



ANTONIO MARCOS RODRIGUES

*ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS CIRÚRGICOS DO
PROTOCOLO COOPERATIVO BRASILEIRO PARA O
TRATAMENTO DOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS
NA INFÂNCIA. REPERCUSSÃO NO PROGNÓSTICO EM
FUNÇÃO DA ADESÃO DO CIRURGIÃO AO PROTOCOLO
CIRÚRGICO.*

Dissertação Mestrado

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Erika V. Paiva Ortolan

BOTUCATU - SP

2012

Dissertação de mestrado

Rodrigues, Antonio Marcos.

Estudo retrospectivo dos aspectos cirúrgicos do protocolo cooperativo brasileiro para o tratamento dos tumores de células germinativas na infância. Repercussão no prognóstico em função da adesão do cirurgião ao protocolo cirúrgico. / Antonio Marcos Rodrigues. - Botucatu, 2012

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2012

Orientador: Érika Veruska Paiva Ortolan

Capes: 40102076

Palavras-chave: Aspectos cirúrgicos; Infância; Prognóstico; Protocolo; Tumores de células germinativas

ANTONIO MARCOS RODRIGUES

ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS CIRÚRGICOS DO
PROTOCOLO COOPERATIVO BRASILEIRO PARA O
TRATAMENTO DOS TUMORES DE CÉLULAS
GERMINATIVAS NA INFÂNCIA. REPERCUSSÃO NO
PROGNÓSTICO EM FUNÇÃO DA ADESÃO DO CIRURGIÃO AO
PROTOCOLO CIRÚRGICO.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós
Graduação em Bases Gerais da Cirurgia da
Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP
para obtenção do título de Mestre.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Erika Veruska Paiva Ortolan

BOTUCATU – SP

2012

DEDICATÓRIA

*Aos meus pais, António e Deolinda pela simplicidade e
exemplos de vida;*

*Aos meus irmãos Manoel e Denise pela ajuda ao longo
da minha vida;*

*A minha esposa Cláudia, companheira e exemplo
de mãe;*

*As minhas filhas Gabriela e Ana Luíza,
minhas maiores riquezas e motivo da
minha felicidade;*

*Ao meu filho Francisco, do qual me
orgulho.*

AGRADECIMENTOS

A Professora Doutora Érika V. Paiva Ortolan, da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade, apoio e orientação;

Ao Professor Doutor Arion Caio Paulino, da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP (in memoriam), responsável pela minha opção à Cirurgia Pediátrica, pelos ensinamentos de vida e profissionais;

Ao Professor Doutor Bonifácio Katsunori Takegawa, da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade, ensinamentos e pelo exemplo de dedicação;

Ao Professor Doutor José Lucio Martins Machado, da Disciplina de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade, estímulo e empenho à participação junto à Disciplina;

Ao Professor Doutor José Roberto de Souza Baratella, Professor Titular e Chefe da Disciplina de Cirurgia Pediátrica da Faculdade de Medicina da Universidade Santo Amaro, UNISA, pela amizade, oportunidades e estímulo à realização do trabalho;

Ao Professor Doutor Luiz Fernando Lopes, Professor Livre-Docente pela USP São Paulo, Coordenador do Grupo Cooperativo Brasileiro de Tumores de Células Germinativas na infância e Coordenador do Departamento de Pediatria e da Pós-Graduação da Fundação PIO XII de Barretos, pela amizade, simplicidade, determinação e capacidade aglutinadora;

Ao Professor Doutor César Tadeu Spadella, Professor Titular da Disciplina de Gastroenterologia Cirúrgica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade e orientações;

A Professora Doutora Daniele Cristina Cataneo, da Disciplina de Cirurgia Torácica do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade e orientações;

Ao Professor Doutor Odaír Carlito Michelin, da Disciplina de Oncologia Clínica do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, pela amizade e colaboração no levantamento e estudo dos casos da UNESP;

A Doutora Claudia Teresa de Oliveira, responsável pelo Departamento de Pediatria do Hospital Amaral Carvalho de Jaú, pela amizade e orientações clínicas do protocolo.

A Paula Basso, graduanda de medicina da FMB - UNESP, pela ajuda no levantamento dos dados junto aos prontuários.

Agradeço aos seguintes setores:

Secretaria do Departamento de Cirurgia e Ortopedia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, em especial os funcionários Henrique Pedroso de Camargo Moraes, Simone Barroso Corvino Camargo, Maríne de Ribeiro Jorge, Douglas de Jesus J. Pinto e Denis Cesário Gonçalves;

Aos funcionários da Seção de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Janete Aparecida N. Silva, Nathanael Pinheiro Salles, Regina Célia Spadín e Lillian Cristina Cabral, pela amizade e orientações;

GAP - Grupo de Apoio à pesquisa, em especial ao Professor Adjunto José Eduardo Corrente e Eloísa Elena Paschoalínotte, estatísticos, e a secretária Juliana Cristina Interdonato;

Ao Serviço de Arquivo Médico e Estatística do Hospital Amaral Carvalho de Jaú (SAME), na pessoa do seu responsável Leonildo Alves de Sales Junior.

EPIGRAFE

“O valor das coisas não está no tempo que elas duram, mas na intensidade com que elas acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis”

Fernando Pessoa

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AlfaFP	Alfafetoproteína
AFIP	Instituto de Patologia das Forças Armadas
AR	Alto risco
BetaHCG	Fração beta da gonadotrofina coriônica humana
BR	Baixo risco
CCG	Children's Cancer Group
COG	Children Oncology Group
CIPE	Cirurgia Pediátrica
FIGO	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
FMB	Faculdade de Medicina de Botucatu
GM	Gabinete Ministerial
HAC	Hospital Amaral Carvalho
MS	Ministério da Saúde
NWTS	National Wilms Tumor Study
OMS	Organização Mundial de Saúde
POG	Pediatric Oncology Group
RI	Risco intermediário
SIOP	Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica
SOBOPE	Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica
TCG	Tumores de Células Germinativas
TIP	Taclitaxel / Ifosfamida / Cisplatina
TMO	Transplante de Medula Óssea
TNM	Tumor / Nódulo / Metástases
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VAC	Vincristina / Adriamicina / Ciclofosfamida

SUMÁRIO

Capítulo I. Tumores de Células Germinativas	14
Revisão da Literatura	15
Histórico dos TCG: Quimioterapia/Cirurgia	23
O TCG e o Protocolo Brasileiro	24
Referências	26
Capítulo II. Artigo Original: Estudo retrospectivo dos aspectos cirúrgicos do Protocolo Cooperativo Brasileiro para o tratamento dos tumores de células germinativas na infância. Repercussão no prognóstico em função da adesão do cirurgião ao protocolo cirúrgico.....	33
Resumo	34
Abstract	36
Introdução	38
Objetivo	39
Pacientes e Métodos	40
Resultados	43
Discussão	58
Conclusão	61
Referências.....	62
Considerações Finais	68
Anexos	69

CAPÍTULO I
Tumores de Células Germinativas

REVISÃO DA LITERATURA

Os tumores de células germinativas (TCG) são neoplasias benignas ou malignas, derivados das células germinativas primordiais, e que podem ocorrer em sítios gonadais ou extragonadais. São caracterizados por achados clínicos e histológicos distintos que influenciam o prognóstico, constituindo-se em um grupo heterogêneo de tumores cujo comportamento é difícil generalizar. Os TCG devem ser avaliados individualmente, levando-se em consideração a idade do paciente ao diagnóstico, o sítio anatômico do tumor, sua histologia e os níveis séricos dos marcadores biológicos (Giller & Ablin, 1994).

HISTOGÊNESE E HISTOPATOLOGIA

As células germinativas, pluripotentes, podem dar origem a tecidos embrionários e extra embrionários normais, ou, se diferenciar em tecido neoplásico se ocorrer uma transformação maligna. Quando malignos, os TCG são divididos em dois grandes tipos histológicos: seminomatosos e não seminomatosos (Barret, 1986).

Na quarta semana embrionária as células germinativas migram do saco vitelino em direção à parede posterior do intestino primitivo, até a crista genital. Se, por razões ainda não conhecidas, estas células não completarem a migração, poderão dar origem a tumores em áreas extragonadais, geralmente próximo à linha média, ou seja, sacrococcígeos, retroperitoneais, mediastinais, cervicais ou cerebrais (Malogolokin et al., 1990; Marina et al., 1992). O tipo histológico dos TCG depende do grau de diferenciação celular, sendo várias as classificações histológicas utilizadas para a sua distinção. Para efeito de uniformização da nomenclatura, o protocolo brasileiro de tratamento dos tumores de células germinativas na infância, com o apoio da SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica) utiliza a classificação proposta pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e a subclassificação proposta pelo Instituto de Patologia das Forças Armadas (AFIP), apresentada a seguir:

- I - Germinoma (testículos = seminoma / ovário = disgerminoma / extra gonadal = germinoma)
- II - Tumor de seio endodérmico
- III - Carcinoma embrionário
- IV - Coriocarcinoma
- V - Combinação I – IV
- VI - Teratoma
 - A - maduro
 - B – imaturo graus 1 a 3
 - C – maduro ou imaturo combinados com neoplasias dos grupos I - IV.

INCIDÊNCIA E LOCALIZAÇÃO:

A ocorrência anual dos TCG é da ordem de 0,2 casos por 100.000 crianças abaixo de 15 anos, representando 3% dos tumores malignos que acometem crianças e adolescentes (Young & Millert, 1975; Malogolokin et al., 1990; Wollner et al., 1991; Marina et al., 1992). A distribuição anatômica dos TCG em crianças mostra que a maioria ocorre na região sacrococcígea (42%), seguido do ovário (29%), testículo (9%), mediastino (7%), sistema nervoso central (6%), cabeça e pescoço (5%), retroperitônio (4%) e outros locais menos frequentes como vulva, vagina, estômago e retrofaringe (3%). A porcentagem nos diferentes sítios anatômicos pode variar de acordo com o grupo e o período analisado, mas sempre guardando proporções sem muitas variações (Young & Millert, 1975; Malogolokin et al., 1990; Wollner et al., 1991; Marina et al., 1992).

Os tumores da região sacrococcígea, principal sítio de localização extragonadal, e os tumores gonadais (ovário e testículo), juntos, representam aproximadamente 80% dos TCG.

Os tumores sacrococcígeos (figura 1) têm incidência estimada em 1:40.000 nascidos vivos, sendo que o sexo feminino é 4 vezes mais acometido que o sexo masculino. Os tumores sacrococcígeos correspondem a 42% dos TCG da infância, e em geral são benignos ao nascimento, podendo sofrer malignização. Cerca de 20% dos tumores são malignos ao diagnóstico e 5% são metastáticos. Teratomas pré-sacrais ou

sacroccógeos diagnosticados antes dos seis meses de idade raramente são malignos (2%) e após o sexto mês de vida a malignidade é em torno de 65%.



Figura 1: Teratoma sacroccógeo tipo I, segundo Altman et al (1974). In: Liebert PS. Color Atlas of Pediatric Surgery. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1996. p. 313

Noseworthy et al. (1981) analisando 118 crianças com tumor sacroccógeo encontraram 78 casos de teratoma maduro, 19 teratomas imaturos, 10 carcinomas embrionários e 9 mistos. Altman et al. (1974) baseados na apresentação clínica de 398 pacientes com TCG na região sacroccógea observaram que 186 pacientes possuíam massa predominantemente externa com mínimo componente pré-sacral (tipo I), 138 pacientes possuíam massa externa com componente intrapélvico significativo (tipo II), 35 pacientes com massa externa com predominância intrapélvica e extensão para o abdome (tipo III) e 39 pacientes com massa totalmente pré sacral sem apresentação externa ou extensão pélvica significativa (tipo IV), conforme ilustra a figura 2.

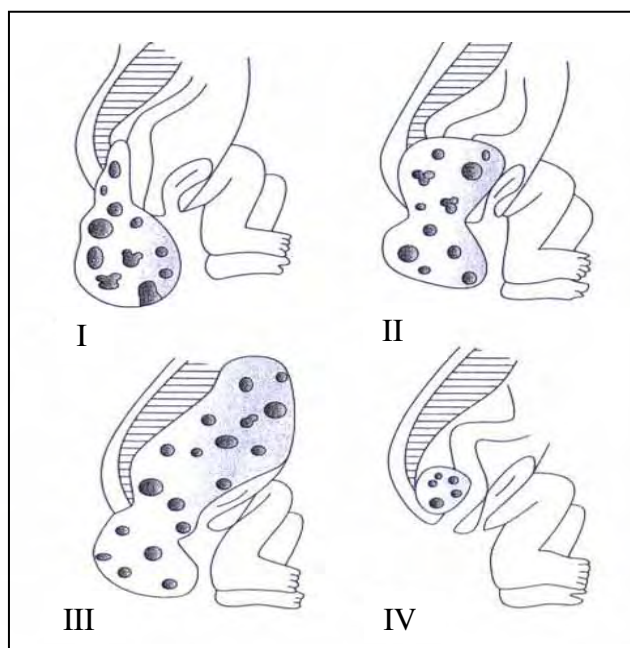


Figura 2: Classificação dos teratomas sacrococcígeos segundo Altman et al. (1974).

Os tumores do tipo I são os mais freqüentes e de menor grau histológico de malignidade ao diagnóstico. Os tumores do tipo III são os mais freqüentemente malignos ao diagnóstico e os do tipo IV os de diagnóstico mais tardio. O diagnóstico dos 3 tipos com componente exofítico pode ser feito através do exame físico. O tipo IV tem retenção urinária ou edema de membros inferiores por apresentar retorno venoso prejudicado; pode ocorrer também história de constipação intestinal.

