

Estadiamento do Adenocarcinoma da Supra-Renal na Infância

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

CESAR CAVALLI SABBAGA

Estadiamento do Adenocarcinoma da Supra-Renal na Infância

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do grau de Mestre.

CURITIBA
1987

ESTADIAMENTO DO ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL
NA INFÂNCIA

por
CESAR CAVALLI SABBAGA

Dissertação aprovada como requisito parcial para
obtenção do grau de Mestre no Curso de Mestrado
em Clínica Cirúrgica do Setor de Ciências da Saú-
de da Universidade Federal do Paraná, pela Comis-
são formada pelos professores:

Orientador: _____

Prof. Luiz Fernando Bittencourt Beltrão

Prof. José Pinus

Prof. Murilo Ronald Capela

Curitiba, 10 de julho de 1987

Dedico este trabalho

a minha Mãe e à memória de meu Pai

à Maria,

Cesar Gabriel,

Ângela e

Alessandra

SUMÁRIO

<u>INTRODUÇÃO</u>	1
<u>MATERIAL E MÉTODOS</u>	9
CASUÍSTICA.....	9
LEVANTAMENTO DE DADOS.....	9
CORRELAÇÃO DE DADOS.....	11
METODOLOGIA ESTATÍSTICA.....	12
<u>RESULTADOS</u>	13
LEVANTAMENTO DE DADOS.....	13
CORRELAÇÃO DE DADOS.....	20
<u>DISCUSSÃO</u>	30
<u>CONCLUSÕES</u>	40
<u>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	41
<u>ANEXO</u>	44

LISTA DE TABELAS

1	Distribuição etária.....	13
2	Formas clínicas.....	14
3	Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico.....	17
4	Tratamento.....	17
5	Metástases.....	19
6	Índice de sobrevida em relação à idade.....	20
7	Índice de sobrevida em relação ao sexo.....	21
8	Índice de sobrevida em relação a forma clínica.	21
9	Índice de sobrevida em relação ao retardo no diagnóstico.....	22
10	Índice de sobrevida em relação ao tratamento...	23
11	Índice de sobrevida em relação ao diâmetro do tumor.....	24
12	Índice de sobrevida em relação ao pêsso do tumor	24
13	Índice de sobrevida em relação à invasão tumoral local.....	25
14	Recidiva x sobrevida.....	25
15	Recidiva em relação à idade.....	26
16	Recidiva em relação à ruptura da cápsula.....	27
17	Recidiva em relação à invasão local.....	27
18	Recidiva em relação ao retardo no diagnóstico..	28

19	Índice de sobrevida em relação ao estadiamento de MacFarlane-Sullivan.....	29
20	Sobrevida em relação ao estadiamento proposto....	38

RESUMO

O adenocarcinoma da supra-renal na infância é um tumor raro nos países desenvolvidos. A literatura médica a respeito do assunto refere-se quase exclusivamente a adultos. Em nosso meio a doença não é rara, nos permitindo obter conclusões a respeito de aspectos próprios da criança portadora deste tumor. Um dos aspectos fundamentais na avaliação de pacientes portadores de neoplasias malignas é o estadiamento. O estadiamento encontrado na literatura para o adenocarcinoma da supra-renal é inadequado para crianças. A partir de uma análise retrospectiva da nossa casuística concluimos que os dados clínicos mais importantes para avaliação prognóstica em crianças portadoras desta neoplasia são: idade abaixo de 2 anos e exérese total do tumor. 13/11 crianças abaixo de 2 anos de idade sobreviveram (84,61%), contra somente 9/30 acima dos 2 anos (30,00%). Em relação à exérese total, 20/30 crianças submetidas à ressecção completa sobreviveram (66,66%), contra nenhuma sobrevivida em 23 pacientes com ressecção parcial ou biópsia somente, com ou sem quimioterapia e ou radioterapia associadas. Fatores histológicos também são fundamentais na avaliação prognóstica, havendo padrões histológicos que indicam evolução benigna e outros que indicam evolução maligna. Estes fatores histológicos estão sendo avaliados pelos patologistas. Outro dado clínico de malignidade é a perda de peso, mas é uma situação

infrequente da faixa etária pediátrica. Com base nestes dados o trabalho propões novo estadiamento, específico para crianças portadoras de adenocarcinoma da supra-renal:

Estadio I - Paciente menor de 2 anos de idade, com tumor totalmente excisado

Estadio II - Paciente maior de 2 anos de idade, com tumor totalmente excisado

Estadio III - Exérese incompleta do tumor

Estadio IV - Metástases

Cada estadio é dividido em 2 grupos de acôrdo com aspectos histológicos (com histologia favorável ou com histologia desfavorável) e em 2 grupos de acôrdo com presença ou não de perda de pêsso (sem perda de pêsso ou com perda de pêsso).

1. INTRODUÇÃO

O adenocarcinoma da supra-renal (ACSR), tumor de alta malignidade, é considerado afecção rara na infância. Sua distribuição etária é bimodal, com o primeiro pico de incidência situado entre 1 e 12 anos de idade (80% abaixo dos 5 anos) e o segundo entre a 4ª e a 5ª década da vida. Didolkar publicou em 1981 um estudo a respeito da história natural do ACSR, baseado numa casuística de 42 casos, afirma ser a maior série de uma única instituição já relatada, mas somente 1 paciente tinha menos de 15 anos de idade.⁵ A experiência de Hough, publicada em 1978 corresponde a 54 pacientes, dos quais 8 estavam entre 1 e 13 anos de idade.¹⁰ As maiores casuísticas que encontramos na literatura, na infância, são as de Holcombe (1983) com 13 casos, Weatherby em 1982, com 22 casos e LeFevre (1983), com 42.^{9,24,17}

A baixa incidência faz com que pouca experiência tenha sido acumulada pelas instituições dedicadas à pesquisa e tratamento de neoplasias malignas na infância, em relação ao ACSR. A consequência é a falta de protocolos de tratamento, dificuldades na classificação histológica, dúvidas quanto aos fatores de prognóstico e controvérsias no estudo do comportamento biológico da neoplasia.

Em nosso meio, no entanto, a frequência de ACSR em crianças não é baixa. Nossa experiência tem revelado, em

certas ocasiões, o aparecimento de maior número de casos deste tumor do que de neuroblastoma, tumor de Wilms ou linfoma não-Hodgkin, tradicionalmente considerados os tumores sólidos abdominais malignos mais frequentes na infância. Já em 1969 Marigo havia observado consideráveis diferenças no padrão das neoplasias malignas no Brasil, em relação à Europa e Estados Unidos, afirmando que "entre as diferenças mais notáveis estavam as altas frequências de doença de Hodgkin, tumores corticais adrenais e carcinomas renais".²⁰ Maksoud revela a existência de 72 pacientes pediátricos com ACSR no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo e analisa 15 casos com detalhes.¹⁹ Artigas também conta com vários casos e publicou sua experiência rara - 2 recém-nascidos com ACSR congênito.¹ Até dezembro de 1986 nossa casuística chegava a 66 pacientes entre 5 meses e 13 anos de idade.

A cirurgia radical, com exérese total do tumor e de eventuais tecidos e órgãos vizinhos invadidos, tem sido considerada a única possibilidade terapêutica capaz de proporcionar sobrevida em crianças portadoras de ACSR. Lee afirma que "a ressecção cirúrgica foi a terapêutica definitiva em todos os pacientes", numa série de 8.¹⁶ Daneman enfatiza que o "único tratamento curativo é a remoção cirúrgica completa".³ Todos os pacientes de LeFevre sem remoção completa do tumor faleceram.¹⁷

A quimioterapia adjuvante tem mostrado resultados inconsistentes, na maioria das vezes decepcionante.

