HOSPITAL INFANTIL ALBERT SABIN

SERVIÇO DE ONCO-HEMATOLOGIA PEDIATRICO

RESIDÊNCIA MÉDICA PEDIÁTRICA

**PROJETO DE PESQUISA**

TUMORES RAROS NA INFÂNCIA

BRUNA CUNHA DE ALCÂNTARA

Trabalho de conclusão de curso

do Hospital Infantil Albert Sabin

como parte dos requisitos para

a obtenção do grau de Oncologia Pediátrico

CEARÁ

2016

**1. INTRODUÇÃO**

O câncer na criança representa aproximadamente 2% das neoplasias malignas. Constitui-se em uma das principais causas de óbito por doença nesta faixa etária, e é responsável pela maior perda de potenciais anos de vida 1. Nas crianças, as neoplasias malignas diferem daquelas observadas nos adultos, tanto em relação a sua frequência quanto ao seu tipo histológico. O câncer na criança afeta as células do sistema hematopoiético e os tecidos de sustentação, enquanto que, no adulto, afeta as células do epitélio que recobrem os diferentes órgãos 1-4. O tratamento deve ser realizado por uma equipe interdisciplinar, em centros oncológicos especializados, e planejado de acordo com o tipo histológico e com o estadiamento clínico do câncer 5.

As neoplasias malignas estão entre as principais causas de morte em crianças entre 1 e 14 anos de idade. Elas são a terceira causa de morte em crianças de 1 a 4 anos e a segunda entre as de 5 a 14 anos. As doenças neoplásicas mais comumente diagnosticadas são leucemia aguda, linfoma não-Hodgkin, doença de Hodgkin e tumores primários do sistema nervoso central (SNC). Entre os tumores sólidos pediátricos mais comuns estão neuroblastoma, tumor de Wilms, rabdomiossarcoma e retinoblastoma(13) .

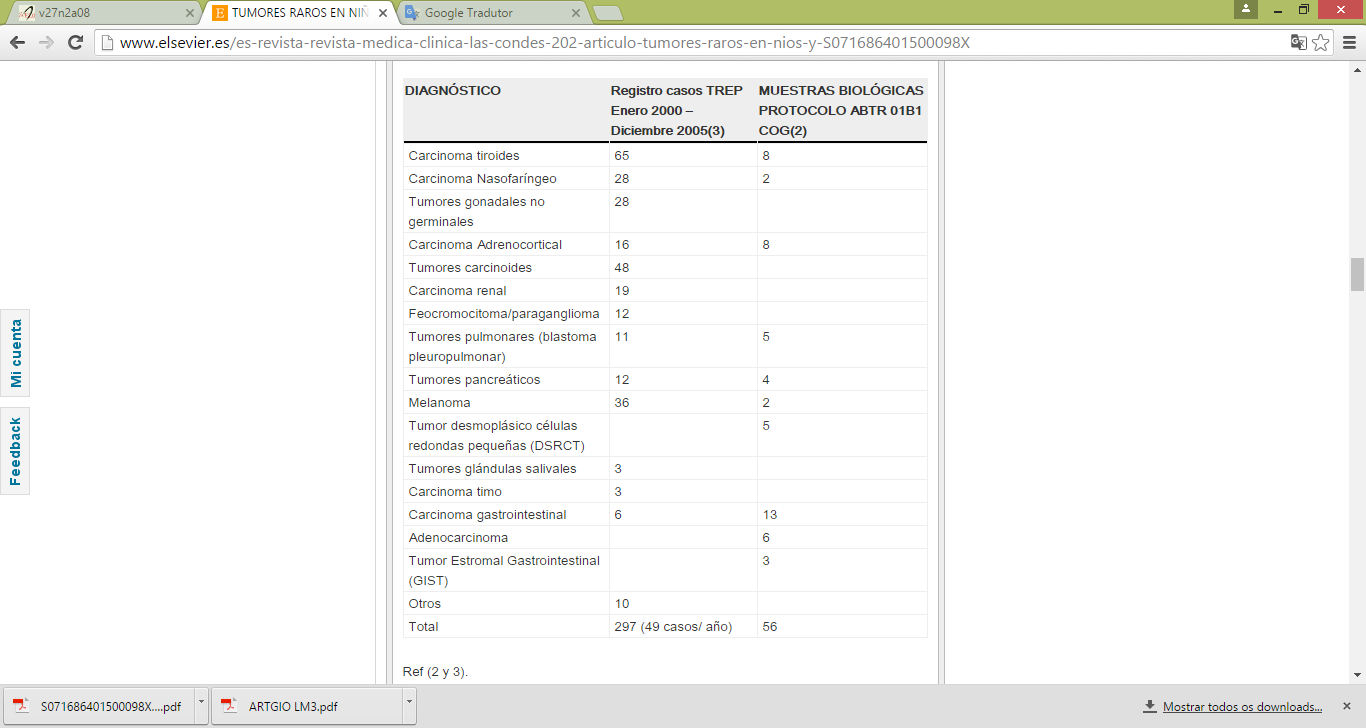
É prioritária a criação e padronização de centros de registro de câncer para a implementação das pesquisas clínicas e epidemiológicas. Os estudos epidemiológico e etiológico dos cânceres pediátricos são escassos, quando comparados aos do adulto 3,6. Estes centros fornecem subsídios básicos para o estabelecimento de estratégias eficientes no atendimento ao paciente oncológico, e no aprimoramento de atividades relacionadas ao controle do câncer em termos de saúde pública 6-9.