Os tumores germinativos de ovário (figura 3) correspondem a 29% de todos os TCG e 1% a 1,6% dos tumores malignos na infância (Dehner, 1983; Harms & Ianing, 1986; Ablin & Isaacs, 1989). Os tumores de células germinativas compreendem 91% de todos os tumores malignos de ovário, diagnosticados abaixo dos 14 anos de idade (Junaid, 1981). Em levantamento feito em 1994 no Centro de Tratamento e Pesquisa do Hospital do Câncer A.C.C. Camargo, São Paulo, os TCG representavam 92% de todos os tumores malignos de ovário, diagnosticados em meninas abaixo dos 14 anos de idade (Lopes et al., 1994).

Os tumores ovarianos benignos são descritos em todas as idades, enquanto que os tumores malignos são raros abaixo dos 10 anos de idade. A incidência dos tumores malignos aumenta na fase puberal (Ablin & Isaacs Jr, 1989).

Exceto para umas poucas síndromes genéticas, os fatores de risco para os tumores germinativos de ovário não foram identificados claramente. As mulheres disgenéticas com cromossomo Y apresentam uma maior incidência de disgerminoma e

5% daquelas com síndrome de Peutz-Jeghers exibem tumores estromais. Pelo fato de os ovários serem órgãos intra-abdominais, as queixas mais frequentes na criança são dor abdominal no baixo ventre e/ou massa abdominopélvica (palpáveis em + ou – 60% das vezes). Em aproximadamente 50% das vezes a dor pode ser aguda e associada a náuseas e vômitos, podendo estar relacionada à torção do ovário. Deve-se, portanto, considerar a torção de ovário como hipótese dentro do diagnóstico diferencial de dor abdominal aguda na menina (Neubecker, 1962; Huntington & Buillock, 1970).



Figura 3: Massa abdominal bilateral (direita) que no intra-operatório revelou tumor de ovário

Sintomas de obstrução urinária ou gastrointestinal podem ocorrer em virtude da compressão exercida pelo tumor (esses tumores costumam ser volumosos, alguns com mais de 10 cm). Cinco por cento dos tumores ovarianos que contêm elementos do estroma (tumores da granulosa, da teca e das células teca-granulosa) ocorrem na faixa pediátrica. A clínica desses tumores é decorrente da produção de estrógenos com seu consequente efeito feminilizante, e caracterizada por puberdade precoce (80%), podendo inclusive ocorrer sangramento vaginal, porém sem ovulação ou ciclos menstruais. Casos de virilização em pacientes com estes tumores são descritos, e provavelmente explicados pela proliferação das células da "teca" e da síntese androgênica (Aiman, 1991).

A disseminação dos TCG malignos de ovário se faz por continuidade para os anexos, por disseminação linfática para os linfonodos retroperitoneais e para a superfície peritoneal do abdome e pelve e, menos frequentemente para o diafragma, fígado e intestino. A disseminação hematogênica, principalmente para os pulmões, é rara e tardia (Adkins, 1986).

O câncer de testículo (figura 4) é uma forma rara de neoplasia, com incidência anual nos Estados Unidos em torno de 4 a 5/100.000 homens brancos e 1/100.000 homens negros (Kaye & Isaacson, 1980; Daniels et al., 1981; Van Den Eeden & Weiss,

1989; Abratt et al., 1992; Se Werdlow, 1993; Buetow, 1995). É o tumor sólido mais comum em homens na faixa etária de 15 a 35 anos (Richie, 1998; Einhorn, 1998), sendo muito raro em adultos idosos. Corresponde a 1 a 2% dos tumores sólidos da criança, com picos de maior incidência abaixo dos 2 anos (média de idade entre 12 e 24 meses) e outro após a puberdade (Ross & Kay, 2004).

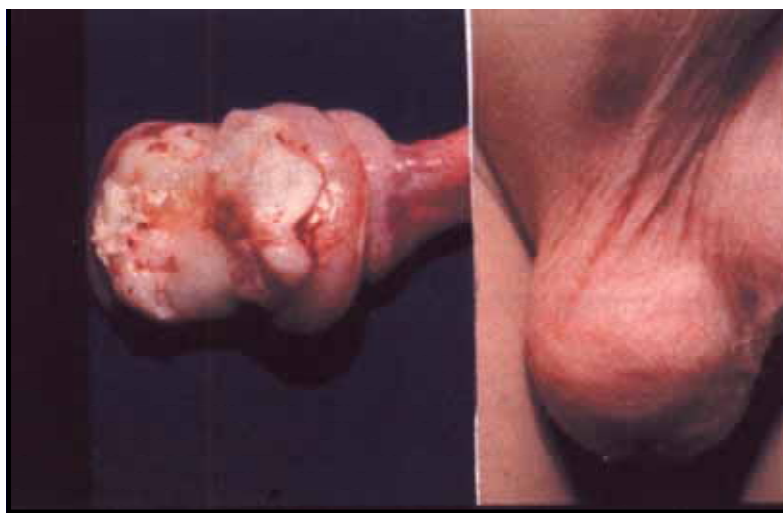


Figura 4: Tumor de testículo direito. In: Costa RP. Neoplasias Urogenitais – Atualização. São Paulo: 1999. p. 200.

Os tumores primitivos do testículo podem ter origem em qualquer dos seus componentes celulares, e por isso são classificados em tumores germinativos e não germinativos (Walsh et al., 1998; Griffin et al., 1997; Catalona, 1987; Donohue et al., 1982; Wishnow et al., 1989).

TUMORES GERMINATIVOS: Representam 90 a 95% dos tumores testiculares. Desenvolve-se a partir das células de linhagem germinativa, e respondem por 0,5% das neoplasias do sexo masculino (Kennedy et al., 1987; Silverberg, 1989), atingindo pacientes jovens entre 15 e 34 anos. São divididos em seminomatosos (seminomas) e não seminomatosos. Os seminomas apresentam uma morfologia homogênea, enquanto que as células dos tumores de células germinativas não seminomatosos (TCGNS) apresentam características de células embrionárias e imitam a histologia das primeiras etapas da embriogênese.

Seminomas: Representam 40 a 45% dos tumores germinativos e têm pico de incidência aos 35 anos. São classificados em:

Típico	80%
Anaplásico.....	10%
Espermatocítico.....	10%

Não Seminomatosos: Representam 35 a 45% dos tumores germinativos e têm pico de incidência aos 25 anos. São classificados em:

Carcinoma embrionário.....	15%
Teratoma.....	5%
Teratocarcinoma.....	15%
Coriocarcinoma.....	1%
Tumor de saco vitelínico (yolk sac)...	1% (72% ocorrem na infância)

Mistos: Representam 15 a 20% dos tumores germinativos.

Essa classificação baseia-se no fato de que os seminomas apresentam comportamento biológico e resposta ao tratamento diferente dos não seminomatosos e mistos, que, por outro lado, apresentam essas características muito semelhantes entre si.

TUMORES NÃO GERMINATIVOS: representam 5 a 10% dos tumores testiculares. Originam-se dos outros elementos celulares presentes no testículo, as estruturas de suporte (estroma gonadal). Crescem de células mesenquimais podendo diferenciar-se em células de Leydig, células de Sertoli, células granulosas ou uma combinação delas. Podem secretar hormônios, constituindo-se nos tumores não germinativos de testículo mais comuns em crianças (mais do que nos adultos). São classificados devido a sua origem em:

Primários

Tumor das células de Leydig: representam 1 a 3% dos TCNG, tendo maior incidência em jovens na faixa etária de 3 a 10 anos. É o tumor mais comum dos cordões sexuais e produzem testosterona (podem causar puberdade precoce) e em menores quantidades corticosteróides, progesterona e estrógenos. Não tem sido relatada malignidade com tumores de células de Leydig.

Tumor das células de Sertoli: representam 0,5 a 1%. Incide em todas as idades. Manifesta-se mais precocemente que o tumor de células de Leydig e sua apresentação usual é de uma massa testicular assintomática. Não são tumores metabolicamente ativos e tem sido relatados casos de tumores malignos em crianças maiores.

Tumor juvenil de células granulosas: cresce do estroma semelhante às células granulosas do ovário, exclusivamente no 1º ano de vida, sendo a maioria nos primeiros seis meses. São hormonalmente inativos e benignos e muitos casos foram descritos associados à genitália ambígua.

Secundários

Tumores Linfóides: representam 6 a 8%. São tumores testiculares decorrentes da invasão linfóide de linfomas e leucoses. O linfoma de Burkitt compromete o testículo em aproximadamente 4% dos casos, enquanto que a incidência de recidiva de leucose linfoblástica aguda no testículo é de aproximadamente 10%. Na maioria dos casos o testículo apresenta-se com aumento indolor, geralmente unilateral.

Rabdomiossarcoma paratesticular: representam 7% dos rabdomiossarcomas e aproximadamente 10 a 12% dos tumores escrotais. Cresce na porção distal do cordão espermático, epidídimo, ou túnicas testiculares, podendo invadir os testículos, ou tecidos circunvizinhos, razão pela qual se torna difícil, nessas condições, diferenciá-lo de um tumor primário testicular. O pico de idade de apresentação é entre 1 e 5 anos. Frequência aumentada de rabdomiossarcoma tem sido relatada em pacientes com neurofibromatose e síndrome de Li-Fraumeni.

O quadro clínico característico é o aumento de volume escrotal indolor, ou massa supratesticular em 90% dos casos e dor escrotal, equimose, ou história de trauma em 10%.

Os principais marcadores biológicos dos TCG são a alfa-fetoproteína (AFP), a fração beta da gonadotrofina coriônica (BHCG) e a desidrogenase láctica (DHL). Esses marcadores são encontrados em cerca de 70 a 80% dos tumores de células germinativas não seminomatosas e são os mais sensíveis parâmetros para controle da atividade tumoral. Os tumores com elementos do saco vitelínico produzem AFP e os derivados do tecido trofoblástico a BHCG. Os teratomas maduros e os germinomas não secretam AFP ou BHCG (Bergstrand & Czar, 1956; Gitlin & Pserricelli, 1970; Vaitukatis et al., 1972; Perlin et al., 1976; Ablin & Isaacs Jr, 1989).

HISTÓRICO DOS TCG: QUIMIOTERAPIA / CIRURGIA

Antes dos anos 50, somente os pacientes com tumores germinativos estadio I eram curados cirurgicamente. Os demais faleciam por doença progressiva devido à falta de terapia sistêmica efetiva. Em 1956 Li et al. demonstraram a eficácia do metrotexate em pacientes com coriocarcinoma gestacional, e em 1960, os mesmos autores utilizaram à combinação de metrotexate, clorambucil e actinomicina D e mostraram 20% de sobrevida em pacientes com TCG testiculares disseminados. A partir da década de 70, vários agentes quimioterápicos mais efetivos foram introduzidos para o tratamento dos TCG, e estudos com combinações desses agentes mostraram respostas significativas mesmo em doenças avançadas.

Como os TCG são tumores raros na infância (representam 3% dos tumores malignos que acometem crianças e adolescentes), as informações a respeito da resposta desses tumores à quimioterapia foram inicialmente obtidas em adultos.

As combinações quimioterápicas incluindo cisplatina representaram um dos maiores avanços no tratamento dos TCG (Einhorn, 1981, 1997). A superioridade do esquema contendo cisplatina foi reproduzida em trabalhos com crianças e descrita por Pinkerton (1986) entre outros autores. A bleomicina, de uso controverso dado a sua toxicidade na faixa etária pediátrica (Cangir et al., 1982), em combinação com cisplatina e etoposide (Willians et al., 1987) apresentou maior índice de remissão completa e maior sobrevida em pacientes com doença avançada. Estudo colaborativo do Pediatric Oncology Group (POG) com o Children Cancer Group (CCG) foi conduzido

de 1990 a 1996, comparando toxicidade e sobrevida livre de doença em pacientes abaixo de 21 anos, portadores de tumores gonadais estádios III e IV (Giller, 1998).

A cirurgia antes dos anos 50, como citado anteriormente, compreendia o único tratamento disponível à época. Estas, de início agressivas e algumas vezes até mutilantes eram focadas no paciente adulto, embora o mesmo enfoque cirúrgico fosse também utilizado em crianças. Essa abordagem revista ao longo dos anos passou a ser cada vez mais conservadora, voltada para um perfil pediátrico e cada vez mais vinculada a protocolos cirúrgicos de orientação, principalmente para os tumores gonadais e os sacrococcígeos, mantendo-se assim como uma das principais formas de tratamento desses tumores, sem comprometer a qualidade de vida dos pacientes.

O TCG E O PROTOCOLO BRASILEIRO

O primeiro estudo feito no Brasil com protocolo específico para TCG em Pediatria teve seu início no Centro de Tratamento e Pesquisa Hospital do Câncer, A.C.Camargo em São Paulo com o protocolo VAB-6 modificado (Bosi et al., 1986; Lopes et al., 1999, 2007). O período de duração do tratamento utilizando este protocolo foi de 102 semanas. A radioterapia era indicada em caso de resposta parcial na ocasião da primeira reavaliação. Este estudo teve início em 1983 e terminou em 1986 tendo sido registrado 30 pacientes (20 receberam quimioterapia com ou sem radioterapia e 10 cirurgia exclusiva).