Até recentemente utilizava-se uma única droga, o ortho-para-DDD (o,p'-DDD). Desde 1966 esta droga vem sendo utilizada, sendo Hutter um dos primeiros a publicar os resultados de sua aplicação.¹³ Zaitoon ressalta que a droga age diretamente na córtex adrenal, causando um bloqueio na liberação de hormônios pelo tumor, com redução dos efeitos desagradáveis da secreção tumoral, tais como hipertensão arterial, distúrbios gastro-intestinais e efeitos neuromotores; "entretanto não é curativa".²⁵ Kay conclue seu trabalho dizendo que "a extirpação cirúrgica agressiva associada à quimioterapia adjuvante com o,p'-DDD são essenciais para aumentar a sobrevida de crianças com ACSR", baseado na utilização da droga em 5 pacientes.¹⁵ Dehner também utilizou-a sem concluir sobre a resposta obtida.⁴ Hutchinson, Holcombe e Raney não obtiveram resposta favorável com a administração de o,p'-DDD em pequeno número de crianças.^{12,9,21} Vários outros relatos concordam com a idéia de Zaitoon, de que a droga reduz a sintomatologia dos pacientes com doença disseminada, ao bloquear a liberação hormonal pelo tumor, mas sem interferir na sua evolução natural. Na realidade a análise do verdadeiro papel do o,p'-DDD no tratamento do ACSR fica prejudicado, pela falta de estudos prospectivos randomizados.

Recentemente novas drogas e esquemas foram introduzidos em alguns centros, na tentativa de mudar a evolução de pacientes com tumores inoperáveis, parcialmente retira-

dos, recidivados ou com metástases. Jaffe refere-se a dois pacientes que receberam diferentes esquemas quimioterápicos adjuvantes após cirurgia- o primeiro, um lactente com 5 meses de idade, com tumor ressecado, que recebeu no pós-operatório a associação de actinomicina-D, ciclofosfamida e 5-fluorouracil e está vivo e livre de doença 21 meses após o diagnóstico; o segundo, uma adolescente com 13 anos de idade que faleceu após cirurgia e um curso de 3 meses de quimioterapia com adriamicina, ciclofosfamida, vincristina e 5-fluorouracil.¹⁴ Van Slooten utilizou um esquema com ciclofosfamida, doxorubicin e cisplatina em 11 pacientes pediátricos com ACSR em fase avançada e obteve "2 respostas parciais e 6 estabilizações".²³ Chan teve a oportunidade de tratar 12 crianças, em um período de 38 anos, com ACSR e em 3 pacientes com recidiva (2) ou metástases (1) utilizou associação de o,p'-DDD, 5-fluorouracil e radioterapia - aconselha combinações de radioterapia e quimioterapia para todos os pacientes com tumor não totalmente removido.² Haq afirma que "a experiência com quimioterapia no ACSR, além do o,p'-DDD é praticamente inexistente" e relata sua experiência num total de 27 esquemas com vários quimioterápicos em 12 pacientes com doença metastática; obteve respostas de curta duração e acredita que agentes alquilantes e doxorubicin têm alguma atividade anti-tumoral. Conclui que "estudos cooperativos multi-institucionais são necessários para detectar atividade de drogas e combinações de drogas contra a

neoplasia".⁶

A tentativa de oferecer alguma chance de sobrevivência a pacientes com recidiva tem levado alguns autores a propor re-operação eletiva 3 a 6 meses após a primeira cirurgia, em pacientes selecionados; esta seleção, porém, não tem sido uniforme entre os serviços que a praticam.

Torna-se evidente a necessidade de estudos prospectivos, multi-institucionais, na mesma linha de pesquisa do National Wilms Tumor Study e de outros grupos cooperativos, afim de que se possa obter respostas objetivas e conclusões confiáveis. No Brasil há condições de se estabelecer este tipo de trabalho, com 3 ou 4 grupos associados, cujo volume de novos casos permitirá alcançar os objetivos acima em espaço de tempo relativamente curto. Para que se possa, porém, iniciar tal projeto é fundamental que todos os parâmetros sejam padronizados entre as diversas instituições envolvidas. Um destes parâmetros é o estadiamento.

A importância do estadiamento no contexto das neoplasias malignas baseia-se na definição do prognóstico e da conduta terapêutica. Pouca importância tem sido dada ao estadiamento do ACSR na literatura, cada autor usando critérios próprios para considerar este ou aquele caso mais grave, merecedor ou não de algum tipo de terapêutica adjuvante, ou diferentes táticas cirúrgicas. Entende-se, em parte, a despreocupação com o estadiamento pelo fato de que até há

pouco tempo não se cogitava, em larga escala, de outro modo de tratamento que não a cirurgia.

O estadiamento utilizado é o de MacFarlane, datado de 1958, posteriormente modificado por Sullivan (1978).^{18,22} Henley, na revisão de sua casuística, com um total de 62 pacientes adultos, classificou-os de acordo com o estadiamento de MacFarlane-Sullivan, concluiu que o estadiamento é de valor prognóstico e recomenda tratamento cirúrgico agressivo nos estádios I a III e sugere a necessidade de estudo prospectivo randomizado de tratamentos adjuvantes em todos os estádios do ACSR.⁷

O estadiamento de MacFarlane-Sullivan tem o seguinte enunciado:

- Estadio I - Tumor menor do que 5 cm , sem invasão local, comprometimento de linfonodos ou metástases
- Estadio II - Tumor maior do que 5 cm , sem invasão local, comprometimento de linfonodos ou metástases
- Estadio III - Comprometimento de linfonodos regionais e ou invasão local
- Estadio IV - Metástases

Nós consideramos este estadiamento inadequado nos pacientes pediátricos, por não incluir fatores importantes de prognóstico em crianças, já que foi dimensionado a partir de experiências obtidas exclusivamente com pacientes adultos.

O objetivo deste trabalho é, através de uma análise retrospectiva de nossa casuística, definir parâmetros que

tenham influído no prognóstico e que devam fazer parte de um estadiamento específico para crianças portadoras de ACSR.

Hough e colaboradores realizaram um importante trabalho de análise matemática de dados clínicos e morfológicos com a finalidade de estabelecer fatores de prognóstico para ACSR, em 1979.¹⁰ Concluíram que os fatores de maior significância quanto à predição do surgimento de metástases são: perda de pêsso, massa tumoral, presença de septos fibrosos largos no seio da neoplasia, padrão difuso de crescimento tumoral, invasão vascular e grau de necrose celular tumoral. Verifica-se que 4 parâmetros são histológicos, um morfológico macroscópico e um clínico. Uma revisão, ainda em andamento, por parte dos patologistas, de nossos casos, tem sido consistente com as conclusões de Hough em relação aos parâmetros histológicos. Os parâmetros clínicos, porém, são discutíveis, porque novamente foram obtidos de uma série de pacientes predominantemente adultos: dos 41 casos de Hough somente 8 referiam-se a crianças. O parâmetro clínico que sua estatística revelou ser de significância prognóstica - perda de pêsso - é raro em crianças (3/43 em nossa casuística), caindo de valor na área pediátrica.

O estadiamento de qualquer neoplasia maligna deve ser estabelecido a partir de dados clínicos obtidos pela anamnese, exame físico e exames complementares; dados cirúrgicos, isto é, dados obtidos pelo cirurgião durante o ato operatório e dados morfológicos macroscópicos do tu-

mor, obtidos logo após sua exérese. Os dados do exame microscópico não fazem parte do estadiamento imediato, podendo porém, modificá-lo posteriormente.

