da

confirmação diagnóstica final com histologia após coleta de material por biópsia ou após ressecção cirúrgica.

Em pacientes pediátricos, outros tumores renais, como sarcoma renal de células claras, tumor renal rabdóide, nefroma mesoblástico congênito, carcinoma de células renais e carcinoma renal medular, são raros, podendo ser diferenciados do tumor de Wilms por histologia tecidual.

Diagnósticos diferenciais do neroblastoma

Para realizar o diagnóstico diferencial do neuroblastoma, o caminho pode ser difícil, devido à grande variedade de condições semelhantes, tanto neoplásicas quanto nãoneoplásicas, especialmente quando os tumores não produzem catecolaminas ou não possuem um tumor primário óbvio.

Tumores localizados nas suprarrenais abrem a hipótese de tumor de Wilms e hepatoblastoma. Linfomas, tumores de células germinativas e infecção devem ser considerados quando a localização for torácica e retroperitoneal. O envolvimento de metástases na medula óssea deve ser distinguido de linfoma, osteossarcoma de células pequenas, condrossarcoma mesenquimal, sarcoma de Ewing, tumores neuroectodermais primitivos e sarcomas de tecidos moles não diferenciados. Se envolver o canal espinhal, há a possibilidade de ocorrência de outros tumores do sistema nervoso central, tais como tumores desmoides, epidermoides, teratomas e astrocitomas.

A síndrome de opsoclonia-mioclonia pode ocorrer em associação a outros tumores, como o hepatoblastoma, infecções, por poliovírus, parainfluenza, HIV, vírus de Epstein Barr, dentre outros, ingestão de lítio, fenitoína, amitriptilina, diazepam e cocaína, exposição a tolueno, tálio, organofosforados e clordecone, e a desarranjos metabólicos. No que tange os nódulos de pele, os diagnósticos diferenciais podem ser cistos, necrose de gordura subcutânea, outros tumores benignos ou malignos, necessitando realização de biópsia.

Diagnósticos diferenciais da leucemia

Os sinais e sintomas característicos do quadro de leucemia são inespecíficos, devendo-se considerar uma gama de condições malignas e não malignas como diagnósticos diferenciais.

Os principais distúrbios malignos que merecem atenção são linfoma Burkitt, leucemias agudas, como leucemia linfoblástica, leucemia mieloide aguda, leucemia não diferenciada aguda e leucemia de fenótipo misto aguda, leucemia mieloide crônica, neoplasias linfoides/mieloides associados a eosinofilia, anemia aplástica e pequenos tumores redondos de células azuis. É importante ressaltar que apenas a morfologia não é suficiente para o diagnóstico.

As demais causas, não malignas, podem incluir trombocitopenia imune, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), mononucleose infecciosa, coqueluche, osteomielite, tuberculose, intoxicação por metais pesados, timoma e distúrbios autoimunes, como a artrite reumatoide juvenil.

Diagnósticos diferenciais dos tumores de sistema nervoso central

Como os sinais e sintomas decorrentes de tumores de SNC são inespecíficos, eles podem ser confundidos com outras

condições bastante Como os sinais e sintomas decorrentes de tumores de SNC são inespecíficos, eles podem ser confundidos com outras condições bastante comuns em pacientes pediátricos, como gastroenterite viral, cefaleias de tensão e migrâneas, e algumas condições mais raras, porém mais sérias, como abscessos cerebrais, hemorragias intracranianas, hidrocefalia não neoplásica, malformações arteriovenosas, aneurismas ou infecções virais indolentes.

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES

Principais complicações dos tumores sacrococcígeos

Apesar do grande sucesso no controle de tumores na maioria dos pacientes, algumas sequelas podem ser bastante comuns e interferir na qualidade de vida dos pacientes, como disfunções intestinais, especialmente incontinência fecal parcial ou total, e complicações anorretais e urológicas.

Principais complicações do tumor de Wilms

Dentre as complicações advindas do próprio tumor de Wilms e das terapias a ele relacionadas, é possível dividi-las em complicações precoces e tardias. As complicações precoces geralmente estão relacionadas à terapia e incluem efeitos adversos das drogas quimioterápicas e complicações cirúrgicas, como obstrução intestinal, hemorragia e infecção da ferida.

As complicações tardias, no entanto, dependem do tipo e da intensidade da terapia utilizada, sendo mais suscetíveis aqueles pacientes que receberam quimioterapia e radioterapia mais intensas. Dentre elas, é possível observar insuficiência renal, cardiotoxicidade, hepatotoxicidade, problemas de crescimento, ortopédicos e pulmonares, infertilidade e malignidades secundárias. Dessa forma, a vigilância peri e pós-terapia é importante tanto para a observação da evolução do tumor, quanto da presença de complicações relacionadas à terapia.

Principais complicações do neuroblastoma

As complicações relacionadas ao neuroblastoma vão desde a sua apresentação até as toxicidades advindas do tratamento, particularmente quimioterápico.