O segundo estudo uni - institucional também ocorreu no Hospital do Câncer no período de 1987 a abril de 1991 com o protocolo EPOVAC (Frazier et al., 1996; Lopes et al., 1999, 2007) com tempo de duração de tratamento de 19 a 34 semanas dependendo da resposta do paciente após a reavaliação na vigésima semana. Em maio de 1991 o Hospital do Câncer aderiu de forma sistemática ao protocolo cooperativo brasileiro TCG 91, e até 1997 41 pacientes foram matriculados, sendo 31 destes tratados com quimioterapia. A radioterapia não era indicada após a reavaliação mesmo para pacientes com resposta parcial. Somente os pacientes recidivados receberam radiação. Neste protocolo o período de tratamento era de 14 a 23 semanas, dependendo da resposta do paciente após a avaliação na décima semana (após o terceiro ciclo de cisplatina e etoposide).

O primeiro estudo cooperativo brasileiro proposto através do protocolo TCG 91, no início, assim como outros protocolos descritos na literatura, orientava abordagem cirúrgica bastante mutiladora. Essa abordagem cirúrgica foi revista durante o andamento

do protocolo e modificada um ano mais tarde com redução da agressividade cirúrgica; os pacientes passaram a receber cirurgias mais conservadoras e simplificadas.

A experiência adquirida com o primeiro estudo cooperativo brasileiro (protocolo TCG 91) trouxe também uma maior aproximação entre centros de tratamento, além da contribuição à literatura internacional. Com a consolidação dos grupos cooperativos e com o apoio da SOBOPE (Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica), o segundo estudo (TCG 99), iniciado em maio de 1999, mostrou maior número de crianças matriculadas, e maior número de instituições que registraram seus casos. Houve uma maior aproximação entre os oncologistas pediatras e os cirurgiões pediátricos, assim como maiores taxas de cura foram alcançadas.

O terceiro estudo cooperativo brasileiro (TCG 2008) ratificou as propostas anteriores (menor tempo de tratamento, utilização de poucas drogas e cirurgias cada vez menos agressivas), objetivando sempre o menor risco de complicações e sequelas. Neste, a ressecção cirúrgica primária (hora zero) é o tratamento de escolha se a avaliação clínica e radiológica indicar inequivocamente um tumor circunscrito e localizado (baixo risco). Em todas as outras situações (risco intermediário e alto risco), a quimioterapia está indicada para evitar uma cirurgia mutilante e para permitir a ressecção completa do tumor na cirurgia retardada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abratt DM, Reddi VB, Saremboock LA. Testicular câncer and cryptorchidism. *Brit J Urol*. 1992; 70: 656.
 2. Ablin AR, Isaacs Jr H. Germ cell tumors. In: Pizzo PA, Poplack DP. *Principles and practice of pediatric oncology*. Philadelphia: J B Lippincott; 1989. p. 713-31.
 3. Adkins JC. Malignant ovarian and other germ cell tumors. In: Hays DM. *Pediatric Surgical Oncology*. Orlando: Grune & Stratton; 1986. p. 123.
 4. Aiman J. Virilizing ovarian tumors. *Clin Obstet Gynecolo*. 1991; 34: 835.
 5. Altman R, Randolph JC, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma – American Academy of Pediatrics – Surgical Section Survey, 1973. *J Pediatr Surg*. 1974; 9: 389-98.
 6. Barret A. Germ cell tumors. In: Voute PA, Barret A, Lemerle J, et al. *Cancer in children*. The Netherlands: Springer-Verlag – UICC; 1986. p. 185.
 7. Bergstrand CG, Czar B. Demonstration of a new protein fractiona in serum from human fetus. *Scand J Clin Lab Inves*. 1956; 8: 174.
 8. Bosi GJ, Gluckman R, Geller NL, Golbey RB, Whitmore Jr WF, Herr H, et al. VAB6: an effective chemotherapy regimen for patients with germ cell tumors. *J Clin Oncol*. 1986; 4:1493-99.
 9. Buetow SA. Epidemiology of testicular cancer. *Epidemiol*. 1995; 17: 433.
 10. Cangir A, Starling KA, Hawkins EP, Rajat H, Land VJ. Combination chemotherapy with Vinblastine sulfate (VBL) and bleomycin (Bleo) infusion in children with recurrent metastatic tumors. *Proc ASCO* 1982; 1: 172.
 11. Catalona WJ. Surgical staging of genitourinary tumors. *Cancer*. 1987; 60: 459.
-

12. Daniels J Jr, Slutzman R, Mcleod DG. A comparison of testicular tumors in black and white patients. *J Urol*. 1981; 125: 341.
 13. Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia of childhood. *Hum Pathol*. 1983; 14: 493.
 14. Donohue JP, Roth LM, Zachary JM, Rowland RG, et al. Cytoreductive surgery for metastatic testis cancer: tissue analysis of retroperitoneal tumor masses after chemotherapy. *J Urol*. 1982; 127: 1111.
 15. Einhorn LH, Donohue JP. Combination chemotherapy with Cis-Diamminedichloroplatinum, Vinblastina e Bleomycin in disseminated testicular cancer. *Ann Intern Med*. 1977; 87: 293-8.
 16. Einhorn LH. Testicular cancer: a model for a curable neoplasm. *Cancer Res*. 1981; 41: 3275-80.
 17. Frazier AL, Grier HE, Green DM. Treatment of endodermal sinus tumor in children using a regimen that lacks bleomycin. *Med Ped Oncol*. 1996; 27: 69-73.
 18. Giller R, Ablin A. Germ cell tumors II. Clinical features and treatment. In: Pochedly C, editor. *Neoplastic diseases of childhood*. Vol 2 Churc, Switzeland Harwood Academic Publishers 1994; pp. 849-80.
 19. Giller R, Cushing B, Lauer S, Marina N, Cohen L, Ablin A, et al. Comparison of high dose or standard dose Cisplatin with Etoposide and Bleomycin (HDPEB vs PEB) in children with stage III and IV malignant germ cell tumors at gonadal primary sites: a pediatric intergroup report (POG 9049/ CCG 8882). *Proc ASCO* 1998; 7: 525.
 20. Gitlin D, Pserricelli A. Syntesi of serum albumin, prealbumin, alpha-proteina, alpha-1-antitrypsin and transferring by the human yolk sac. *Nature*. 1970; 228: 995.
-

21. Griffin GG, Raney RG, Snyder HM, Duchett J, et al. Yolk sac carcinoma of the testis in children. *J Urol.* 1997; 137: 954.
 22. Harms D, Ianing U. Germ cell tumors of childhood. *Virch Arch (Pathol Anat).* 1986; 409: 223-39.
 23. Humtington JR, Buillock WK. Yolk sac tumors of the ovary. *Cancer.* 1970; 25: 1357.
 24. Junaid TA. Ovarian neoplasm in children and adolescents en Ibadan, Nigéria. *Cancer.* 1981; 47: 610.
 25. Kaye V, Isaacson C. Geniourinary pathology in urban male blacks of South África. *J Urol.* 1980; 123: 51.
 26. Kennedy BJ, Schmidt JD, Winchester DP, Peace BL, Natarajan N, Mettlin C. National survey of patterns of care for testis cancer. *Cancer* 1987; 60: 1921.
 27. Li MC, Hertz R, Spencer DB. Effect of Methotrexate on choriocarcinoma and choriadenoma. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1956; 96: 361-5.
 28. Li MC, Whitnore WF, Golbery RB, et al. Effects of combined drug treatment of testicular tumors. *JAMA* 1960; 174: 145-53.
 29. Lopes LF, Abrão FS, Breitbarg RC. Tumores ginecológicos na infância. In: Abrão FS. *Tratado de oncologia genital e mamária.* São Paulo: Roca; 1994. p. 203-19.
 30. Lopes LF, Chazan R, Sredini ST, de Camargo B. Endodermal sinus tumor of the vagina in children. *Med Ped Oncol.* 1999; 32: 377-381.
 31. Lopes LF, Sonaglio V, Ribeiro KCB, Schneider DT, de Camargo B. Improvement in the Outcome of Children with Germ Cell Tumors. *Ped Blood Câncer.* 2007.
-

32. Lopes LF, de Camargo B, Chap Chap P. Tumores de Células Germinativas na Infância. In: Kowalski LP, Anelli A, Salvajoli JV, Lopes LF. Manual de Condutas Diagnósticas e Terapêuticas em Oncologia. 2. ed. São Paulo: Âmbito Editores; 2002. p. 244-8.
 33. Machado TMS, Lopes LF. Tumores de Células Germinativas. In: Marcondes E, Vaz FAC, Ramos JLA, Okay Y. Pediatria Básica Tomo II. 9. ed. São Paulo: Sarvier; 2003. p. 952-3.
 34. Malogolowkin MH, Mahour GH, Krailo MD, Ortega JA. Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45 year experience. *Pediatr Pathol*. 1990; 10: 231-41.
 35. Marina N, Fontamesi J, Kun L, Rao B, Jenkins JJ, Thompson EI. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer*. 1992; 70: 2568-75.
 36. Neubecher RD. Embryonal carcinoma of the ovary. *Cancer*. 1962; 15: 546.
 37. Noseworthy J, Lack EE, Kozakewich HP, Vawter GF, Welch KJ. Sacrococcygeal germ cell tumors in childhood: an update experience with 118 patients. *J Pediatr Surg*. 1981; 16: 358-64.
 38. Perlin E, Engler JE, Edson M, et al. The value of serial measurements of both human chorionic gonadotropin and alpha-fetoprotein for monitoring germ cells tumors. *Cancer*. 1976; 37: 215.
 39. Pinkerton CR, Prichard J, Spitz L. High complete response rate in children with advanced germ cell tumors using Cisplatin containing combination chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1986; 4: 194-9.
 40. Richie JP. Urologic Cancer Course (009820PG) AUA Annual Meeting 1998.
-

41. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, Billmire DF, Marina N, Rescorla F, Davis MM, London WB, Lauer SJ, Giller RH, Cushing B: Pediatric Oncology Group 9048: Children`s Cancer Group 8891. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study – Pediatric Oncology Group 9048 and Children`s Cancer Group 8891. *J Clin Oncol.* 2004; 22(17): 3563-69.
 42. Ross JH, Kay R. Prepuberal testis tumors. *Rev Urol.* 2004; 6: 11.
 43. Se Werdlow AJ. The epidemiology of testicular cancer. *Eur Urol.* 1993; 23(2): 35.
 44. Silverberg E, Lubera JA. Cancer statistic. *Ca-A Cancer J.* 1989; 39: 3.
 45. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, Teske C, Schmidt P, Harms D, et al. Epidemiologic analysis of 1442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer.* 2004; 42(2): 169-75.
 46. Suita S, Shono K, Tajiri T, et al. Malignant germ cell tumors: clinical characteristics, treatment and outcome. A report from the study group for Pediatric Solid Malignant Tumors in the Kyushu, Japan. *J Pediatr Surg.* 2002; 37: 1703-06.
 47. Vaitukatis JL, Brausteins GD, Ross GT. A radioimmunoassay which specifically measures human chorionic gonadotropin in the presence of human luteinizing hormone. *Am J Obst Gynecol.* 1972; 113: 751.
 48. Van Den Eeden SK, Weiss NS. Is testicular cancer incidence in blacks increasing?. *Amer J Pub Health.* 1989; 79: 1553.
 49. Walsh PC, Gittes RF, Perlmutter AD, Stamey TA. Campbell`s Urology. 7th ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1998.
-

50. Williams SD, Birch R, Einhorn LH, Irwin L, Greco FA, Loeher PJ. Treatment of disseminated germ cell tumors with cisplatin, bleomycin and either vinblastine or etoposide. *N Engl J Med.* 1987; 316: 1435-40.
 51. Wishnow KI, Johnson DE, Swanson DA, Tenney DM, Babaian RJ, Dunphy CH, et al. Identifying patients with low-risk clinical stage I nonseminomatous testicular tumors who should be treated by surveillance. *Urology.* 1989; 34: 339.
 52. Wollner N, Ghavini F, Watchel A. Germ cell tumor in children: gonadal and extragonadal. *Med Pediatr Oncol.* 1991; 19: 228-39.
 53. Young JL, Millert RW. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatr.* 1975; 86: 254.
-

CAPÍTULO II
Artigo Original:

ESTUDO RETROSPECTIVO DOS ASPECTOS CIRÚRGICOS DO PROTOCOLO COOPERATIVO BRASILEIRO PARA O TRATAMENTO DOS TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS NA INFÂNCIA. REPERCUSSÃO NO PROGNÓSTICO EM FUNÇÃO DA ADESÃO DO CIRURGIÃO AO PROTOCOLO CIRÚRGICO