Vamos obter, dos prontuários de nossos pacientes, dados suficientes para estabelecer um estadiamento aplicável ao adenocarcinoma da supra-renal na infância.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 CASUÍSTICA

Inicialmente foi realizado um levantamento dos prontuários de 66 crianças portadoras de ACSR, atendidas entre janeiro de 1969 e dezembro de 1986, no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná e na Associação Hospitalar de Proteção à Infância Dr. Raul Carneiro, na cidade de Curitiba.

A seguir foram selecionados 43 prontuários que continham elementos para preencher os seguintes requisitos:

- a) ter o diagnóstico confirmado por exame anátomo-patológico a partir de espécimes tumorais obtidos através da remoção cirúrgica do tumor, biópsia, obtenção de fragmento tumoral após o óbito ou por necrópsia;
- b) conter todos os dados pesquisados;
- c) seguimento mínimo de 24 meses.

2.2 LEVANTAMENTO DE DADOS

Os seguintes dados foram obtidos dos prontuários:

- a) Idade - classificada em abaixo de 1 ano, a seguir de ano em ano até os 8 anos completos e acima de 8 anos;
- b) Sexo;

- c) Raça - classificada em branca, parda, negra e amarela;
- d) Apresentação clínica - classificação dos pacientes em 3 formas clínicas, de acordo com a predominância de sinais e sintomas;
- e) Exames laboratoriais - resultados das dosagens de 17-KS e 17-OH em urina de 24 horas, assim como da dehidroepiandrosterona e do teste de supressão com dexametasona;
- f) Lateralidade - identificação da glândula comprometida, através de exames por imagem;
- g) Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico - expressado em meses;
- h) Índice de sobrevida - expressado em meses, considerando-se sobrevida o paciente vivo 24 meses após o diagnóstico, e com a seguinte sub-divisão:
- 1) livre de doença (LD),
 - 2) com recidiva (RC),
 - 3) com metástases (MT);
- i) Tratamento - relação dos diversos tipos de condutas terapêuticas utilizadas;
- j) Recidiva - número de pacientes com recidiva após cirurgia macroscopicamente radical;
- k) Metástases - obtenção dos seguintes dados:
- 1) pacientes com metástases ao diagnóstico,
 - 2) aparecimento de metástases após cirurgia

macroscopicamente radical, com ou sem recidiva prévia,

- 3) intervalo de tempo, em meses, entre o diagnóstico e o aparecimento de metástases, nos pacientes submetidos à cirurgia macroscopicamente radical, nos pacientes submetidos a cirurgia paliativa e nos pacientes não operados,
- 4) achados de necrópsias;
- l) Estadiamento - classificação dos pacientes de acordo com o estadiamento de MacFarlane-Sullivan;
- m) Dados morfológicos tumorais e operatórios - tais como:
 - 1) diâmetro do tumor,
 - 2) peso do tumor,
 - 3) ruptura da cápsula tumoral durante a operação,
 - 4) invasão de tecidos e ou órgãos vizinhos.

2.3 CORRELAÇÃO DE DADOS

As seguintes correlações foram selecionadas:

- a) Idade x índice de sobrevida;
- b) Sexo x índice de sobrevida;
- c) Forma clínica x índice de sobrevida;
- d) Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico x índice de sobrevida;
- e) Tratamento x índice de sobrevida;

- f) Diâmetro do tumor x índice de recidiva;
- g) Pêso do tumor x índice de recidiva;
- h) Invasão de tecidos e ou órgãos vizinhos x índice de sobrevida;
- i) Recidiva x índice de sobrevida;
- j) Idade x índice de recidiva;
- k) Ruptura trans-operatória da cápsula tumoral x índice de recidiva;
- l) Invasão local de tecidos e ou órgãos vizinhos x índice de recidiva;
- m) Intervalo entre o início da sintomatologia e diagnóstico x índice de recidiva;
- n) Estadiamento de MacFarlane-Sullivan x índice de sobrevida.

2.4 METODOLOGIA ESTATÍSTICA

A análise estatística consistiu no estudo da relação percentual entre os parâmetros correlacionados. Foi utilizado o teste Z para proporções e ou porcentagens, aplicável quando existe uma distribuição binomial.

Colocamos em prova a hipótese de igualdade populacional das proporções, usando a expressão:

$$t = \frac{p_1 - p_2}{\sqrt{\frac{p_0 q_0}{N_1} + \frac{p_0 q_0}{N_2}}}$$

, que tem distribuição segundo a hipótese de igualdade normal com média zero e variância igual a 1.

3. RESULTADOS

3.1 LEVANTAMENTO DE DADOS

Idade - A maioria absoluta dos pacientes encontrava-se abaixo dos 5 anos de idade (74,41%), sendo que 13/43 (30,23%) tinha menos de 2 anos (Tabela I).

TABELA I
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
DISTRIBUIÇÃO ETÁRIA

<u>Idade</u>	<u>N</u>
Abaixo de 1 ano	5
1 a 2 anos	8
2 a 3 anos	8
3 a 4 anos	5
4 a 5 anos	6
5 a 6 anos	4
6 a 7 anos	3
7 a 8 anos	2
Acima de 8 anos	<u>2</u>
Total	43

Sexo - 3/4 dos pacientes pertenciam ao sexo feminino: 33/43.

Raça - 39 pacientes eram da raça branca, 2 da raça negra, 1 da raça amarela e 1 era pardo.

Apresentação clínica - Com excessão de 2 crianças assintomáticas, tôdas as outras apresentavam sinais clínicos de produção excessiva de hormônios corticais adrenais. Todos apresentavam sinais de virilização; em 31 deles associavam-se sinais da síndrome de Cushing. Desta maneira é possível reconhecer 3 tipos clínicos:

- a) virilização + Cushing;
- b) virilização isolada;
- c) assintomático.

Não tivemos nenhum caso de Cushing isolado e nenhum caso de feminização (Tabela II).

TABELA II

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA

FORMAS CLÍNICAS

<u>Forma clínica</u>	<u>N</u>	<u>%</u>
Virilização + Cushing	31	72,10
Virilização isolada	10	23,25
Assintomático	<u>2</u>	<u>4,65</u>
Total	43	100,00

Em 22/41 pacientes com sinais endócrinos o tumor era palpável. Ganho ppondero-estatural foi identificado em 22

pacientes. Perda de peso acentuada, com outros sinais de síndrome maligna estava presente em 3 meninas somente, com virilização sem Cushing. 29/43 crianças apresentavam hipertensão arterial, todos com manifestações cushingóides; portanto 93% dos pacientes com Cushing eram hipertensos.

Exames laboratoriais - Os exames laboratoriais que confirmaram o diagnóstico clínico foram, basicamente, dosagens urinárias de metabólitos de hormônios produzidos pela córtex adrenal:

a) A excreção urinária de 17-cetosteróides (17-KS) foi dosada em 41 pacientes e estava elevada em todos;

b) A excreção urinária de 17-hidroxicorticóides (17-OH) foi dosada em 41 pacientes e estava elevada em 38.

Em 24 crianças foi dosada a dehidroepiandrosterona (DHEA): estava elevada em 18 e normal em 6; nos casos em que a dosagem foi normal, os pacientes eram portadores de tumores pequenos (menor do que 5 cm. em diâmetro).

O teste de supressão com dexametasona foi realizado em 12 pacientes, não havendo queda dos níveis hormonais em todos.

Lateralidade - O tumor era palpável em 24/43 pacientes. Mesmo nas crianças com tumor palpável realizou-se urografia excretora; em 10 dos 19 casos com um tumor impalpável ela foi normal, não permitindo localizar o lado da lesão, já que tratava-se de tumores pequenos, que não deslocavam o rim. Além de identificar o lado do tumor em 9 casos

a urografia identificou as seguintes lesões associadas:

- a) litíase piélica no rim contra-lateral em 1 caso;
- b) duplicidade pielo-ureteral no rim contra-lateral em 1 caso;
- c) silêncio renal ipsi-lateral em 6 casos.