2.DEFINIÇÃO

O critério de "raro" para melhor definir nossa casuística deve-se a compreensão de que o raro deve –se a tumores histológicos incomum, com uma incidência anual de menos de 2 milhões de crianças e adolescentes até os 18 anos, que não são incluindo em protocolos; para o qual há pouco conhecimento e nenhuma abordagem clínica comum.

Esta definição exclui tumores que têm seus próprios protocolos, como tumores de células germinativas, tumores hepáticos (discutidos no protocolo SIOPEL), retinoblastoma, tumores renais rabdóides (Wilms estudo; EURHAB); variedades raras de sarcomas de tecidos moles (incluindo em protocolos NRSTS) 2.3.

Existe um projeto italiano TREP que avaliou os registros de tumores raros feitos pelos centros italianos e os tumores do comitê COG Rare com estatísticas publicadas de diagnósticos associados com amostras coletadas, o que permitiu dar uma idéia geral, embora incompleta, da incidência relativa de vários tumores raros como mostrado na tabela 1.



Se considerarmos a incidência relativa de tumores raros de ambas as fontes, vidente e TREP, os tumores a serem incluídos seriam:

melanoma

O cancer de tiróide

carcinoma adrenocortical

carcinoma da nasofaringe

Cancer do cólon

Com menor incidência:

tumores de pulmão (blastoma pleuropulmonar)

Os tumores neuroendócrinos (carcinóide)

carcinoma de células renais

tumores pancreáticos exócrinas (pancreatoblastoma)

tumores de células germinativas gonadal (ovário / testículo)

Feocromocitoma e paraganglioma

Tumores de glândulas salivares

Cancer da mama, carcinoma do trato gastrointestinal, carcinoma do timo

No contexto da população pediátrica deve ser considerada como relevante para esta iniciativa, os tumores geralmente classificados como "outras doenças malignas epiteliais e melanoma" na Classificação Internacional do Câncer na Infância (Vigilância Epidemiologia e Resultados Finais SEER). Estes tumores são de baixa frequência em crianças menores de cinco anos (exceto para adrenocarcinoma adrenal), têm uma maior incidência em adultos, têm mais de origem epitelial mesenquimal (mais comum em pediátricos); ou eles são raros em sua apresentação clínica, para localização exemplo particulares ou achados patológicos.

2. Carcinomas e outras neoplasias malignas epiteliais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: Carcinoma de córtex adrenal; Carcinoma de tiróide; Carcinoma de nasofaringe; Melanoma maligno; Carcinoma de pele e Outros carcinomas e carcinomas não especificados.

A ocorrência de carcinoma em crianças e adolescentes é rara, correspondendo a cerca de 2% dos casos (McWhirter, 1989 e Stiller, 1994). Informações mais recentes do SEER apontam que a incidência de todos os carcinomas em indivíduos com idades menores que 20 anos corresponde a 9,2% dos tumores pediátricos (Ries, 1999).

O carcinoma de tireóide nas crianças e adolescentes é raro, porém sua incidência aumentou sensivelmente com o acidente de Chernobyl, em 1986 (Bard, 1997). A sobrevida nas crianças é superior àquela encontrada nos adultos (Ries, 1999 e Storm, 2001). No registro de câncer do Hospital do Câncer de São Paulo, de 1988 a 1994, os carcinomas na faixa etária entre 0 e 18 anos corresponderam a 6,3% do total, com predominância no sexo feminino e nos brancos. Essa alta freqüência se deve, provavelmente, ao encaminhamento a um centro de referência para tratamento de câncer em crianças e adultos (Ribeiro, 1999).