RESUMO

Com a finalidade de avaliar a repercussão no prognóstico e na morbidade dos pacientes com TCG em função da adesão do cirurgião ao protocolo cirúrgico, foram analisados retrospectivamente, com ênfase nos aspectos cirúrgicos, 64 pacientes de 0 a 18 anos completos, durante o período de junho de 1996 a janeiro de 2009 em dois centros de referência para o tratamento do paciente oncológico pediátrico: Hospital Amaral Carvalho de Jaú e o Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP). Os dados coletados eram referentes a variáveis qualitativas e, desse modo, foram obtidas frequências e porcentagens para cada variável. As associações entre as variáveis de interesse foram feitas obtendo-se tabelas de contingência e testes qui-quadrado ou exato de Fisher. Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. Dos 64 pacientes estudados, 22 do Hospital Amaral Carvalho e 42 do Hospital das Clínicas – UNESP, com relação ao local primário, houve predomínio do ovário, seguido de testículo, sacrococcígeo, retroperitoneal, mediastino, orofaringe e útero. O tipo histológico predominante foi o teratoma puro, e o estadio I foi o mais freqüente. Quarenta e quatro pacientes foram classificados como baixo risco, e todos os 64 pacientes receberam tratamento cirúrgico, sendo em 44 deles exclusivo. A cirurgia pediátrica foi quem mais encaminhou casos operados dos serviços de origem, enquanto a ginecologia foi a especialidade que mais operou nas instituições de estudo. Quinze casos foram encaminhados com algum tipo de cirurgia e 49 encaminhados sem cirurgia. A quantidade de casos encaminhados sem cirurgia prévia foi estatisticamente significativa quando comparado aos casos encaminhados com algum tipo de cirurgia. Dos 15 pacientes encaminhados com algum tipo de cirurgia, 10 seguiram o protocolo e 5 não, enquanto dos 49 pacientes encaminhados sem cirurgia, 24 foram operados seguindo o protocolo e 25 não. Embora não houvesse diferença estatisticamente significativa tanto entre os pacientes encaminhados com cirurgia e adesão ou não ao protocolo, quanto aos pacientes encaminhados sem cirurgia e posteriormente operados nas instituições de estudo e adesão ou não ao protocolo, um número importante de

cirurgiões não aderiu ao protocolo (30 de 64), porém, também sem significância estatística. A cirurgia pediátrica e a cirurgia torácica foram as especialidades mais integradas com a oncopediatria. Enquanto as complicações cirúrgicas e o óbito foram mais frequentes quando a cirurgia inicial não seguiu o protocolo, embora sem significância estatística, a recaída relacionada à cirurgia não protocolar foi estatisticamente significativa. A não realização de 2ª e 3ª cirurgias foi estatisticamente significativa quando a cirurgia inicial foi protocolar. Dos 30 pacientes onde a cirurgia realizada não seguiu o protocolo, em 7 houve interferência no prognóstico, e em 20 houve interferência na morbidade, ambos estatisticamente significantes. Concluiu-se do presente estudo, que a não observação do protocolo cirúrgico (falta de adesão ao protocolo) pelos cirurgiões envolvidos nas duas situações (nos serviços de origem e nas Instituições de estudo) interferiu negativamente no prognóstico e na morbidade dos pacientes com TCG.

Palavras-chave: aspectos cirúrgicos; infância; prognóstico; protocolo; tumores de células germinativas.

RETROSPECTIVE STUDY OF SURGICAL ASPECTS OF BRAZILIAN COOPERATIVE PROTOCOL FOR THE TREATMENT OF GERM CELL TUMORS IN CHILDHOOD. IMPACT ON PROGNOSIS IN RELATION TO THE SURGEON'S ACCESSION TO THE SURGICAL PROTOCOL

ABSTRACT

In order to assess the impact on prognosis and morbidity of patients with GCT according to the surgeon's accession to the surgical protocol were analyzed retrospectively, with emphasis on surgery, 64 patients 0-18 years of age, during the period of June 1996 to January 2009 in two hospitals for the treatment of pediatric cancer patients: Hospital Amaral Carvalho de Jau and the Hospital of the Medical School of Botucatu (UNESP). Data were collected regarding the qualitative variables, and thus, frequencies and percentages were obtained for each variable. The associations between the variables of interest were made by obtaining contingency tables and chi-square or Fisher exact test. In all tests, we adopted the significance level of 5%. Of the 64 patients studied, 22 of 42 Amaral Carvalho Hospital and the Hospital das Clinicas - UNESP, with respect to the primary site, there was a predominance of the ovary, followed by testis, sacrococcygeal, retroperitoneal, mediastinal, oropharynx and uterus. The predominant histological type was pure teratoma, and the stage I was the most frequent. Forty-four patients were classified as low risk, and all 64 patients received surgical treatment in 44 of them being unique. The pediatric surgery was the most referred cases operated source of services, while gynecology was the specialty that most institutions operated in the study. Fifteen cases were referred to some type of surgery and 49 conveyed without surgery. The number of cases referred without previous surgery was statistically significant when compared to cases presenting with some type of surgery. Of the 15 patients referred with type of surgery, 10 followed the protocol and not 5, while the 49 patients referred without surgery, 24 were operated on following the protocol and not 25. Although there was no statistically significant differences both among patients referred to surgery and adherence to the protocol or not, the patients referred without surgery and subsequently operated in the institutions of study and adherence to the protocol or not, a significant number of surgeons did not adhere to the protocol (30 of 64), but also without statistical significance. Pediatric surgery and thoracic surgery were the specialties with the most integrated oncopediatria. While surgical complications and death were more frequent when the initial surgery did not

follow the protocol, although not statistically significant, relapse related to surgery did not protocol was statistically significant. An execution of 2nd and 3rd surgery was statistically significant when the initial surgery was a formality. Of the 30 patients where surgery is not followed the protocol, seven had interference in the prognosis and 20 had interference in morbidity, both statistically significant. It was concluded from this study, the non-observation of the surgical protocol (lack of adherence to protocol) by the surgeons involved in the two situations (in the service of origin and in the institutions of study) negative effect on prognosis and morbidity of patients with GCT.

Keywords: surgical aspects; childhood; prognosis; Protocol; germ cell tumors.

INTRODUÇÃO

Os tumores de células germinativas (TCG) são neoplasias benignas ou malignas derivadas das células germinativas primordiais, podendo ocorrer em sítios gonadais ou extragonadais, sendo caracterizados por achados clínicos e histológicos distintos que influenciam o prognóstico. Constituem-se assim, em um grupo heterogêneo de tumores cujo comportamento é difícil generalizar.

Antes dos anos 50, somente os pacientes com tumores germinativos estadio I eram curados cirurgicamente, com os demais falecendo por doença progressiva devido à falta de terapia sistêmica efetiva. Com a introdução dos agentes quimioterápicos para o tratamento da doença sistêmica, os pacientes passaram a mostrar respostas significativas mesmo em doenças avançadas. A cirurgia, principal terapia no tratamento desses tumores, inicialmente agressiva e às vezes até mutilante, foi revista ao longo dos anos, e passou a ser mais conservadora, voltada para um perfil pediátrico e cada vez mais vinculada aos protocolos cirúrgicos de orientação.

O Protocolo Cooperativo Brasileiro para o tratamento dos TCG na infância vem buscando essa orientação. Porém, apesar de todo o esforço e capacidade de aglutinação da coordenação do Protocolo Brasileiro, ainda há hoje a necessidade de uma maior adesão das especialidades cirúrgicas ao protocolo.

Enquanto a literatura é extensa em propostas quimioterápicas e seus resultados, inclusive com estudos em longo prazo (Xiao H et al., 1997; Gaffan J et al., 2003; De Giorgi U et al., 2011), inexistem trabalhos avaliando a adesão dos cirurgiões ao protocolo cirúrgico dos TCG e as suas repercussões no prognóstico e morbidade dos pacientes. Os trabalhos existentes enfocam outros tipos de tumores sólidos, como o tumor de Wilms, onde se evidencia a importância do cumprimento do protocolo cirúrgico. Buscar uma identidade com os resultados já observados em estudos da mesma natureza de outros tipos de tumores, como o tumor de Wilms, reforça a necessidade de se realizar o presente estudo, identificando o perfil de comprometimento do cirurgião envolvido no tratamento dos pacientes com TCG.

OBJETIVO

Levantamento retrospectivo de todos os casos de TCG em pacientes de 0 a 18 anos completos, durante o período de junho de 1996 a janeiro de 2009 no Hospital Amaral Carvalho de Jaú (Hospital Oncológico – CRACON) e no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP (CACON), dois centros de referência para o tratamento do paciente oncológico pediátrico (Portaria Ministerial GM/MS nº 741 de 19/12/2005), com ênfase na adesão do cirurgião ao protocolo cirúrgico TCG e no impacto no prognóstico e morbidade dos pacientes.

PACIENTES E MÉTODOS

Esse trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, protocolo número 3341/09, e pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Fundação Hospital Amaral Carvalho de Jaú, parecer número 135/09.

Foram analisados retrospectivamente todos os pacientes com TCG de 0 a 18 anos completos cadastrados nas duas instituições já referidas, durante o período compreendido entre junho de 1996 a janeiro de 2009.

Os dados pesquisados nos prontuários de cada caso foram os mesmos dados das fichas de inscrição, reavaliação, término de terapia, cirurgia e acompanhamento pós término de terapia do protocolo Brasileiro dos TCG, acrescidos de outras informações cirúrgicas relevantes para o estudo, como tipo de cirurgia realizada, necessidade de cirurgias complementares, complicações cirúrgicas, recaída e óbito relacionado à cirurgia, especialidades cirúrgicas envolvidas, cirurgia realizada seguiu ou não o protocolo cirúrgico e suas implicações (prognóstico/morbididade).

A avaliação dos marcadores tumorais foi agrupada em 5 momentos assim definidos:

1. M0 = momento zero (pré-operatório);
2. M1 = 4 semanas pós cirurgia;
3. M2 = 6 a 8 semanas pós cirurgia;
4. M3 = 6 meses pós cirurgia;
5. M4 = 1 ano pós cirurgia.

O estadiamento utilizado foi o estadiamento único para todas as localizações (Brodeur et al., 1981; Davidoff et al., 1996) adotado no protocolo TCG 99, porque ele facilitou a tabulação dos dados para a análise estatística, e está descrito a seguir:

- I- Doença localizada, completamente ressecada, sem doença microscópica nas margens de ressecção ou em linfonodos regionais.
 - II- Doença residual microscópica, invasão de cápsula, ou envolvimento microscópico de linfonodo (retroperitoneal).
-

III- Resto macroscópico, implante peritoneal, líquido ascítico positivo, rotura de cápsula, implante em cápsula hepática e gânglios abdominais positivos ou imagens nitidamente sugestivas de tumor (> 2 cm).

IV- Metástases à distância: Parênquima hepático, pulmão, cérebro, ossos, linfonodos a distancia (acima do diafragma).

No entanto, para efeito de tratamento utilizamos os estadiamentos do protocolo TCG 2008, específicos para cada localização (anexo A).

A classificação de risco (anexo D) foi elaborada levando-se em consideração os seguintes critérios: local primário, histologia, estadiamento, e assim definida para o plano de terapia:

1. Baixo risco: não farão quimioterapia;
2. Risco intermediário: farão quimioterapia com 2 drogas em baixas doses;
3. Alto risco: farão quimioterapia com 3 drogas.

As cirurgias realizadas nos serviços de origem foram classificadas segundo a extensão da ressecção cirúrgica (anexo B), e assim caracterizadas:

Totalmente ressecado (R0);

Cirurgia + resto microscópico (R1);

Cirurgia + resto macroscópico (R2).

Prognóstico foi definido como juízo médico, baseado no diagnóstico e nas possibilidades terapêuticas, acerca da duração, evolução e termo de uma doença (Aurélio, 1999); previsão da provável evolução e/ou resultado de uma doença (Stedman, 2003); parecer médico sobre o seguimento e desfecho de uma doença; predição do curso ou do resultado provável de uma doença (Dorland & Newman, 1988).

Morbidade foi definida como provocar estado mórbido: causar distúrbio físico/emocional que interfere na qualidade de vida (Dorland & Newman, 1988); capacidade de produzir doença num indivíduo ou num grupo de pessoas (Aurélio, 1999); a frequência do surgimento de complicações após um procedimento cirúrgico ou outro tratamento (Stedman, 2003).

Os dados coletados eram referentes a variáveis qualitativas e, desse modo, foram obtidas frequências e porcentagens para cada variável. As associações entre variáveis de

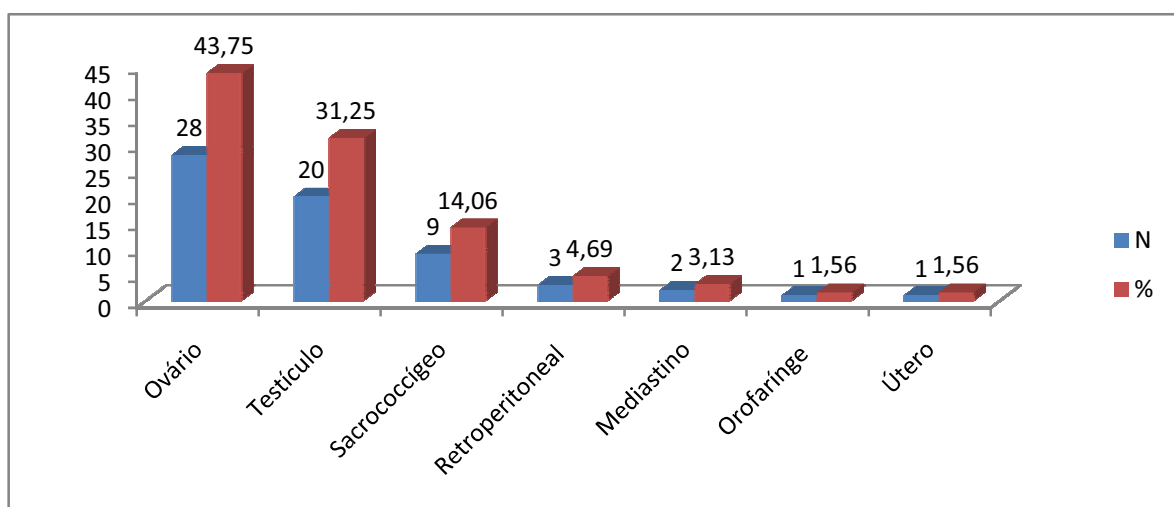
interesse foram feitas obtendo-se tabelas de contingência e testes qui-quadrado ou exato de Fisher.

Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5%. Todas as análises foram feitas utilizando-se o programa SAS for Windows, v.9.2.

RESULTADOS

Dos 64 pacientes estudados, 22 (34,38%) eram do Hospital Amaral Carvalho e 42 (65,62%) do Hospital das Clínicas – UNESP. Com relação ao local primário, houve predomínio do ovário, seguido de testículo, sacrococcígeo, retroperitoneal, mediastino, orofaringe e útero (gráfico 1).

Gráfico 1 - Local primário de apresentação dos TCG



Com relação à idade média de apresentação nos diferentes locais primários, a maior foi observada no testículo ($182,55 \pm 70,72$) e a menor na região sacrococcígea ($10,33 \pm 10,71$). Os resultados com seus respectivos desvios padrão são apresentados na tabela 1.

Tabela 1 – Pacientes com TCG segundo idade média (meses) de apresentação nos diferentes locais primários e seus respectivos desvios padrão

Local primário	Idade média
Ovário	170,04 ($\pm$ 53,00)
Testículo	182,55 ($\pm$ 70,72)
Sacroccógeo	10,33 ($\pm$ 10,71)
Retroperitonal	45,67 ($\pm$ 74,77)
Mediastino	182,50 ($\pm$ 12,02)
Outros (Orofaringe/útero)	128,00 ($\pm$ 94,75)

O tipo histológico predominante foi o teratoma puro, cabendo aos disgerminomas a apresentação maligna mais frequente (tabela 2).

Tabela 2 - Tipos histológicos dos TCG distribuídos segundo locais primários de apresentação.

Tipos histológicos											
Local primário	TP	TI I	TI II	TM	SE	CE	CC	D/S/G	TCGM	OUTROS	TOTAL
Ovário	13	1	2					10	1	1	28
Testículo		4	2	8	1	2		3			20
Sacroccóigeo	5	1			2				1		9
retroperitônio	1	2									3
Mediastino		1						1			2
Orofaringe	1										1
Útero							1				1
Total	20	9	4	8	3	2	1	14	2	1	64

TP: Teratoma puro; TI I: Teratoma imaturo I; TI II: Teratoma imaturo II; TM: Teratoma misto; SE: Seio endodérmico; CE: Carcinoma embrionário; CC: Córioncarcinoma; D/S/G: Disgerminoma/Seminoma/Germinoma; TCGM: TCG misto; Outros: Tumor de estroma

Os marcadores tumorais, alfafetoproteína (alfaFP), fração beta da gonadotrofina coriônica humana (Beta HCG) e a desidrogenase lática (DHL), foram avaliados quanto a sua realização ou não, em 5 momentos distintos conforme apresentado na tabela 3.

Tabela 3 – Marcadores tumorais segundo diferentes momentos da avaliação

Marcadores	M0		M1		M2		M3		M4	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
AlfaFP	30	46,88	43	67,19	41	64,06	38	59,38	38	59,38
Beta HCG	27	42,19	46	71,88	39	60,94	37	57,81	38	59,38
DHL	19	29,69	26	40,63	23	35,94	22	34,38	25	39,06

M0 = momento zero (pré-operatório)

M1 = pós – operatório (dentro de 4 semanas pós – cirurgia)

M2 = pós – operatório (dentro de 6 a 8 semanas pós – cirurgia)

M3 = pós – operatório (dentro de 6 meses pós – cirurgia)

M4 = pós – operatório (dentro de 1 ano pós – cirurgia)

A finalidade dessa análise não foi mostrar se os exames encontravam-se alterados, mas sim o comprometimento quanto à realização dos mesmos segundo o protocolo.

No tocante ao estadiamento, houve nítido predomínio dos estadios iniciais, sendo os pacientes assim classificados: 47 (73,44%) em estadio I, 3 (4,69%) em estadio II, 9 (14,06%) em estadio III e 5 (7,81%) em estágio IV.

Com relação à classificação de risco para o plano de terapia, 44 (68,75%) foram classificados como baixo risco, 15 (23,44%) como risco intermediário e 5 (7,81%) como alto risco. Todos os 64 pacientes receberam tratamento cirúrgico, sendo em 44 (68,75%) deles exclusivo (baixo risco). Dezenove pacientes (29,69%) foram operados e receberam quimioterapia e apenas um paciente (1,56%) além da cirurgia, recebeu quimio e radioterapia.

Quando da chegada dos pacientes nas instituições de estudo, caracterizando o momento diagnóstico nestas (momento zero), 15 casos (23,44%) foram encaminhados com algum tipo de cirurgia prévia e 49 (76,56%) sem cirurgia prévia, sendo a quantidade de casos encaminhados sem cirurgia prévia significativamente maior ($p <$

0,0001) do que os casos encaminhados com algum tipo de cirurgia. A ginecologia e a urologia foram as especialidades que mais receberam os casos encaminhados, conforme mostra a tabela 4.

Tabela 4 - Divisão dos casos segundo a especialidade receptora

Especialidade	N	%
Ginecologia	17	25,56
Urologia	16	25,00
Oncopediatria	14	21,88
Cirurgia Pediátrica	10	15,63
Outros (TMO*/Cir geral)	5	7,81
Cirurgia Torácica	2	3,13
Total	64	100,00

** Casos encaminhados de outros serviços Oncológicos para TMO (Transplante de medula óssea)*

As cirurgias realizadas nos pacientes, nos serviços de origem (anexo B) e nas instituições de estudo, são caracterizadas e apresentadas respectivamente nas tabelas 5 e 6 abaixo.

Tabela 5 - Pacientes encaminhados com cirurgia prévia ao momento zero*, segundo tipos e/ou extensão da ressecção cirúrgica

Tipos de cirurgias	N	%
Totalmente ressecado (R0)	12	80,00
Cirurgia + resto microscópico (R1)	0	0,00
Cirurgia + resto macroscópico (R2)	1	6,67
Biopsia	1	6,67
Outros**	1	6,67
Total	15	100,00

* *momento diagnóstico nas instituições de estudo*

** *procedimentos cirúrgicos não envolvendo diretamente o tumor em si, mas relacionados ou conseqüentes a este.*

Tabela 6 - Pacientes encaminhados sem cirurgia previa ao momento zero*, segundo tipos de cirurgia realizadas

Tipos de cirurgias	N	%
Radical	38	77,55
Conservadora	7	14,29
Revisão	0	0,00
Retardada	0	0,00
Citoredutora	0	0,00
Biópsia	3	6,12
Outras**	1	2,04
Total	49	100,00

* *momento diagnóstico nas instituições de estudo*

** *procedimentos cirúrgicos não envolvendo diretamente o tumor em si, mas relacionados ou conseqüentes a este.*

Dos 15 pacientes encaminhados com algum tipo de cirurgia, 10 seguiram o protocolo e 5 não, enquanto dos 49 pacientes encaminhados sem cirurgia, 24 foram operados seguindo o protocolo e 25 não. Embora não houvesse diferença estatisticamente significante tanto entre os pacientes encaminhados com cirurgia e adesão ou não ao protocolo ($p = 0,1441$), quanto aos pacientes encaminhados sem cirurgia e posteriormente operados nas instituições de estudo e adesão ou não ao protocolo ($p = 1$), um número importante de cirurgias não aderiu ao protocolo (30 / 64), porém, também sem significância estatística ($p = 0,5959$).

A cirurgia pediátrica foi quem mais encaminhou casos operados dos serviços de origem (6 / 15) (40%), enquanto a ginecologia foi a especialidade que mais operou nas instituições de estudo (18 / 49) (36,73%). A relação das especialidades envolvidas nos serviços de origem e nas instituições de estudo, e adesão ao protocolo cirúrgico, são apresentadas respectivamente nas tabelas 7 e 8 abaixo.

Tabela 7 - Casos encaminhados com cirurgia prévia ao momento zero*, divididos por especialidades envolvidas nas cirurgias e adesão ao protocolo

Protocolo							
Especialidades	N	%	SIM		NÃO		
			N	%	N	%	
CIPE	6	40,00	6	100,00	0	0,00	p = 0,0038
Ginecologia	4	26,66	3	75,00	1	25,00	p = 0,4795
Urologia	4	26,66	1	25,00	3	75,00	p = 0,4795
Cir geral	1	6,66	0	0,00	1	100,00	p = 1
Total	15	100,00	10	100,00	5	100,00	
							p = 0,0418

* *momento diagnóstico nas Instituições de estudo*

Comentário: A associação cirurgia prévia, especialidade envolvida e adesão ao protocolo foi estatisticamente significativa.

Tabela 8 - Casos encaminhados sem cirurgia prévia ao momento zero*, divididos por especialidades envolvidas nas cirurgias e adesão ao protocolo

Protocolo							
Especialidades	N	%	SIM		NÃO		
			N	%	N	%	
CIPE	13	26,53	7	53,84	6	46,15	p = 1
Ginecologia	18	36,73	9	50,00	9	50,00	p = 1
Urologia	13	26,53	5	38,46	8	61,53	p = 1
Cir geral	1	2,04	0	0,00	1	100,00	p = 1
Cir torácica	3	6,13	2	66,66	1	33,33	p = 1
Otorrino	1	2,04	1	100,00	0	0,00	p = 1
Total	49	100,00	24		25		

p = 0,9525

* *momento diagnóstico nas instituições de estudo*

Comentário: A associação sem cirurgia prévia / especialidade envolvida e adesão ao protocolo não mostrou diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no entanto, as especialidades de Cirurgia Pediátrica e Torácica foram as mais comprometidas com o protocolo.

A necessidade de 2ª e 3ª cirurgias complementares é analisada, segundo a cirurgia inicial ser protocolar ou não, e os resultados são apresentados respectivamente nas tabelas 9 e 10 abaixo.

Tabela 9 - Necessidade de 2ª e 3ª cirurgias quando a cirurgia inicial foi protocolar

	Protocolo						
	Sim		Não		Total		
	N	%	N	%	N	%	
2º cirurgia	11	32,35	23	67,65	34	100,00	p = 0,00076
3º cirurgia	4	11,76	30	88,24	34	100,00	p < 0,0001

Comentário: A não realização da 2ª e 3ª cirurgias foi estatisticamente significativa quando a cirurgia inicial foi protocolar.

Tabela 10 - Necessidade de 2ª e 3ª cirurgias quando a cirurgia inicial não foi protocolar

	Protocolo						
	Sim		Não		Total		
	N	%	N	%	N	%	
2º cirurgia	15	50,00	15	50,00	30	100,00	p = 1
3º cirurgia	4	3,34	29	96,66	30	100,00	p < 0,0001

Comentário: A não realização da 2ª cirurgia não foi estatisticamente significativa quando a cirurgia inicial não foi protocolar. Já a não realização da 3ª foi significativa.

Dos 64 casos estudados, 32 (50%) passaram pelo oncopediatra, sendo 14 (tabela 4) deles (43,75%) encaminhados diretamente dos serviços de origem, e 18 (56,25%) encaminhados pelas especialidades cirúrgicas envolvidas nas instituições de estudo. A cirurgia pediátrica e a cirurgia torácica foram as especialidades mais integradas com a oncopediatria (tabela 11).

Tabela 11 - Casos operados pelas especialidades nas instituições de estudo e encaminhados à Oncopediatria

Especialidades	Oncopediatria					
	SIM		NÃO		Total	
	N	%	N	%	N	%
CIPE	9	69,23	4	30,77	13	100,00
Ginecologia	5	27,78	13	72,22	18	100,00
Urologia	7	53,85	6	46,15	13	100,00
Cir geral	1	100,00	0	0,00	1	100,00
Cir torácica	3	100,00	0	0,00	3	100,00
Otorrino	0	0,00	1	100,00	1	100,00
Total	25*	51,02	24	48,98	49	100,00

p = 0,2270

Comentário: A especialidade não influenciou de forma estatisticamente significativa no encaminhamento à Oncopediatria.

* Desses 25, 7 foram inicialmente atendidos pela Oncopediatria.

No tocante a função reprodutiva dos 64 pacientes, 51 (79,69) tiveram-na preservada e 2 (3,13%) não, enquanto que em 11 (17,19%) ela se encontra indeterminada, necessitando da realização de espermograma para a sua caracterização.

Dos 64 pacientes, 8 (12,5%) apresentaram complicações cirúrgicas, sendo a hemorragia (3 / 8) a mais frequente (37,5%) (tabela 12).

Tabela 12 - Tipos de complicações cirúrgicas observadas

Tipo de complicação	N	%
Hemorragia	3	37,50
Infecção	2	25,00
Outras*	2	25,00
Sub oclusão / oclusão intestinal	1	12,50
Total	8	100,00

* *Lesão vesical durante salpingooforectomia*

Fistula liquórica pós-operatória em Teratoma sacrococcígeo

Enquanto as complicações cirúrgicas (5 / 8) e o óbito (1 / 4) foram mais frequentes quando a cirurgia inicial não seguiu o protocolo, embora sem significância estatística, a recaída relacionada à cirurgia não protocolar (2 / 10) foi estatisticamente significativa ($p = 0,02535$). Esses resultados são apresentados respectivamente nas tabelas 13, 14 e 15 abaixo.