A ultrassonografia foi realizada em 13/19 pacientes com tumor impalpável e localizou-o em todos.

Dois pacientes tiveram o tumor localizado somente à cirurgia - foram atendidos antes da disponibilidade do ultrassom em nossos hospitais.

O lado direito estava comprometido em 24 casos (55,8%) e o lado esquerdo em 19 casos (44,2%), não havendo, portanto, tendência para nenhum dos lados. Não registramos nenhum caso de tumor bilateral.

Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico - O tempo decorrido entre o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas e o diagnóstico variou de 3 semanas a 18 meses, com média de 4,6 meses e mediana entre 3 a 4 meses (Tabela III).

Índice de sobrevida - A sobrevida global foi de 20/43 pacientes, correspondendo a 46,51%. Entre as crianças que foram à óbito existem algumas que não foram submetidas à cirurgia; excluindo-se estas a sobrevida foi de 20/39, ou seja, 51,28%. Das 20 sobrevidas, 18 são livre de doença e 2 com recidiva. Percebe-se assim que nenhum paciente com metástase sobreviveu até 24 meses.

TABELA III
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
INTERVALO ENTRE O INÍCIO DA SINTOMATOLOGIA E O
DIAGNÓSTICO

<u>Tempo</u>	<u>N</u>
Menos de 1 mes	4
1 a 3 meses	10
3 a 6 meses	12
6 a 9 meses	12
Mais de 9 meses	<u>5</u>
Total	43

Tratamento - Os pacientes foram submetidos a várias modalidades de tratamento, especificadas na Tabela IV.

TABELA IV
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
TRATAMENTO

<u>Tratamento</u>	<u>N</u>
Exérese radical	28
Exérese radical + quimioterapia	2
Exérese parcial	3
Exérese parcial + quimioterapia	2
Biópsia + quimioterapia	4
Quimioterapia + radioterapia	2
Radioterapia	1
Sem tratamento	1
	Total= 43

Considerou-se exérese radical inclusive os casos em que tecidos e órgãos vizinhos estavam invadidos pelo tumor, desde que retirados junto com a massa tumoral, não restando tumor residual macroscópico.

Recidiva - Dos 30 pacientes submetidos à exérese radical, 12 apresentaram recidiva, no leito tumoral, sendo 8 portadores de tumores limitados à suprarrenal e 4 com algum grau de invasão peri-tumoral. O tempo decorrido entre a cirurgia e a recidiva variou de 1 a 9 meses, a maioria (6) ocorrendo 4 meses após a operação inicial. 5 pacientes foram reoperados; 3 apresentaram 2ª recidiva e foram operados novamente; 1 voltou a recidivar e foi mais uma vez submetido à intervenção cirúrgica, desta vez em outro Serviço de Cirurgia Pediátrica; dos reoperados, 2 sobreviveram.

Metástases - 7 pacientes apresentavam metástases ao internamento. 16 apresentaram metástases posteriormente, num intervalo de tempo que variou de 1 a 18 meses; destes 16, 10 haviam sido submetidos à cirurgia macroscopicamente radical, e todos apresentaram recidiva antes da metástase, isto é, nenhum paciente com cirurgia radical metastatisou sem ter tido recidiva local primeiro. As metástases surgiram mais precocemente (média de 3 meses) nos pacientes não operados e com cirurgia paliativa ou biópsia. O tempo médio de aparecimento de metástases nos 10 casos com cirurgia radical foi de 6 meses. Foram realizadas 8 necrópsias e os órgãos metastatisados estão relacionados na Tabela V.

TABELA V
METÁSTASES NO ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL
NA INFÂNCIA _ 8 NECRÓPSIAS

<u>Órgãos comprometidos</u>	<u>N</u>
Fígado	6
Pulmão	5
Ossos longos	3
Pâncreas	2
Cérebro	2
Mesentério	2
Intestino delgado	2
Outros 11 órgãos e locais	1

Dados morfológicos - obtidos de 30 cirurgias radicais:

- a) diâmetro do tumor: maior do que 5 cm: 21;
menor do que 5 cm: 9;
- b) peso: abaixo de 100 g: 19;
acima de 100 g: 11;
- c) ruptura da cápsula do tumor durante a cirurgia:
9/30;
- d) invasão macroscópica de tecidos ou órgãos vizinhos:
8/30.

A ruptura da cápsula ocorreu 3 vezes em tumores pequenos, menores do que 5 cm. em diâmetro, friáveis e de difícil manuseio, apesar de pequenos; em 6 vezes ocorreu durante a dissecação de grandes tumores. A invasão local foi

observada 1 vêz em um paciente com um tumor pequeno, menor do que 5 cm em diâmetro e nas outras 7 vezes em pacientes com tumores grandes.

3.2 CORRELAÇÃO DE DADOS

Idade x índice de recidiva - observamos nítida diferença em relação à sobrevida entre as crianças de baixa idade em relação às maiores, sendo 2 anos a idade a partir da qual as taxas mudam acentuadamente (Tabela VI).

TABELA VI

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA

ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO À IDADE

<u>Idade</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Abaixo de 2 anos	13	11	84,61
Acima de 2 anos	<u>30</u>	<u>9</u>	<u>30,00</u>
Total	43	30	46,51

t= 3,29
p< 0,01

Sexo x índice de sobrevida - Não existe diferença de sobrevida entre os sexos: 18/33 no sexo feminino e 6/10 no sexo masculino (Tabela VII).

Forma clínica x índice de sobrevida - Também não se observou diferença nas taxas de sobrevida entre os casos com formas clínicas diferentes (Tabela VIII).

TABELA XI

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA

ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO DIÂMETRO DO TUMOR

<u>Diâmetro</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Menos de 5 cm	21	15	71,42
Mais de 5 cm	<u>9</u>	<u>5</u>	<u>55,55</u>
Total	30	20	66,66

t= 0,84
NS

TABELA XII

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA

ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO PÊSO DO TUMOR

<u>Pêso</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Menos de 100 g	19	15	78,94
Mais de 100 g	<u>11</u>	<u>5</u>	<u>45,45</u>
Total	30	20	66,66

t= 1,87
NS

Invasão de tecidos e ou órgãos vizinhos x índice de sobrevivida - Testamos a hipótese de que a invasão local pelo tumor teria influência em relação às taxas de sobrevivida e verificamos que tal fato não é verdadeiro. Este fenômeno foi verificado em 8 dos 30 pacientes submetidos à cirurgia radical, e 5 sobreviveram; outros 22 sem invasão local foram operados e 15 sobreviveram (Tabela XIII).

TABELA X
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO

<u>Tratamento</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Exérese radical	28	19	67,85
Exérese radical + quimioter.	2	1	
Exérese parcial	3	0	
Exérese parcial + quimioter.	2	0	
Biópsia + quimioterapia	4	0	
Quimioterapia + radioterapia	2	0	
Radioterapia	1	0	
Sem tratamento	<u>1</u>	<u>0</u>	<u> </u>
Total	43	20	46,51

Diâmetro do tumor x índice de sobrevivida - a análise da relação existente entre o diâmetro do tumor e a sobrevivida demonstrou que não existe significância estatística entre taxas de sobrevivida e tumores maiores ou menores do que 5 cm de diâmetro (Tabela XI).

Pêso do tumor x índice de sobrevivida - existindo correlação entre diâmetro e pêso do tumor, os resultados comprovam não haver relação entre taxas de sobrevivida e tumores com mais ou menos de 100 g de pêso (Tabela XII).

Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico x índice de sobrevida - Existe queda nas taxas de sobrevida proporcional ao retardo na definição do diagnóstico e consecutivo tratamento. Quando a demora em se fazer o diagnóstico vai além dos 6 meses há significância estatística (tabela IX).

TABELA IX

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA

ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO RETARDO NO DIAGNÓSTICO

<u>Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Menos de 6 meses	26	18	69,23
Mais de 6 meses	<u>17</u>	<u>2</u>	<u>11,76</u>
Total	43	20	46,51

t= 3,69
p< 0,001

Tratamento x índice de sobrevida - Em nossa série de pacientes tratados por ACSR os únicos que sobreviveram foram aqueles submetidos à exérese radical do tumor. Em todas as outras eventualidades terapêuticas ocorreu o óbito. Não fizemos tentativa de obter informações a respeito da quimioterapia e radioterapia porque foram utilizados esquemas diferentes, com várias drogas e associações, em pequeno número de casos (Tabela X).

TABELA VII
 ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
 ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO SEXO

<u>Sexo</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Feminino	33	15	45,45
Masculino	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>50,00</u>
Total	43	20	46,51

t= 0,25
NS

TABELA VIII
 ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
 ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO À FORMA CLÍNICA

<u>Forma Clínica</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Virilização + Cushing	31	14	45.16
Virilização isolada	<u>10</u>	<u>5</u>	<u>50,00</u>
Total	41	19	46,34

t= 0,26
NS

Não levamos em consideração os pacientes com a forma assintomática porque são apenas 2, sendo que um está vivo e livre de doença há 10 anos e outro faleceu 7 meses após cirurgia macroscopicamente radical.

Idade x recidiva - Assim como existe relação direta entre idade abaixo ou acima de 2 anos e sobrevida, existe o mesmo fator etário em relação à recidiva. Dos 30 pacientes submetidos à cirurgia macroscopicamente radical, 17 estavam acima dos 2 anos de idade e 58,82% deles apresentaram recidiva contra apenas 2/13 (15,38%) dos pacientes com idade abaixo dos 2 anos (Tabela XV).

TABELA XV
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
RECIDIVA EM RELAÇÃO À IDADE

<u>Idade</u>	<u>N</u>	<u>Recidiva</u>	<u>%</u>
Abaixo de 2 anos	13	2	15,38
Acima de 2 anos	<u>17</u>	<u>10</u>	<u>58,82</u>
Total	30	20	40,00

t= 2,38

p< 0,01

Ruptura x recidiva - A ruptura da cápsula tumoral durante cirurgia é considerada habitualmente causa de recidiva, devido implante de células neoplásicas no leito do tumor. Em nossa série esta relação não pôde ser demonstrada, já que dos 30 pacientes submetidos à cirurgia radical, 9 apresentaram ruptura da cápsula durante a operação e 5 (55,55%) recidivaram, o que não é estatisticamente significativo em relação ao número de recidivas em

TABELA XIII
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO À
INVASÃO TUMORAL LOCAL

<u>Invasão local</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Sim	8	5	62,50
Não	<u>22</u>	<u>15</u>	<u>68,18</u>
Total	30	20	66,66

t= 0,29
NS

Recidiva x índice de sobrevida - É um fator extremamente importante e que necessita ser valorizado, a recidiva tumoral, já que dos 12 pacientes que a apresentaram após cirurgia macroscopicamente radical, somente 2 sobreviveram, após reoperações (Tabela XIV).

TABELA XIV
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
RECIDIVA X SOBREVIDA

<u>Recidiva</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
Sim	12	2	16,66
Não	<u>18</u>	<u>18</u>	<u>100,00</u>
Total	30	20	66,66

t= 4,74
p< 0,001

pacientes cujo tumor foi retirado com a cápsula íntegra:
7/21, o que corresponde a 33,33% (Tabela XVI).

TABELA XVI

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
RECIDIVA EM RELAÇÃO À RUPTURA DA CÁPSULA

<u>Ruptura</u>	<u>N</u>	<u>Recidiva</u>	<u>%</u>
Sim	9	5	55,55
Não	<u>21</u>	<u>7</u>	<u>33,33</u>
Total	30	12	40,00

t= 1,13
NS

Invasão local x recidiva - A invasão local do tumor em relação à órgãos e ou tecidos peri-tumorais não condicionou aumento no índice de recidivas (Tabela XVII).

TABELA XVII

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
RECIDIVA EM RELAÇÃO À INVASÃO LOCAL

<u>Invasão local</u>	<u>N</u>	<u>Recidiva</u>	<u>%</u>
Sim	8	4	50,00
Não	<u>22</u>	<u>8</u>	<u>36,30</u>
Total	30	12	40,00

t= 0,67
NS

Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico x recidiva - Entre os 30 pacientes que foram submetidos à cirurgia macroscopicamente total, os que tinham tido diagnóstico tardio tiveram evolução menos favorável (Tabela XVIII).

TABELA XVIII

ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA

RECIDIVA EM RELAÇÃO AO RETARDO NO DIAGNÓSTICO

<u>Tempo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico</u>	<u>N</u>	<u>Recidiva</u>	<u>%</u>
Menos de 6 meses	26	8	30,76
Mais de 6 meses	<u>4</u>	<u>4</u>	<u>100,00</u>
Total	30	12	40,00
			t= 2,63
			p< 0,01

Estadiamento x sobrevida - Estadiando os nossos casos pelo estadiamento de MacFarlane-Sullivan obtivemos uma relação estadiamento/sobrevida que está demonstrada na Tabela XIX.

Observa-se que não existe correlação lógica entre os estadios e os índices de sobrevida, sendo que a sobrevida é maior entre os pacientes do estadio II do que os do estadio I.

TABELA XIX
ÍNDICE DE SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO ESTADIAMENTO
DE MACFARLANE-SULLIVAN

<u>Estadio</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
I	15	10	66,66
II	7	5	71,42
III	14	5	35,71
IV	<u>7</u>	<u>0</u>	<u> </u>
Total	43	20	46,51

4. DISCUSSÃO

O estadiamento de pacientes portadores de neoplasias malignas deve obedecer a certos critérios, para que possa atingir seus objetivos.

Os objetivos são permitir uma avaliação prognóstica e o planejamento de esquemas e táticas terapêuticas.

Facilidade de aplicação e coerência são os critérios que um esquema de estadiamento deve respeitar.

Para ser facilmente aplicável deve conter o menor número possível de parâmetros, que são na realidade fatores de prognóstico, somente os essenciais, acessíveis à avaliação sem necessidade de tecnologia excessivamente sofisticada. Estadiamentos com grande número de variáveis e sub-divisões são de aplicação e compreensão difíceis, prejudicando a utilização em larga escala e frequentemente caindo no esquecimento.

Estadiar é dividir o total dos indivíduos portadores de uma neoplasia maligna em grupos com o mesmo grau de envolvimento pela doença e com as mesmas chances de sobrevivência; esta é a coerência que devemos exigir de um estadiamento.

Vamos analisar os resultados de nossa pesquisa, a fim de obter dados que permitam elaborar um estadiamento aplicável e coerente em crianças portadoras de ACSR.

Os resultados mostraram que têm correlação com taxas de sobrevivência os seguintes parâmetros, entre todos os estu-

dados: idade, tratamento, intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico e a recidiva local após cirurgia. Vamos analisar cada um destes tópicos:

1. Idade - Na revisão da literatura realizada por Humphrey já havia sido detectada a importância da idade em relação ao prognóstico.¹¹ Humphrey dividiu os pacientes em dois grupos, denominados infantil e adolescente. O grupo chamado infantil (até 7 anos de idade, 75% abaixo dos 2 anos), apresentou sobrevida de 53%, enquanto o grupo adolescente (9 a 16 anos) apresentou sobrevida de 17%. No grupo estudado por nós observa-se à luz da Tabela VI, uma nítida influência da idade em relação à sobrevida, que torna-se estatisticamente significativa quando o limite de idade é o de 2 anos. Desta maneira torna-se obrigatória a presença do fator idade como um dos componentes do estadiamento.