Uma das principais emergências oncológicas pertinentes à sua apresentação é a compressão da medula espinhal, que pode ser tratada tanto com quimioterapia inicial, preferivelmente, ou descompressão cirúrgica. Outra complicação é a opsoclonia-mioclonia, que pode trazer déficits neurológicos de longo prazo, apesar de ser indicativo de um prognóstico favorável. A administração de corticosteróides e imunoglobulina intravenosa pode atenuar o efeito neurológico a longo prazo. A síndrome de lise tumoral também pode ocorrer.

Tangente às toxicidades a longo prazo, é possível citar alguns exemplos de mecanismos pelos quais o neuroblastoma ou seu tratamento podem afetar os sobreviventes: malignidades secundárias, como leucemia mieloide e tumores sólidos, em pacientes tratados com agentes de platina e radioterapia; déficits cognitivos; toxicidade representada por disfunção cardiológica, miocárdica secundária à terapia com antraciclina, como a doxorrubicina; perda sensorioneural da audição e doença renal crônica, como consequência da oto e ne-

frotoxicidade da platina; endocrinopatias e escoliose.

Principais complicações da leucemia

À medida que a expectativa de vida dos indivíduos portadores da leucemia aumenta, mais efeitos adversos tardios são presenciados, desde prejuízos ao SNC até uma incidência aumentada de cânceres secundários. A ocorrência de complicações específicas está atrelada à idade do paciente e ao tipo e à intensidade da terapia recebida.

Dentre as principais complicações neurológicas, é possível citar problemas de desenvolvimento do SNC e cognição, derrame, déficits sensoriais auditivos, vestibulares e visuais, problemas de coordenação e motricidade, convulsões e cefaleias. Além disso, há também um risco aumentado de desenvolvimento de endocrinopatias, como como obesidade, distúrbios tireoidianos, diabetes mellitus e disfunção gonadal, distúrbios de crescimento, cardiotoxicidade, neoplasias secundárias e infecções.

Principais complicações dos tumores de sistema nervoso central

Pacientes tratados por tumores do SNC na infância possuem um risco maior de desenvolver malignidades secundárias decorrentes do tratamento primário de câncer. Outras complicações bastante comuns abrangem efeitos neurocognitivos, doença cerebrovascular, anormalidades endócrinas e efeitos psicológicos e sociais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

BRASIL. Ministério da Saúde. Protocolo diagnóstico precoce do câncer pediátrico. 2017.

CHAR, D.H. *et al*. Retinoblastoma. CT diagnosis. Ophthalmology 1984;91:1347-50

CHINTAGUMPALA, M. Presentation, diagnosis and staging of Wilms Tumor. Uptodate, jun. 2019.

CHINTAGUMPALA, M. Treatment and prognosis of Wilms tumor. Uptodate, jun. 2019.

LIMA, E. R. *et al*. Apresentação clínica dos tumores sólidos mais comuns na infância e adolescência. Revista Médica de Minas Gerais, Belo Horizonte, v. 18, n. 4, p. 3439, out. 2008.

Departamento de Oncohematologia SBP (Brasil). COMO DIAGNOSTICAR PRECOCEMENTE O CÂNCER INFANTO- JUVENIL?, 2013. Acesso em: 27 abr. 2021.

SCOTT, I.; WARMAN, R.;MURRAY,T. Atlas of Ophthalmology. Editado por RK Parrish II e TG Murray. Philadelphia, Current Medicine, 2000.

DUMBA, M. *et al*. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review. Cancer Imaging, v. 15, n. 1, p. 1-14, 2015.

EGLER, R. A. *et al*. Sacrococcigeal germ cell tumors. Uptodate, jan. 2021.

HORTON, T.M. *et al*. Overview of the outcome of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children. Uptodate, nov. 2019.

KAUFMAN, L. *et al*. Retinoblastoma: apresentação clínica, avaliação e diagnóstico. Uptodate, mar 2021.

KAUFMAN, L.; KIM, J.; BERRY, J.L. Retinoblastoma: tratamento e resultado. Uptodate, mar 2021.

LAU, C.; TEO, W. Clinical manifestations and diagnosis of central nervous system tumors in children. Uptodate, set. 2021.

LAU, C.; TEO, W. Overview of the management of central nervous system tumors in children. Uptodate, nov. 2019.

SHOHET, J. M.; NUCHTERN, J. G. Clinical presentation, diagnosis, and staging evaluation of neuroblastoma. Uptodate, mar. 2021.

SHOHET, J. M; NUCHTERN, J. G. Treatment and prognosis of neuroblastoma. Uptodate, mar. 2021.

TARLOCK, K.; COOPER, T. M. Acute myeloid leucemia in children and adolescentes. Uptodate, abr. 2021.

III, G. W. HOLCOMB; MURPHY, J. P.; PETER, S. D. St.. Pediatric Surgery. 7. ed. Sydney: Elsevier, 2020.