O carcinoma de adrenal é extremamente raro na literatura. O registro de câncer de Manchester documentou 12 casos em 33 anos (1954 a 1986), com uma estimativa de 0,38 casos por milhão de crianças abaixo de 15 anos (Birch, 1988). Nos Estados Unidos, a taxa estimada da incidência é de 0,3 por milhão, enquanto na França é de 0,2 por milhão (Bernstein, 1999 e Desandes, 2004). Para o Brasil, desde 1969 tem sido relatada uma evidência de maior incidência. O fato foi observado em um estudo no qual se notou uma grande freqüência numa série de tumores – 12 (2,3%) entre 520 casos registrados na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo em 15 anos (Marigo, 1969). Informações mais recentes do Hospital das Clinicas, da Universidade Federal do Paraná, revelaram uma freqüência de 7% dos tumores infantis (Latronico, 2004). Investigações laboratoriais dessas crianças e suas famílias têm revelado que a maioria apresentou uma mutação germinal TP53 R337H (Ribeiro, 2001 e Latronico, 2004). Estas informações sugerem que a incidência de carcinoma de adrenal na região sul do Brasil é 12 a 18 vezes maior do que a relatada nos Estados Unidos e na Europa (Pianoski, 2006).

Os nódulos de tiróide são menos comuns nas crianças do que nos adultos, porém quando presentes são mais freqüentemente malignos. A ocorrência de carcinoma de tiróide em crianças e adolescentes abaixo de 18 anos é relativamente rara, sendo o mais comum o carcinoma papilar, que apresenta prognóstico mais favorável do que no adulto. De 1961 a 2000, 38 pacientes entre 4 e 18 anos foram tratados no Hospital do Câncer de São Paulo. Destes, 29 tinham histologia de carcinoma papilar, quatro de folicular, um de células de Hurthle e quatro de carcinoma medular. A sobrevida global em 10 anos foi de 93%, 100% e 50% para os pacientes com carcinoma papilar, folicular e medular, respectivamente (Kowalski, 2003).

Os melanomas de pele são raros na infância, porém apresentam um acréscimo na incidência entre os adolescentes. Informações de 61 RCBP de 20 países da Europa documentaram uma incidência de 0,7 por milhão de crianças e 12,9 por milhão de adolescentes. As maiores taxas foram descritas nas ilhas Britânicas (De Vries, 2006). Entre 1980 e 2000, 32 crianças e adolescentes foram registrados no Câncer na Criança e no Adolescente no Brasil | 37 | Hospital do Câncer de São Paulo. Destes, 12 (37,5%) tinham menos de 12 anos. Cinco casos apresentavam nevus melanocitico congênito gigante, três xeroderma pigmentoso e um nevus melanocitico displásico. O tipo mais comum foi nodular e 43,8% tinham mais do que 4mm de espessura. A sobrevida global em cinco anos foi de 64%. Devido à raridade nessa faixa etária, o diagnostico tardio ocorre mais freqüentemente (De Sá, 2004).

5. Neoplasias de células germinativas, trofoblásticas e outras gonadais

Esse grupo de neoplasias corresponde às categorias: Tumores de células germinativas intracranianas e intra-espinhais; Outros tumores de células germinativas não gonadais e tumores de células germinativas não gonadais não especificados; Tumores de células germinativas gonadais; Carcinomas gonadais e Outros tumores gonadais malignos e tumores gonadais não especificados.

Consistem em um grupo heterogêneo com diversas localizações e tipos histológicos. São tumores relativamente raros, que correspondem de 2% a 4% de todos os tumores da infância (Parkin, 1988). Nos EUA, para os estados cobertos pelo programa SEER, estes tumores se apresentaram mais freqüentes no sexo masculino e nos brancos. A taxa de sobrevida melhorou de 77% para 87% nos períodos de 1975-1984 e 1985-1994, respectivamente. A melhor sobrevida foi encontrada para pacientes com tumores em localizações não específicas e especialmente em crianças menores de cinco anos.

O aumento observado para os pacientes com tumores localizados no ovário ou testículo foi de aproximadamente 12% (82% para cerca de 94%) (Ries, 1999). O local primário é um fator importante no prognóstico. Informações registradas no EUROCARE demonstraram que os pacientes com tumores de células germinativas originárias nas gônadas apresentaram uma melhor sobrevida do que os pacientes com tumores intracranianos. A sobrevida apresentou diferença significativa entre os países da Europa, sendo a mais baixa encontrada na Estônia (43%) e na Eslováquia (57%) e as mais elevadas na Alemanha, Reino Unido e país de Gales (85%) (Kramárová, 2001).

O Grupo Brasileiro para tratamento de tumores de células germinativas foi formado em 1991. Entre 1991 e 1992, 11 pacientes provenientes de quatro instituições de saúde de três estados brasileiros tiveram registros da doença em estádios avançados (III e IV).