2. Tratamento - Não há como deixar de reconhecer a absoluta necessidade de ressecção total do tumor para que haja alguma chance de cura em crianças portadoras de ACSR. Dos nossos 43 pacientes, sobreviveram 20 dos 30 que tiveram a oportunidade de ter o tumor retirado. Todos os outros 23 em que a exérese total não foi possível vieram a falecer, 1 a 9 meses após o diagnóstico. Consideramos, desta maneira, ser elemento indispensável do estadiamento a condição de ressecabilidade do tumor.

3. Intervalo entre o início da sintomatologia e o diagnóstico - Como soe acontecer nas neoplasias malignas, também no ACSR na infância a demora na definição do diagnóstico é de importância decisiva em relação ao prognóstico. Esta relação está definida nos resultados demonstrados na Tabela IX. Quando o intervalo de tempo é superior a 6 meses, as possibilidades de cura tornam-se remotas (2/17). Não acreditamos, porém, que este parâmetro deva necessariamente fazer parte do enunciado dos estadios, porque está embutido em outros, dos quais o mais importante é a possibilidade de retirada total do tumor. É evidente que pacientes com tumor há mais de 6 meses são portadores grandes massas, inoperáveis ou incompletamente excisados. Cometendo uma infração às normas ortodoxas de apresentação de trabalhos científicos vamos nos reportar a um resultado não relatado no capítulo correspondente. Refere-se à possibilidade de ressecção macroscopicamente radical do tumor em relação ao intervalo de tempo entre o início da sintomatologia e diagnóstico. Em tôdas as 26 crianças com intervalo menor de 6 meses foi possível a retirada total do tumor; em contra-partida, das 17 crianças com intervalo maior do que 6 meses, somente em 4 foi possível a exérese total. Este novo fato reforça a importância do diagnóstico precoce, mas também deixa clara a desnecessidade da inclusão do parâmetro no estadiamento, porque êle está diretamente relacionado à retirada total ou não do tumor.

4. Recidiva - A recidiva local do tumor é um fato que ocorre tardiamente, algum tempo após uma cirurgia, não podendo, portanto, fazer parte do estadiamento. Apesar disto cremos ser de interêsse fazer algumas considerações a respeito, porque ajuda-nos a compreender o comportamento biológico desta neoplasia. Chama a atenção que todos os 10/30 pacientes submetidos à cirurgia radical e que vieram a apresentar metástases e foram à óbito, apresentaram recidiva local do tumor antes da metástase. As metástases, portanto, ocorrem tardiamente, a recidiva local precedendo-as. Os resultados mostram que à idade acima de 2 anos e ao intervalo acima de 6 meses entre o início da sintomatologia e o diagnóstico correspondem maiores riscos de recidiva. 5 pacientes com recidiva foram reoperados e 2 deles estão vivos: 1 foi reoperado uma vez e o outro apresentou novas recidivas, e já sofreu um total de 4 cirurgias. Há mais pacientes com tempo de evolução inferior a 24 meses e que não fazem parte do grupo de casos analisados neste trabalho, que apresentaram recidiva, foram reoperados, alguns mais de 1 vez e que continuam vivos. 7 pacientes com recidiva não reoperados, com ou sem Qt e ou RT, faleceram. Concluimos que deve-se seguir estes pacientes atentamente, a intervalos curtos, e enquanto a doença permanecer localizada, não desistir, considerar cada recidiva como tumor primário e tratar de ressecá-lo enquanto possível. Estudos preliminares têm demonstrado que os pacientes que recidivam devem apresentar componentes

histológicos capazes de prever a evolução desfavorável, necessitando terapêutica adjuvante, além da cirurgia (QT e eventualmente RT).

Os parâmetros estudados e que não mostraram ser fatores estatisticamente válidos para o prognóstico foram: sexo, tipo clínico, tamanho do tumor (diâmetro e peso) e invasão de tecidos ou órgãos vizinhos ao tumor.

Sexo e forma clínica definitivamente não têm valor prognóstico e os números das Tabelas VII e VIII deixam isto muito claro. Não fizemos considerações a respeito da forma clínica assintomática, considerada por muitos mais maligna do que as formas com sinais endócrinos. Já vimos que há dois casos assintomáticos na nossa série: 1 paciente, sexo feminino, diagnosticada aos 4 meses de idade, está viva e livre de doença há 10 anos; outro, sexo feminino, diagnosticada aos 3 anos de idade, com tumor muito grande (20 cm de diâmetro), faleceu 7 meses após cirurgia. A maior malignidade do tipo assintomático deve-se, provavelmente, ao diagnóstico tardio, só possível de suspeitar-se quando u'a massa é palpada no abdome.

Tamanho do tumor e invasão local merecem uma análise mais profunda. As conclusões da literatura não são uniformes em relação aos dois parâmetros.

MacFarlane considerou o tamanho do tumor um dado relevante e incluiu-o como um dos parâmetros de seu estadia-

mento, sendo 5 cm de diâmetro o limite entre tumor pequeno e grande.¹⁸ LeFevre diz que em seus casos, 94% daqueles com tumores pesando menos de 150 g sobreviveram, contra 22% dos portadores de tumores com mais de 150 g.¹⁷ Hough afirma que entre os critérios morfológicos estudados, a massa tumoral foi estatisticamente de valor na predição do aparecimento de metástases, mas o foi no limite da significância estatística.¹⁰ Já Holcombe afirma que 5 de seus 13 pacientes pediátricos tinham grandes tumores; 2 faleceram, mas os outros 3 "incluindo um lactente com carcinoma adrenal bilateral e metástases hepáticas não tinham evidência de doença 1,5 a 25 anos após a ressecção do tumor".⁹ Em nossos casos, utilizando 5 cm de diâmetro e 100 g de peso como limites, encontramos 78% de sobrevida nos tumores menores e 45% nos tumores maiores (o índice de sobrevida é diferente numérica mas não estatisticamente). Note-se, ainda, que estudamos tamanho de tumor e invasão local somente nos pacientes nos quais foi factível a exérese completa. Se incluirmos entre os tumores grandes e com invasão local aquelas crianças nas quais a ressecção não foi passível de ser realizada, também teremos resultados diferentes, já que a ressecção não foi possível exatamente devido ao volume muito grande do tumor e à invasão de estruturas vizinhas tais como cava, aorta, pâncreas, diafragma.

Em relação à invasão local pelo tumor também há contradições na literatura. Se para Halcombe "o único critério

que consistentemente separa tumores que metastatizaram de tumores que não o fizeram foi a extensão extracapsular e a invasão vascular", para Hough "diversos critérios não foram estatisticamente úteis em predizer metástases, entre êles, o tamanho celular, a proporção de células compactas em relação à células vesiculares, presença de células gigantes e invasão de tecidos moles".

O nosso ponto de vista é de que o tamanho do tumor e a invasão local têm importância na medida em que tumores de grande volume, envolvendo estruturas e órgãos importantes, tornam impossível ou dificultam a ressecção completa. Se, além de incluirmos os pacientes não operáveis, aumentássemos o tamanho do tumor, digamos para 10 cm de diâmetro e 150 g de peso, teríamos valores estatisticamente significantes em relação à sobrevida entre tumores pequenos e grandes. Assim, mais do que o tamanho do tumor e sua invasão local em si, o que importa é a possibilidade e facilidade de sua exérese radical. Em vista deste raciocínio e dos resultados das Tabelas XI, XII e XIII, decidimos não incluir tamanho do tumor e invasão local no enunciado do estadiamento.