Tabela 13 - Complicações cirúrgicas relacionadas à cirurgia protocolar e não protocolar

Cirurgia protocolar						
	Sim		Não		Total	
	N	%	N	%	N	%
Complicações cirúrgicas	3	37,50	5	62,50	8	100,00
Total	3		5		8	

p = 0,6171

Comentário: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos, embora a maioria das complicações tenha sido observada quando o cirurgião não aderiu ao protocolo.

Tabela 14 - Número de óbitos divididos segundo causas

Causas	Óbitos		Total
	N	%	N
Relacionadas à doença	2	50,00	2
Relacionadas à cirurgia não protocolar	1	25,00	1
Relacionadas a outras causas*	1	25,00	1
Total	4	100,00	4

p = 0,6873

* *Infecciosa - Meningite*

Comentário: Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos, no entanto óbito relacionado à cirurgia não protocolar representou 25% dos casos.

Tabela 15 - Recaída relacionadas à doença e a cirurgia não protocolar

	Sim		Não		Total		
	N	%	N	%	N	%	
Relacionadas à doença	8	80,00	2	20,00	10	100,00	p = 0,02535
Relacionadas à cirurgia (Cir não protocolar)	2	20,00	8	80,00	10	100,00	p = 0,02535
							p = 0,0073

Comentário: Mesmo seguindo-se o protocolo a recaída relacionada à doença foi significativa, porem em decorrência da própria doença (estadiamento/classificação de risco). Também a recaída devido à cirurgia não protocolar foi significativa, ou seja, a não adesão do cirurgião ao protocolo foi importante na recaída.

Com relação à situação atual dos pacientes estudados, e ainda acompanhados nas instituições de estudo, 49 (76,56%) encontram-se vivos, dos quais 47 (73,44%) sem doença (tabela 16).

Tabela 16 - Situação atual dos pacientes estudados

Situação atual	N	%
Vivo sem doença	47	73,44
Vivo em tratamento	1	1,56
Vivo pós recaída	1	1,56
Óbito pela doença	2	3,13
Óbito outras causas	2	3,13
Perdido acompanhamento	11	17,19
Total	64	100,00

Dos 30 pacientes onde a cirurgia realizada não seguiu o protocolo, em 7 houve interferência no prognóstico, e em 20 houve interferência na morbidade, ambos estatisticamente significantes (tabela 17).

Tabela 17 - Cirurgias não protocolares realizadas e a sua interferência no prognóstico e morbidade

Prognostico						Morbidade					
Sim		Não		Total		Sim		Não		Total	
N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
7	23,33	23	76,66	30	100,00	20	66,66	10	33,33	30	100,00
p = 0,0001						p = 0,020					

DISCUSSÃO

A adesão das especialidades cirúrgicas envolvidas no tratamento dos pacientes com TCG ao protocolo cirúrgico, proposto pelo Grupo Cooperativo Brasileiro, é de crucial importância para o prognóstico e a qualidade de vida desses pacientes.

Igualmente relevante é a uniformização de condutas ao se utilizar o protocolo cirúrgico, haja vista que a falta desta, aliada a dissonância de informações resultantes da sua aplicação, tornam difícil o confronto de resultados e a avaliação da eficácia do tratamento cirúrgico. A padronização de condutas também pode trazer informações relevantes para a adoção de condutas mais conservadoras e seguras para os pacientes.

Por outro lado, não existem na literatura trabalhos que avaliem o comprometimento do cirurgião com o protocolo cirúrgico dos TCG e as suas repercussões no prognóstico e morbidade dos pacientes. Os trabalhos existentes apresentam enfoques pontuais sobre um ou outro tipo de tumor germinativo (Altman et al., 1974; Marina et al., 1992, 1999; Calaminus et al., 1997; Schneider et al., 2000, 2004; Gobel et al., 2001; Gatcombe et al., 2004). O mesmo ocorre com os trabalhos produzidos por grupos de estudo como o POG (Pediatric Oncology Group), o CCG (Children's Cancer Group) (Rogers et al., 2004), e o German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 e 89, os quais discorrem sobre aspectos diversos, e não cirúrgicos específicos, como o proposto neste estudo.

Diante da referida ausência de trabalhos abordando a adesão dos cirurgiões ao protocolo cirúrgico dos TCG, buscaram-se trabalhos análogos empregados no tratamento de outros tipos de tumores sólidos, como o tumor de Wilms. Neste tumor, o protocolo cirúrgico é bem definido, com resultados que reforçam a importância do conhecimento preciso do papel do cirurgião e seu comprometimento com as bases do tratamento cirúrgico, tal qual observado nos trabalhos de Leape et al. (1978), Koo et al. (1990), Alfer et al. (1991) e Schettini (1999).

No neuroblastoma, tumor sólido também frequente na criança, apesar do relevante papel da cirurgia no tratamento (Abib, 1998), não há protocolo cirúrgico bem definido, concorrendo para isso à inexistência de grupos cooperativos de estudos tal qual acontece com o tumor de Wilms (NWTS/ SIOP) e os TCG (POG/ CCG).

Em nosso estudo, embora não tenha havido significância estatística ($P=0,5959$) com relação à adesão ou não do cirurgião ao protocolo cirúrgico dos TCG, 46,87% dos cirurgiões não aderiram ao protocolo. Este número, no entanto, torna-se relevante

quando avaliamos somente os casos operados nas instituições de estudo (HAC e UNESP) no momento zero. Nestas, 51,02% dos cirurgiões não aderiram ao protocolo. Esse dado é preocupante levando-se em consideração que essas instituições são habilitadas pela Portaria Ministerial (GM/MS nº. 741 de 19/12/2005) para o tratamento dos pacientes oncológicos, e que, portanto, deveriam estar em sintonia com o protocolo.

Ainda que a associação de casos encaminhados com cirurgia prévia ao momento zero, especialidade envolvida e a adesão ao protocolo tenham sido estatisticamente significantes ($p = 0,0418$), o mesmo não aconteceu quando os pacientes foram encaminhados sem cirurgia prévia e, portanto, submetidos à cirurgia no momento zero nas instituições de estudo ($p = 0,9525$). Esse dado, ratificando o citado no parágrafo anterior, é relevante e demonstra a falta de conhecimento e / ou comprometimento das especialidades cirúrgicas desses serviços com o protocolo. Oportuno enfatizar também, que apesar dos casos terem sido operados por uma ou outra especialidade cirúrgica, não houve integração estatisticamente significativa dessas com a Oncopediatria ($p = 0,2270$). As especialidades que mais se integraram com a Oncopediatria, contudo, foram as que mais se comprometeram com o protocolo.

As complicações cirúrgicas foram observadas com maior frequência quando o cirurgião não aderiu ao protocolo (62,5% x 37,5%), porém não houve diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,6171$). Quando analisamos as causas de óbito ($n = 4$), embora pouco expressivas numericamente, observamos que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. No entanto, o óbito relacionado à cirurgia não protocolar representou 25% dos casos.

Quando a cirurgia inicial foi protocolar, ou seja, o cirurgião envolvido seguiu o protocolo cirúrgico (adesão), a necessidade de 2ª e 3ª cirurgias subsequentes foi menor, mostrando resultados estatisticamente significantes ($p = 0,00076$ e $p < 0,0001$ respectivamente). No entanto, quando a cirurgia inicial não foi protocolar, a não realização da 2ª cirurgia não teve significância estatística ($p = 1$), porém, a não realização da 3ª cirurgia foi significativa ($p < 0,0001$). Isso provavelmente deveu-se ao fato de que quando da realização da 2ª cirurgia, a equipe cirúrgica seguiu o protocolo, com resolução do caso.

A recaída da doença relacionada à realização de cirurgia inicial não protocolar, ou seja, a não adesão do cirurgião ao protocolo cirúrgico foi significativa ($p = 0,02535$), tendo papel decisivo nesta.

Por fim, a análise mais significativa e motivo do presente estudo, mostra que a não realização de cirurgia protocolar interferiu no prognóstico ($p = 0,0001$) e na morbidade ($p = 0,020$) dos pacientes. Essa análise é, de um modo geral, reflexo dos resultados anteriormente citados na discussão do presente trabalho.

CONCLUSÃO

A falta de adesão ao protocolo cirúrgico, durante a abordagem dos pacientes com TCG nos serviços de origem e nas instituições de estudo pelos cirurgiões de diferentes especialidades, interferiu negativamente no prognóstico e morbidade desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abib SCV. Papel da cirurgia no tratamento do neuroblastoma. Dissertação Mestrado em Cirurgia Pediátrica – Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1998.
 2. Altman R, Randolph JC, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma – American Academy of Pediatrics – Surgical Section Survey, 1973. J Pediatr Surg. 1974; 9: 389-98.
 3. Alfer W, Assunção MC, Denes F. Partial Nephrectomy for bilateral Wilm's tumor. Med Pediatr Oncol. 1991; 19: 131-6.
 4. Andre F, Fizakik K, Culine S, et al. The growing teratoma syndrome results of therapy and long-term follow-up of 33 patients. Eur J Câncer. 2000; 36: 1389.
 5. Backer AD, Madern GC, et al. Ovarian germ cell tumors in children: A clinical study of 66 patients. Pediatric Blood Câncer. 2006; 46: 459-64.
 6. Backer AD, Madern GC, Hakvoort-Cammel FGAJ, et al. Study of the factors associated with recurrence in children with sacrococcygeal teratoma. J Pediatric Surg. 2006; 41: 173-181.
 7. Backer AD, Madern GC, Hakvoort-Cammel FGAJ, et al. Mediastinal germ cell tumors: Clinical aspects and outcome in 7 children. Eur J Pediatr Surg. 2006; 16(5): 318-22.
 8. Backer AD, Madern GC, Hazebroek FW. Retroperitoneal germ cell tumors: a clinical study of 12 patients. J Pediatr Surg. 2005; 40(9): 1475-81.
 9. Baranzelli MC, Bouffett E, Quintana G, et al. Non-seminomatous ovarian cell tumors in children. Eur J Câncer. 2000; 36(3): 376-83.
-

10. Billmire MD, Vinocur C, Rescorla F, et al. Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: Na Intergroup Study. *J Pediatric Surg.* 2004; 39: 424-29.
 11. Billmire MD, Vinocur C, Rescorla F, et al. Malignant mediastinal germ cell tumors: Na intergroup Study. *J Pediatr Surg.* 2001; 36(1): 18-24.
 12. Brodeur GM, Howarth CB, Pratt CB, Caces J. Malignant germ cell tumors in 57 children and adolescents. *Cancer.* 1981; 48: 1890-8.
 13. Calaminus G, Wessalowski R, Harms D, Gogel U. Juvenile granulosa cell tumors of the ovary in children and adolescents: Results from 33 patients registered in a prospective cooperative study. *Gynecol Oncol.* 1997; 65: 447-52.
 14. Capelouto CC, Clark PE, Ransil BJ, Loughlin KR. A review of scrotal violation in testicular cancer: is adjuvant local therapy necessary? *J Urol.* 1995; 153: 981-5.
 15. Castleberry RP, Cushing B, Perlman E, et al. Germ Cell Tumors. In Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 5th ed., Philadelphia: PA:Lippincott-Raven; 2006. p. 1116-38.
 16. Davidoff AM, Hebra A, Bunin N, Shochat S, Schnauffer L. Endodermal sinus tumor in children. *J Pediatr Surg.* 1996; 31: 1075-8.
 17. Deborah F, Billmire MD. Malignant germ cell tumors in childhood. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2006; 15: 30-36.
 18. De Giorgi U, Rosti G, Salvioni R, Papiani G, Ballardini M, Pizzocaro G et al. Long-term outcome of salvage high-dose chemotherapy in patients with germ cell tumor with poor prognostic features. *Urol Oncol.* 2011; 29(3): 284-90.
-

19. Derikx JPM, Backer De A, Schoot L, Aronson DC, et al. Factors associated with recurrence and metastasis in sacrococcygeal teratoma. *British Journal of Surgery*. 2006; 93: 1543-48.
 20. Dorland I, Newman WA. *Dorland's illustrated medical dictionary*. 26th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 1988.
 21. Ehrlich Y, Yossepowitch O, Kedar D, et al. Distribution of nodal metastases after chemotherapy in non-seminomatous testis cancer: a possible indication for limited dissection. *BJU int*. 2006; 97(6): 1221-24.
 22. Ferreira ABH. *Novo Aurélio século XXI: o dicionário da língua portuguesa*. 3 ed. Rio de Janeiro: Nova Fronteira; 1999.
 23. Gabra HO, Jesudason EC, McDowell HP, et al. Sacrococcygeal teratoma – a 25 year experience in a UK regional Center. *J Pediatric Surg*. 2006; 41: 1513-16.
 24. Gaffan J, Holden L, Newlands ES, Short D, Fuller S, Begent RH et al. Infertility rates following POMB/ACE chemotherapy for male and female germ cell tumours – a retrospective long-term follow-up study. *Br J Cancer*. 2003; 89(10): 1849-54.
 25. Gatcombe HG, AssisksV, Kooky D, Johnstone PA. Primary retroperitoneal teratomas: a review of the literature. *J Surg Oncol*. 2004; 86(2): 107-13.
 26. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G, et al. Germ cell tumors in childhood and adolescence. *Annals of Oncology*. 2000; 11: 263-71.
 27. Gobel U, Schneider DT, Calaminus G. Multimodal treatment of malignant sacrococcygeal germ cell tumors: A prospective analysis of 66 patients of the German Cooperative Protocols MAKEI 83/86 and 89. *J Clin Oncol*. 2001; 19: 1943-50.
-