**2. Pergunta de partida:**

Quais os casos de tumores raros na infância, que não há protocolos definidos para tratamento, seguimento e estadiamento.

**3. Objetivos**

O objetivo principal desse estudo será relatar os casos de tumores raros na infância, que não há protocolos definidos para tratamento, seguimento e estadiamento, de modo a criar grupos cooperativos de modo a captar dados para melhor acompanhamento desses casos.

**4. Metodologia e resultados**

Delineamento do Estudo

Trata-se de um estudo transversal em que serão coletados dados de pacientes diagnosticados com neoplasias raras.

População e Amostra

Para a realização do estudo foi determinado crianças diagnosticadas a partir de dados clínicos, imagens e anatomopatológicos de tumores de apresentação rara nessa população.

A realidade social é crítica, pois boa parte da população está situada em locais de risco devido às precárias condições de serviço de saúde.

Assim, participarão da pesquisa todos os pacientes com diagnóstico de tumores raros que os responsáveis aceitaram.

Critérios de Inclusão do Voluntário

- Crianças com diagnóstico de tumores raros na faixa pediátrica.

- O voluntário ou seu representante legal, se for o caso, deve ser capaz de compreender a natureza e o objetivo do estudo, inclusive os riscos e efeitos adversos, e ter a intenção de cooperar com o pesquisador, agindo de acordo com os requerimentos de todo o ensaio, o que vem a ser confirmado mediante a assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Critérios de Exclusão do Voluntário

- Voluntários da população pediátrica portadores de diabetes, doença renal, hepática, insuficiência cardíaca congestiva, Imunodeficiênica primária ou secundária ou outras doenças de acometimento sistêmico ou crônico que possam interferir com os resultados do estudo.

- Gestantes.

- Qualquer outra condição que na opinião do investigador poderia trazer risco ao paciente ou interferir nos objetivos do estudo.

Coleta de dados

Após a assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, o pesquisador responderá um questionário sócio-clínico e irá à analise de dados coletados através de prontuários eletrônicos.

Serão revistos os relatórios dos pacientes acompanhados pelo serviço de Pediatria do Hospital Infantil Albert Sabin, no período de janeiro de 2000 a dezembro de 2015, com o objetivo de selecionar aqueles que tiveram o diagnóstico final de tumores raros.

Em revisão dos prontuários, os seguintes itens serão avaliados: idade, sexo, manifestações clínicas, exame físico, achados de exames radiológicos, diagnóstico anatomopatológico, tratamento, complicações e evolução dos pacientes.

**5. Análise estatística**

Os dados serão analisados estatisticamente tomando por base as variáveis de interesse para o estudo, e organizados em tabelas, quadros. Será feita uma análise estatística descritiva, calculadas as médias e os desvios padrão para distribuição normal dos dados, ou mediana.

**6. Aspectos éticos**

O projeto de pesquisa será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Infantil Albert Sabin. Os pacientes receberam informações sobre a importância da pesquisa e conforme aceitação foi fornecido um termo de consentimento livre e esclarecido por escrito (Anexo ). Somente após a assinatura deste termo é que será iniciada a coleta de dados do questionário. Os dados serão registrados em instrumento específico, sendo, para isso, utilizado um formulário (Anexo 1) que foi preenchido buscando registrar os dados de cada caso incluído, para transferência para banco de dados informatizados.Os registros foram coletados a partir de banco de dados no registro de prontuário com notificação pelo anatonopatologico e exames de imagens com quadro clínico que definiu cada caso. A amostra definida a partir de janeiro de 2000 a dezembro de 2015.

**7.** **Cronograma:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Especificação | Fevereiro e março | abril | maio | junho | julho | agosto | setembro | outubro | novembro |
| Levantamento bibliográfico | X |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Definição de dados e população | X |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Submissão ao comitê de ética |  | X |  |  |  |  |  |  |  |
| Coleta de dados |  |  | X | X | X |  |  |  |  |
| Revisão bibliográfica |  |  |  |  | X |  |  |  |  |
| Análise de dados e elaboração do artigo |  |  |  |  |  | X |  |  |  |
| Conclusão do estudo |  |  |  |  |  |  | X |  |  |
| Apresentação em reuniões cientificas |  |  |  |  |  |  | X | X |  |
| Publicação dos resultados |  |  |  |  |  |  |  |  | X |

**8. ORÇAMENTO**

Descrição Quantidade Preço Un. R$ Preço – R$

Papel A4 3 resmas 22,00 66,00

Serviço de fotocópia 1800 cópias 0,10 180,00

Cartucho de tinta preta para impressora 6 unidades 75,00 450,00

Todas as despesas relacionadas ao orçamento do projeto de pesquisa serão custeadas pelos pesquisadores. Declaro, portanto, que a presente pesquisa não acarretará nenhum ônus financeiro ao Paciente e reponsável legal.