A ruptura da cápsula tumoral durante cirurgia é considerado um acidente que contribui para a recidiva ou o aparecimento de metástases. Como vimos na Tabela XVI isto não foi confirmado na nossa experiência. Não acreditamos que a ruptura da cápsula justifique a passagem de determinado pa-

ciente para estadio mais avançado. Não deve, porém, ser um fato irrelevante, e deve ser estudado caso a caso, dependendo das circunstâncias em que ocorreu e do grau de contaminação do campo operatório.

Com base nos resultados e na discussão desenvolvida, traçamos o perfil do estadiamento que julgamos adequado a crianças portadoras de ACSR:

Estadio I - Paciente menor de 2 anos de idade, com tumor totalmente excisado

Estadio II - Paciente maior de 2 anos de idade, com tumor totalmente excisado

Estadio III- Exérese incompleta do tumor

Estadio IV - Metástases

Aplicando este estadiamento a nossos pacientes temos a seguinte distribuição: Estadio I - 13

Estadio II - 17

Estadio III - 6

Estadio IV - 7

A correlação entre estadio e sobrevida apresenta-se mais coerente do que a correlação do estadio de MacFarlane-Sullivan, como pode ser observado na Tabela XX.

TABELA XX
ADENOCARCINOMA DA SUPRA-RENAL NA INFÂNCIA
SOBREVIDA EM RELAÇÃO AO ESTADIMENTO PROPOSTO

<u>Estadio</u>	<u>N</u>	<u>Sobrevida</u>	<u>%</u>
I	13	11	84,61
II	17	9	52,94
III	6	0	
IV	7	0	

O fato de que todos os pacientes do estadio III, isto é, aqueles em que não foi possível a exérese radical do tumor, seja qual for a idade, tenham ido à óbito, demonstra que estudos prospectivos de quimioterapia adjuvante são necessários.

Mesmo não sendo frequente entre as crianças com ACSR, não podemos esquecer do dado clínico já citado como importante por vários autores - perda de peso. Dos nossos 43 casos, somente 3 apresentavam esta característica; eram todos pacientes do sexo feminino, acima de 2 anos de idade, que evoluíram mal, com recidiva, metástases e óbito. Se não consideramos este parâmetro suficientemente frequente para fazer parte do enunciado do estadio, julgamos no entanto ser suficientemente importante para justificar a divisão de cada estadio em 2 grupos: com ou sem perda de peso.

Outra divisão que se faz necessária é semelhante à que é usada no tumor de Wilms: com histologia favorável

e com histologia desfavorável. Os critérios de maior ou menor malignidade a partir de dados histológicos dependem do estudo realizado pelos patologistas, que devem publicar suas conclusões a curto prazo.

5. CONCLUSÕES

1- Idade abaixo de 2 anos e exêrese radical do tumor são os parâmetros clínicos mais importantes na avaliação de prognóstico em crianças portadoras de adenocarcinoma de suprarrenal.

2- O estadio proposto é o seguinte:

Estadio I - Paciente menor de 2 anos de idade,
com tumor totalmente excisado

Estadio II - Paciente maior de 2 anos de idade,
com tumor totalmente excisado

Estadio III - Exêrese incompleta do tumor

Estadio IV - Metástases

3- Cada estadio deve ser dividido em 2 grupos, de acordo com aspectos histológicos:

Com histologia favorável

Com histologia desfavorável

4- Cada estadio deve ser dividido em 2 grupos, de acordo com a presença ou não da perda de pênso:

Sem perda de pênso

Com perda de pênso

5- O estadiamento racional, específico para crianças portadoras de ACSR é o primeiro passo para estudos prospectivos cooperativos multi-institucionais, randomizados, de avaliação de quimioterapia e ou radioterapia adjuvante.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 ARTIGAS, J.L.R.; NICLEWICZ, E.A.; SILVA, A.P.; RIBAS, D. B.; ATHAYDE, S.L. Congenital adrenal cortical carcinoma. J. Pediat. Surgery, 11(2):247-52, 1976.
- 2 CHAN, H.S.L. Carcinoma of the adrenal gland in children: a study of 12 patients. Cancer Treat. Res., 17:325-30, 1983.
- 3 DANEMAN, A.; CHAN, H.S.L.; MARTIN, J. Adrenal carcinoma and adenoma in children: a review of 17 patients. Pediatr. Radiol., 13(1):11-8, 1983.
- 4 DEHNER, L.P. & FRANCIOSI, R.A. Adrenocortical neoplasia in the pediatric age group: a clinicopathologic study of seven cases. Cancer Treat. Res., 17:291-302, 1983.
- 5 DIDOLKAR, M.S.; BESCHER, R.A.; ELIAS, E.G.; MOORE, R.E. Natural history of carcinoma of adrenal cortex - a clinicopathologic study of 42 patients. Cancer, 47:2153-61, 1981.
- 6 HAQ, M.M.; LEGHA, S.S.; SAMAN, N.A.; BODEY, G.P.; BURGESS, M.A. Cytotoxic chemotherapy in adrenal cortical carcinoma. Cancer Treat. Res., 64(8/9):909-13, 1980.
- 7 HENLEY, D.J.; VAN HEERDEN, J.A.; GRANT, C.S.; CARNEY, J. A.; CARPENTER, P.C. Adrenal cortical carcinoma - a continuous challenge. Surgery, 94(6):916-31, 1983.
- 8 HOGAN, T.F.; GILCHRIST, K.W.; WESTRING, D.W.; CITRIN, D. L. A clinical and pathological study of adrenocortical carcinoma: therapeutic implications. Cancer, 45(11):2880-3, 1980.
- 9 HOLCOMBE, J.H.; PYSHER, T.J.; KIRKLAND, R.T. Functioning adrenocortical tumors in childhood. Cancer Treat. Res., 17:277-90, 1983.
- 10 HOUGH, A.J.; HOLLIFIELD, J.W.; PAGE, D.L.; HARTMANN, W.H. Prognostic factors in adrenal cortical tumors: a mathematical analysis of clinical and morphologic data. Am. J. Clin. Pathol., 72(3):390-9, 1979.
- 11 HUMPHREY, G.B.; PYSHER, T.; HOLCOMBE, J.H.; GROSS, M.; CHAN, H.S.L.; CUSHING, B.; D'ANGIO, G.L.; SCHEIN, P.;