28. Handel LN, Scott SM, Giller RH, et al. New perspectives on therapy for vaginal endodermal sinus tumors. *J Urol*. 2002; 168: 687-90.
 29. Koo AS, Martin AK, Hurvitz RS, Weese D, Applebaun R, Fonkalsrund EW, et al. The necessity of contralateral surgical exploration in Wilms Tumor with modern non invasive imaging techniques. *J Urol*. 1990; 144: 416-7.
 30. Lacy J, Capra M, Allen L. Endodermal sinus tumors of the infant vagina treated exclusively with chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006; 28(11): 768-71.
 31. Leape LL, Breslow NE, Bishop HC. The Surgical treatment of Wilms Tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *Ann Surg*. 1978; 187; 351-6.
 32. Logothesis CJ, Samuels ML, Trindade A. The growing teratoma syndrome. *Câncer*. 1982; 50: 1629-35.
 33. Lopes LF, Abrão FS, Breitbarg RC. Tumores ginecológicos na infância. In Abrão FS. *Tratado de oncologia genital e mamaria*. São Paulo: Roca; 1994. p. 203-19.
 34. Lopes LF, Chazan R, Treiger S, et al. Endodermal sinus tumor of the vagina in children. *Med Pediatr Oncol*. 1999; 32: 377-81.
 35. Marina N, Fontamesi J, Kun L, Rao B, Jenkins JJ, Thompson EI. Treatment of childhood germ cell tumors. Review of the St. Jude experience from 1979 to 1988. *Cancer*. 1992; 70: 2568-75.
 36. Marina NM, Cushing B, Giller R, et al. Complete surgical excision is effective treatment for children with immature Teratomas with ou without malignant elements: A Pediatric Oncology Group Children`s Cancergroup Intergroup Study. *J Clin Oncol*. 1999; 17: 2137-43.
 37. Pizzo PA, Poplack DG: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia: PA:Lippincott-Raven; 2006.
-

38. Rogers PC, Olson AO, Cullen JW, et al. Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stage I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study - Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Câncer Group 8891. J Clin Oncol. 2004; 22(17): 3563-69.
 39. Schettini ST. Avaliação do papel do cirurgião no tratamento do Tumor de Wilms: análise de um estudo cooperativo. Rev Ass Med Brasil. 1999; 45(4): 342-6.
 40. Schimidt P, Haas RJ, Gobel U, et al. Results of germain studies (MAHO) for treatment of testicular germ cell tumors in children – an update. Klin Padiatr. 2002; 214(4): 167-72.
 41. Schneider DT, Calaminus G, Reinhard H, et al. Primary Mediastinal Germ Cell Tumors in Children and adolescents: Results of the German Cooperative :Protocols MAKEI 83|86, 89 and 96. J Clin Oncol. 2000; 18(4): 832-39.
 42. Spiess PE, Kassouf W, Brown GA, et al. Surgical Management of Growing Teratoma Syndrome: The M. D.Anderson Câncer Center Experiense. J Urol. 2007; 177: 1330-34.
 43. Stedman TL. Stedman Dicionário Médico. 27 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2003.
 44. Terenziani M, Spreafico F, Collini P, et al. Endodermal sinus tumor of the vagina. Pediatr Blood Cancer. 2007; 48(5): 577-78.
 45. Xiao H, Mazumdar M, Bajorin DF, Sarosdy M, Vlamis V, Spicer J et al. Long-term follow-up of patients with good-risk germ cell tumours treated with etoposide and cisplatin. J Clin Oncol. 1997; 15(7): 2553-8.
-

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar de todo o esforço e capacidade de aglutinação da Coordenação do Protocolo de Tratamento dos TCG na infância, ficou claro com o presente estudo, que é preciso buscar um maior comprometimento das especialidades cirúrgicas que atuam nos diversos centros espalhados pelo país com o protocolo. Divulgá-los, através de suas Sociedades de Especialidades, não sem antes envolvê-las cada vez mais no Comitê Cirúrgico do Protocolo, talvez fosse uma maneira de aumentar a adesão dos cirurgiões.

Outro aspecto relevante seria propor aos serviços de referência uma logística de atendimento, em que todos os casos sejam inicialmente vistos pelo Oncopediatra, possibilitando, assim, uma melhor avaliação inicial (do ponto de vista protocolar), com consequente encaminhamento adequado para a cirurgia (no momento zero ou cirurgia retardada), bem como um seguimento a posteriori mais adequado.

ANEXOS

ANEXO A – ESTADIAMENTO

O estadiamento utilizado foi o estadiamento único para todas as localizações, adotado no protocolo TCG 99, porque ele facilitou a tabulação dos dados para a análise estatística. No entanto, para efeito de tratamento utilizamos os estadiamentos do protocolo TCG 2008, específicos para cada localização, a saber:

Estadiamento de tumores de ovário (FIGO)*

Estadio I – Tumor limitado aos ovários:

- Ia. Limitado a um ovário, sem ascite, sem tumor na superfície externa; cápsula intacta;
- Ib. Limitado aos dois ovários, sem ascite, sem tumor na superfície externa; cápsula intacta;
- Ic. Limitado a um ou ambos os ovários, com tumor na superfície de um ou ambos, ou rotura de cápsula ou ascite positiva ou lavado peritoneal positivo.

Estadio II – Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com extensão pélvica:

- Ila. Extensão e/ou metástases para útero e/ou trompas;
- Ilb. Extensão para outros tecidos pélvicos;
- Ilc. Como em Ila ou Ilb, mas com ascite ou lavado peritoneal positivo ou com rotura de cápsula.

Estadio III – Tumor envolvendo um ou ambos os ovários com implantes peritoneais fora da pelve e/ou linfonodos retroperitoneais ou inguinais positivos; extensão para o intestino delgado ou omento; metástases em superfície hepática:

- IIla. Limitado grosseiramente à pelve verdadeira com linfonodos negativos, mas com confirmação histológica de implantes peritoneais;
- IIlb. Limitado a um ou ambos os ovários com linfonodos negativos, mas com confirmação histológica de implantes peritoneais, nenhum > 2,0 cm;
- IIlc. Implantes peritoneais > 2,0 cm e/ou linfonodos positivos inguinais ou retroperitoneais.

Estadio IV – Tumor em um ou ambos os ovários, com metástases à distância fora da cavidade peritoneal; metástases em parênquima hepático; derrame pleural se presente, deve ter citologia positiva.

* Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

Estadiamento tumores testiculares (COG)*

Estadio I

Limitado ao testículo;

Completamente ressecado por orquiectomia inguinal alta;

Ausência de evidência clínica, radiológica ou histológica de doença além dos testículos;

Marcadores tumorais normais 4 semanas após a cirurgia.

Estadio II

Orquiectomia trans-escrotal com ou sem rotura do tumor;

Doença microscópica no escroto ou cordão espermático (< 5,0 cm do final proximal);

Envolvimento de linfonodo retroperitoneal (< 2,0 cm) e/ou aumento dos marcadores tumorais após meia-vida esperada.

Estadio III

Envolvimento de linfonodos retroperitoneais (> 2,0 cm);

Sem envolvimento visceral ou extra-abdominal.

Estadio IV

Metástases à distância, incluindo fígado.

* Children Oncology Group

Estadiamento TNM para os tumores extragonadaais

T1 – Confinado ao órgão de origem.

T2 – Infiltração por contigüidade ou efusão com células positivas:

a. < 5,0 cm

b. > 5,0 cm

N1 – Linfonodo positivo

M1 – Metástases à distância

ANEXO B – TIPOS DE CIRURGIAS SEGUNDO EXTENSÃO DA RESSECÇÃO**CIRÚRGICA:**

Totalmente ressecado = R0

Cirurgia + resto microscópico = R1

Cirurgia + resto macroscópico = R2

Essas definições foram utilizadas para caracterizar as cirurgias realizadas nos serviços de origem.

ANEXO C – CRITÉRIOS DE RESPOSTA À TERAPIA:

Resposta completa (RC): Sem evidência clínica, laboratorial e/ou imagenológica de doença residual após a terapia.

Resposta parcial (RP): Definida como redução de 50% do volume do tumor e/ou persistência dos marcadores biológicos, após a terapia.

Resposta nula (RN): Definida como persistência de mais de 50% do volume do tumor.

Doença progressiva: Aparecimento de novas lesões ou aumento do volume do tumor durante a terapia.

ANEXO D – CLASSIFICAÇÃO DE RISCO PARA O PLANO DE TERAPIA:

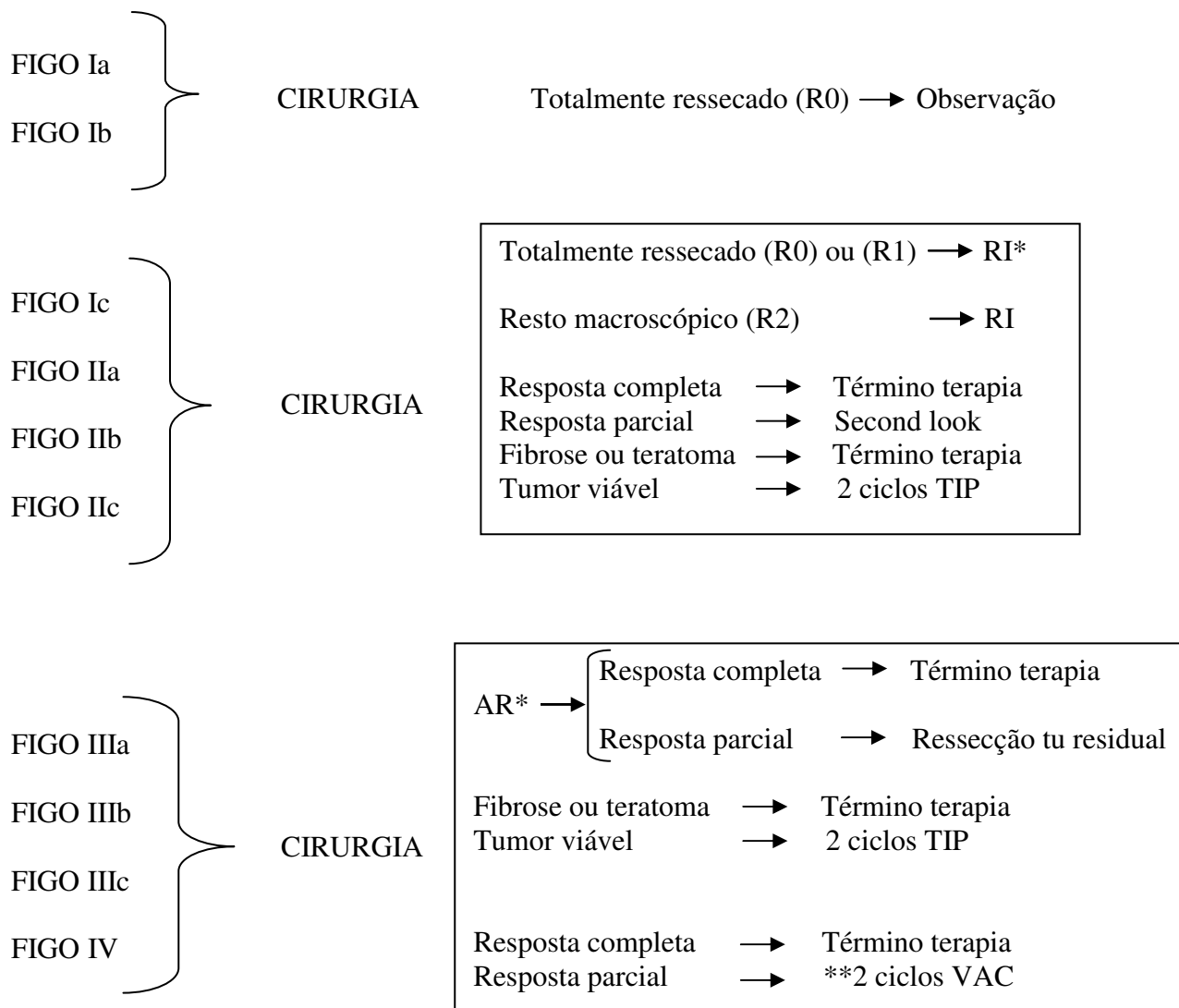
Baixo Risco (BR): Não farão quimioterapia.

Risco Intermediário (RI): Farão quimioterapia (4 ciclos) com 2 drogas.

Alto Risco (AR): Farão quimioterapia (4 ciclos) com 3 drogas.