**9. Apêndices:**

**Apêndice 1**

**Quetionário**

Entrevistado e responsavel legal:

Iniciais de identifição: sexo: data de nascimento:

Natural e procedente:

Sintomas inicias:

Inicio dos sintomas:

Patologias prévias:

Uso de medicações prévias domiciliares

Historia familiar:

Vacinação: BCG Hepatite B tríplice viral pneumococcica meningocócica VOP VIP pentavalente

Posição do filho na família:

Recordatório alimentar:

Atividade física:

Tabagista passivo:

Renda familiar: cômodos: criação animais:

Risco violência: fabricas: creche:

Ventilação: condições hidrosanitarias:

Agua filtrada: cuidador da criança:

Exame físico:

Peso comprimento ou estatura perímetro cefálico IMC FC FR Sat O2 TEC

Exame geral

Crânio

Orofaringe otoscopia rinoscopia

AR

AC

abdomen

extremidades

neurológico

pele e faneros

**Apendice 2**

**Termo de Consentimento Livre e esclarecido**

Projeto:

Estamos fazendo uma pesquisa para conhecer a patologia e a condição clínica do paciente para ser acometido pela doença. Para isso, estamos pedindo sua colaboração.

Neste estudo, colheremos informações para pesquisa através da aplicação de questionários, coleta e análise dos dados obtidos junto ao Hospital.

Esclarecemos que a participação neste estudo é voluntária (ninguém é obrigado a participar) e o voluntário não receberá nenhum tipo de remuneração. Essa pesquisa não oferece nenhum risco ou desconforto ao participante. Você poderá recusar-se a participar ou retirar seu consentimento a qualquer momento, sem nenhuma penalidade ou prejuízo. As informações obtidas na pesquisa são confidenciais e não permitirão a identificação da sua pessoa. A divulgação será feita em eventos e publicações científicas da área da saúde, sem dizer o nome dos participantes em momento algum.

Eu, \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_, declaro que, após ter sido esclarecido(a) pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, permito que minhas informações sejam analisadas e utilizadas pelo estudo. Aceito participar deste protocolo de pesquisa legal.

Fortaleza,\_\_\_\_de\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_de ­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­­\_\_\_\_\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Pesquisador:

(1ª Via – Pesquisador; 2ª Via – Participante)

Pesquisador: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ fone:

**REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA**

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1999.

2. Lukens JN. Progress resulting from clinical trials. Solid tumors in childhood cancer. Cancer Supplement 1994;74:2710-18.

3. Ferreira RM, Fernandes PL, Pinheiro LR. Registro de câncer de base populacional: uma proposta para a apresentação dos dados pediátricos brasileiros. Rev Bras Cancerol 1997;43:133-37.

4. Quintana J. Tumores cancerosos más frecuentes em pediatria. Del oncólogo al pediatra. Pediatria Al Dia 1998;14:251-58.

5. American Academy of Pediatrics Section Statement. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. Pediatrics 1997;99:139-41.

6. Franco EL. Cancer epidemiology: substance and methods. Revista Ciência e Cultura 1994;46:46-62.

7. Barr RD. The challenge of childhood cancer in the developing world. East Afr Med J 1994;71:223-5.

8. Hamada GS, Cerny CA, Ribeiro KCB, Tagawa EK, Alcântara OS, Neuenschwander R, et al. Implantação do registro hospitalar de câncer e a qualidade das informações Hospital A.C. Camargo. Acta Oncol Bras 1995;15:202-6.

9. J.G. Gurney,M.L. Bondy Epidemiology of childhood câncer Fifth ed., PA: Lippincott Williams & Wilkins;, (2006)pp. 1-13

10. A.S. Pappo,M. Krailo,Z. Chen,C. Rodriguez-Galindo,G. Reaman Infrequent tumor initiative of the Children's Oncology Group: initial lessons learned and their impact on future plans J Clin Oncol, 2010 (2010), pp. 5011-5016

11. A. Ferrari,G. Bisogno,G.L. De Salvo The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP Project Eur J Cancer, 43 (2007), pp. 654-659

12. US Cancer Statistics Working Group. United States Cancer Statistics: 2000 incidence. Atlanta: Departament of Health and Human Services; Centers of Disease Control and Prevention; National Cancer Institute. 2003.