- LEMERLE, J.; CARNEY, J.A.; RANEY, B. Overview on the management of adrenocortical carcinoma (ACC). Cancer Treat. Res., 17:349-58, 1983.
- 12 HUTCHINSON, R.J. & HEYN, R.M. Adrenocortical carcinoma in children. Cancer Treat. Res., 17:307-11, 1983.
- 13 HUTTER, A.M. & HAYHOE, D.E. Adrenal cortical carcinoma: clinical features of 138 patients. Am. J. Med., 41: 572-80, 1966.
- 14 JAFEE, N. & CANGIR, A. Cancer of the adrenal gland in children: experience at the M.D. Anderson Hospital and Tumor Institute. Cancer Treat. Res., 17:321-23, 1983.
- 15 KAY, R.; SCHUMACHER, O.P.; TANK, E.S. Adrenocortical carcinoma in children. Annual Meeting of the American Urological Association, 7., Las Vegas, 1983.
- 16 LEE, P.D.; WINTER, R.J.; GREEN, O.C. Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. Pediatrics, 76(3):437-44, 1985.
- 17 LEFEVRE, M.; GERARD-MARCHANT, R.; GUBLER, J.P.; CHAUS-SAIN, J.L.; Lemerle, J. Adrenal cortical carcinoma in children: 42 patients treated from 1958 to 1980 at Villejuif. Cancer Treat. Res., 17:265-76, 1983.
- 18 MACFARLANE, D.A. Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty five cases. Ann. R. Coll. Surg., 23(1):155-65, 1958.
- 19 MAKSOUD, J.G.; SANTOS, R.C.; SETIAN, N.; PINTO, V.A.C. Carcinoma de suprarrenal na infância: análise de 15 casos. Congresso Brasileiro de Cirurgia Pediátrica, 9., Curitiba, 1982.
- 20 MARIGO, C.; MULLER, H.; DAVIES, J.N.P. Survey of cancer in children admitted to a brazilian charity hospital. J. Nat. Cancer Inst., 43(6):1231-9, 1969.
- 21 RANEY, R.B. Jr; MEADOWS, A.T.; D'ANGIO, G.J. Adrenocortical carcinoma in children: experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1961-1980. Cancer Treat. Res., 17:303-5, 1983.

- 22 SULLIVAN, M.; BOILEAU, M.; HODGES, C.V. Adrenal cortical carcinoma. J. Urol., 120:660-5, 1978.
- 23 VAN SLOOTEN, H. & VAN OOSTEROM. CAP (cyclophosphamide, doxorubicin and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. Cancer Treat. Res., 17(4):377-9, 1983.
- 24 WEATHERBY, R.P. & CARNEY, J.A. Pathologic features of childhood adrenocortical tumors. Cancer Treat. Res., 17:217-48, 1983.
- 25 ZAITOON, M.M. & MACKIE, G.G. Adrenal cortical tumors in children. Urology, 12(6):645-9, 1978.

ANEXO - CASUÍSTICA

Caso	Idade	Sexo	Raça	Forma Clínica	Intervalo início/diag	Tratamento	Ruptura cápsula	Pêso tumor	Diâm tumor	Invasão local	Recidiva	Evolução
1	3m	F	Amar	V+C	3 sem	Ex.T.	Não	-	-	Sim	Não	LD
2	1a6m	F	Brc	V+C	2 m	Ex.T.	Não	-	-	Sim	Não	LD
3	7a2m	F	Brc	V+C	5m	Ex.T.	Sim	-	-	Não	Sim	Óbito
4	1a10m	F	Neg	V+C	4m	Ex.T.	Não	-	-	Não	Não	LD
5	3a11m	F	Brc	V+C	8m	Sem	x	x	x	x	x	Óbito
6	1a3m	F	Brc	V	5m	Ex.T.	Sim	-	-	Não	Não	LD
7	9m	F	Brc	V+C	1m	Ex.T.	Sim	-	+	Sim	Sim	Óbito
8	2a5m	F	Brc	V+C	3m	Ex.T.	Não	+	-	Não	Sim	Óbito
9	3a3m	F	Brc	Ast	9m	Ex.P.	Sim	x	x	Sim	x	Óbito
10	6m	F	Brc	V	1m	Ex.T.	Não	-	-	Não	Não	LD
11	7m	M	Brc	V	2m	Ex.T.	Sim	-	+	Sim	Sim	Óbito
12	9a6m	F	Brc	V+C	10m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Sim	Óbito
13	5a10m	M	Brc	V+C	12m	RT	x	x	x	x	x	Óbito
14	1a1m	F	Brc	V+C	4m	Ex.T.	Não	-	-	Sim	Não	LD
15	3a6m	M	Brc	V	4m	Ex.T.	Sim	-	-	Não	Não	LD
16	4a3m	F	Brc	V+C	2m	Ex.T.	Não	+	-	Não	Sim	Óbito
17	1a4m	F	Brc	V+C	2m	Ex.T.	Não	-	-	Não	Não	LD
18	6a5m	F	Neg	V+C	8m	QT+RT	x	x	x	x	x	Óbito
19	4m	F	Brc	Ast	1m	Ex.T.	Não	-	-	Sim	Não	LD
20	6a6m	M	Brc	V+C	5m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Não	LD
21	3a7m	F	Brc	V	8m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Sim	Óbito

Caso	Idade	Sexo	Raça	Forma clínica	Intervalo início/diag	Tratamento	Ruptura cápsula	Peso tumor	Diâm tumor	Invasão local	Recidiva	Evolução
22	13a4m	M	Brc	V+C	18m	Biop+QT	x	x	x	Sim	x	Óbito
23	1a11m	F	Brc	V+C	3m	Ex.T.	Não	-	-	Não	Não	LD
24	4a7m	F	Brc	V+C	9m	Ex.P.	Sim	x	x	Sim	x	Óbito
25	6a8m	F	Brc	V+C	9m	Ex.P.	Sim	x	x	Sim	x	Óbito
26	4a10m	F	Par	V+C	8m	Biop+QT	x	x	x	Sim	x	Óbito
27	1a11m	M	Brc	V+C	3m	Ex.T.	Sim	-	-	Não	Não	LD
28	5a6m	F	Brc	V+C	4m	Ex.T.+QT	Sim	-	-	Sim	Sim	Óbito
29	1a8m	F	Brc	V+C	3m	Ex.T.	Não	-	-	Não	Não	LD
30	2a6m	F	Brc	V	3m	Ex.T.+QT	Não	+	+	Sim	Sim	RC
31	4a8m	M	Brc	V+C	7m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Não	LD
32	3a8m	F	Brc	V+C	12m	Biop+QT	x	x	x	Sim	x	Óbito
33	5a2m	F	Brc	V+C	10m	QT+RT	x	x	x	x	x	Óbito
34	2a2m	F	Brc	V+C	1m	Ex.T.	Sim	-	-	Não	Não	LD
35	4a4m	F	Brc	V	1m	Ex.T.	Não	-	+	Não	Sim	Óbito
36	4a10m	M	Brc	V	10m	Ex.P.+QT	Sim	x	x	Sim	x	Óbito
37	2a5m	F	Brc	V+C	3m	Ex.P.+QT	Sim	x	x	Sim	x	Óbito
38	2a7m	F	Brc	V+C	2m	Ex.T.	Não	-	-	Não	Sim	RC
39	2a6m	F	Brc	V	2m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Não	LD

Caso	Idade	Sexo	Raça	Forma clínica	Intervalo início/diag	Tratamento	Ruptura cápsula	Peso tumor	Diâm tumor	Invasão local	Recidiva	Evolução
40	2a8m	F	Brc	V	3m	Ex.T.	Sim	+	-	Não	Sim	Óbito
41	7a4m	F	Brc	V+C	7m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Não	LD
42	5a8m	M	Brc	V+C	7m	Biop+QT	x	x	x	Sim	x	Óbito
43	2a3m	F	Brc	V+C	2m	Ex.T.	Não	+	+	Não	Não	LD

Legenda:

Raça

- Brc = branca
- Amar = amarela
- Neg = negra
- Par = parda

Forma clínica

- V+C = virilização + Cushing
- V = virilização isolada
- Ast = assintomática

Tratamento

- Ex.T. = exérese total
- Sem = sem tratamento

- Ex.P. = exérese parcial
- RT = radioterapia
- QT = quimioterapia
- Biop = biópsia

Peso do tumor

- = menos de 100g
- + = mais de 100g
- x = não disponível ou prejudicado

Diâmetro do tumor

- = menos de 5 cm
- + = mais de 5 cm
- x = não disponível ou prejudicado

Evolução

- LD = sobrevive livre de doença
- RC = sobrevive com recidiva

x = dado não disponível ou prejudicado