ANEXO E – TRATAMENTO PARA OS TCG – PANORAMA GERAL:

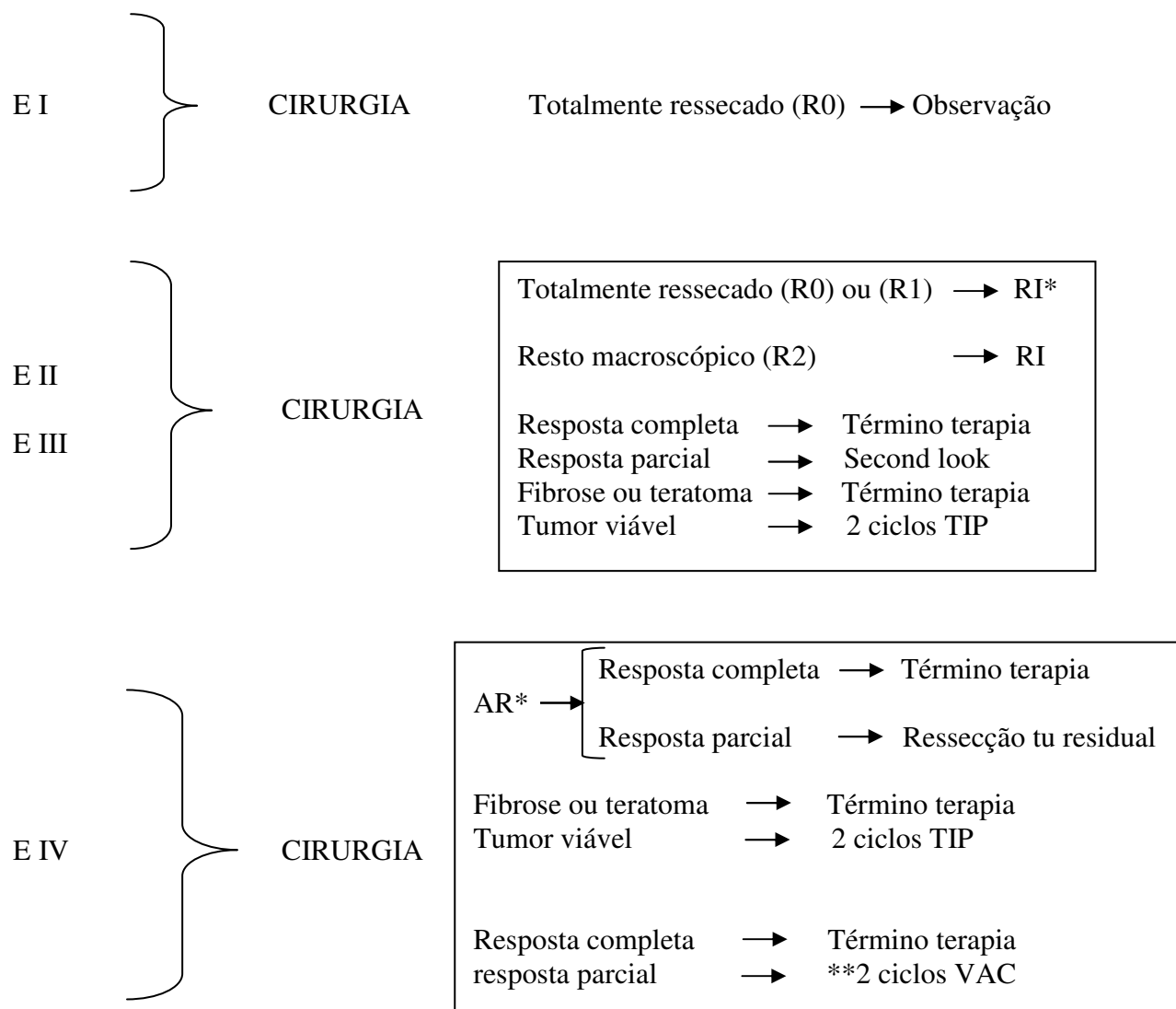
Tratamento para TCG ovário – Protocolo 2008



* RI = Risco intermediário; AR = Alto risco

** Encaminhar para Equipe de terapia de resgate

Tratamento para TCG testículo – Protocolo 2008



* RI = Risco intermediário; AR = Alto risco

** Encaminhar para Equipe de terapia de resgate

Tratamento para TCG extragonadal – Protocolo 2008

T1a N0 M0
T1b N0 M0

CIRURGIA

Totalmente ressecado (R0) → Observação
Resto microscópico (R1) → RI*
Resto macroscópico (R2) → AR*

T2a/b N0 M0

CIRURGIA

Totalmente ressecado (R0) ou (R1) → RI
Resto macroscópico (R2) → AR
Resposta completa → Término terapia
Resposta parcial → Second look
Fibrose ou teratoma → Término terapia
Tumor viável → 2 ciclos TIP

T2a/b N1 M0
T2a/b N1 M1

BIÓPSIA

AR →
 Resposta completa → Término terapia
 Resposta parcial → Ressecção tu residual
 Fibrose ou teratoma → Término terapia
 Tumor viável → 2 ciclos TIP
 Resposta completa → Término terapia
 Resposta parcial → **2 ciclos VAC

* RI = Risco intermediário; AR = Alto risco

** Encaminhar para Equipe de terapia de resgate

ANEXO F – FICHAS PARA LEVANTAMENTO DOS DADOS DOS
PACIENTES:

Foram utilizadas as fichas do protocolo TCG 99:

Protocolo TCG 99	
FICHA DE INSCRIÇÃO	
1. NOME:	
2. REGISTRO NA INSTITUIÇÃO:	
3. DATA NASCIMENTO:	/...../.....
4. DATA ADMISSÃO:	/...../.....
5. DATA DO INICIO DO TRATAMENTO:	/...../.....
6. SEXO:	(1) MASC (2) FEM
7. RAÇA:	(1) BRANCA (2) MULATA (3) NEGRA (4) AMARELA
8. ESTADIAMENTO:	I II III IV
9. PRIMARIO:	1- TEST 2- OVARIO 3- SACROC 4- MED 5-VAG 6-RETRO 7- SNC 8-OUTR
10. APRESENTAÇÃO AO DIAG:	1-TOTAL / E RESSEC 2- CIR RESTO MICRO 3- CIR RESTO MACRO 4- BIOPSIA
11. META AO DIAGNÓSTICO:	1- SEM META 2- PULMÃO 3- FÍGADO 4- LINF REGIONAL 5- LINF ABD
12. ALFA FETO DIAGNÓSTICO:	1- NORMAL 2- AUM 3- NÃO REALIZ; VALOR
13. BHCg DIAGNÓSTICO:	1- NORMAL 2- AUM 3- NÃO REALIZ; VALOR
14. DHL DIAGNÓSTICO:	1- NORMAL 2- AUM 3- NÃO REALIZ; VALOR
15. TIPO HISTOLÓGICO:	1- SEIO ENDODÉRMICO 2- CORIOC 3- CA EMBRIONÁRIO 4- TERATO PURO 5- T. IMAT I 6- T. IMAT II 7- T. IMAT III 8- TERAT/MIST 9- DISG/SEMI 10- MISTOS 11- OUTRO:.....
SERVIÇO DE ORIGEM :	MÉDICO RESPONSÁVEL:.....
ENDEREÇO:	
FONES:RES:	CELULAR:.....HOSPITAL:.....
FAX:	EMAIL:.....

Protocolo TCG 99

FICHA DE REAVALIAÇÃO

SE POSSIVEL APÓS TÉRMINO DE CADA CICLO DE OT OU NO MÍNIMO NA
REAVALIAÇÃO APÓS 3º CICLO (RI) OU 4º CICLO (AR)

1. NOME:.....

2. TIPO DE TRATAMENTO: 1- CIR 2- RXT 3- QT 4- 1+2
5- 1+3 6- 1+2+3

3. DATA REAVALIAÇÃO:...../...../.....

4. REAVALIAÇÃO: 1- RESP PAR / RESS 2- RESP PARC IRRES
3- RC 4- SEM RESP

5. ALFA FETO NA REAVALIAÇÃO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

6. BHCG NA REAVALIAÇÃO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

7. DHL NA REAVALIAÇÃO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

8. AUDIOMETRIA NA REAVALIAÇÃO: (1) NL (2) ALTERADA (3) NR

SE ALTERADA ESPECIFICAR:

9. AVALIAÇÃO RENAL: (1) NL (2) ALTERA (3) NR

SE ALTERADA ESPECIFICAR:

10. USO DE AMIFOSTINA (ETHYOL): (1) SIM (2) NÃO

11. TOXICIDADE MEDULA ÓSSEA: (1) NL (2) ALTERADA (3) NR

SE TOXICIDADE, ESPECIFICAR QUAIS CICLOS E NÍVEL DE TOXIDADE

12. EXAMES SOLICITADOS NA REAVALIAÇÃO E RESULTADOS:

13. PACIENTES SEGUIRÁ TRATAMENTO? QUE BRAÇO DO TRATAMENTO?

Protocolo TCG 99

FICHA DE TÉRMINO DE TERAPIA

1. NOME:.....

2. DATA DO TÉRMINO:...../...../.....

3. TIPO DE TRATAMENTO: 1- CIR 2- RXT 3- QT 4- (1+2)

5- (1+3) 6- (1+2+3)

4. NO TÉRMINO DO TRATAMENTO: 1- CONSIDERADO EM REMISSÃO

2- RESPOSTA PARCIAL

3- PROGRESSO DE DOENÇA

5. ALFA FETO NO TÉRMINO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

6. BHCG NO TÉRMINO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

7. DHL NO TÉRMINO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

8. AUDIOMETRIA NO FINAL DA TERAPIA: (1) NL (2) ALTERA (3) NR

SE ALTERADA ESPECIFICAR:

9. AVALIAÇÃO RENAL: (1) NL (2) ALTERA (3) NR

SE ALTERADA ESPECIFICAR:

10. USO DE AMIFOSTINA (ETHYOL): (1) SIM (2) NÃO

11. TOXICIDADE MEDULA ÓSSEA: (1) NL (2) ALTERADA (3) NR

SE TOXICIDADE, ESPECIFICAR QUAIS CICLOS E NÍVEL DE TOXIDADE

Protocolo TCG 99

FICHA DE ACOMPANHAMENTO PÓS TÉRMINO DE TERAPIA

1. NOME:.....

2. DATA DA AVALIAÇÃO PÓS TÉRMINO:...../...../.....

3. ALFA FETO NA AVALIAÇÃO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

4. BHCG NA AVALIAÇÃO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

5. DHL NA AVALIAÇÃO: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR

6. RECAÍDA: 1- NÃO 2- PULMÃO 3- FIG 4- LINF REG

5- LINF ABD 6- OUTROS 7- LOCAL PRIMARIO

7. DATA DA RECAÍDA:...../...../.....

8. ALFA FETO REC: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR 4. NÃO RECAIU;VALOR

9. BHCG REC: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR 4. NÃO RECAIU;VALOR

10. DHL NA REC: 1- NL 2- AUM 3- NR; VALOR 4. NÃO RECAIU;VALOR

11. TRATA / O RECAÍDA: 1- QT 2- RXT 3- CIR 4- 1+2

5- 1+2+3 6- 2+3 7- SEM TRAT

8- 1+3 9- SEM RECAÍDA

12. STATUS: 1- VIVO SEM DOENÇA 2- VIVO TRAT 3- VIVO PÓS REC

4- ÓBITO PELA DOENÇA 5- ÓBITO OUTROS CAUSAS

6- PERDIDO ACOMPANHAMENTO

FICHA CIRÚRGICA**1. OPERADO POR (nos serviços de origem):**

- (1) CIPE
- (2) Ginecologia
- (3) Urologia
- (4) Cirurgia Geral
- (5) Cirurgia Torácica
- (6) Outros

2. VEIO ENCAMINHADO PARA:

- (1) Oncopediatria
- (2) CIPE
- (3) Urologia
- (4) Ginecologia
- (5) Cirurgia Torácica
- (6) Outros (TMO/Cirurgia Geral)

3. OPERADO POR (nas Instituições de Estudo):

- (1) CIPE
- (2) Ginecologia
- (3) Urologia
- (4) Cirurgia Geral
- (5) Cirurgia Torácica
- (6) Outros

4. REALIZAÇÃO DE 2ª CIRURGIA: (1) Sim (2) Não

Data:

Tipo Cirurgia: (1) Radical

- (2) Conservadora
- (3) Revisão
- (4) Retardada
- (5) Citoredução
- (6) Biópsia
- (7) Outras

AP: (1) Com neoplasia (2) Sem neoplasia

5. REALIZAÇÃO DE 3ª CIRURGIA: (1) Sim (2) Não

Data:

Tipo Cirurgia: (1) Radical

- (2) Conservadora
- (3) Revisão
- (4) Retardada
- (5) Citoredução
- (6) Biópsia
- (7) Outras

AP: (1) Com neoplasia (2) Sem neoplasia

6. ABORDAGEM CIRÚRGICA + PROGNÓSTICO:

Abordagem cirúrgica adotada está de acordo com o protocolo:

(1) Sim (2) Não - Por quê?

A não observação dos procedimentos cirúrgicos protocolares interferiu no prognóstico:

(1) Sim - Por quê (2) Não - Por quê?

A não observação dos procedimentos cirúrgicos protocolares interferiu na morbidade:

(1) Sim (2) Não

7. RECAÍDA ESTÁ RELACIONADA À CIRURGIA:

(1) Sim (2) Não

8. COMPLICAÇÕES CIRÚRGICAS:

(0) Sem complicação

(1) Infecção

(2) Deiscência

(3) Suboclusão/oclusão intestinal

(4) Hemorragia

(5) Outras

9. ATIVIDADES:

Durante tratamento:

Educativa (1) Sim (2) Não (3) com restrições

Esportiva (1) Sim (2) Não (3) com restrições

Social (1) Sim (2) Não (3) com restrições

Pós término tratamento:

Educativa (1) Sim (2) Não (3) com restrições

Esportiva (1) Sim (2) Não (3) com restrições

Social (1) Sim (2) Não (3) com restrições

10. FUNÇÃO REPRODUTIVA + FILHOS:

Função reprodutiva: (1) Preservada (2) Não preservada (3) Indeterminada

Filhos: (1) Sim (2) Não

11. INTEGRAÇÃO COM ONCOPEDIATRIA:

(1) Sim (2) Não

NOTA: As fichas de inscrição, reavaliação, término de terapia e acompanhamento pós término de terapia foram transcritas do Protocolo TCG 99, enquanto que a ficha cirúrgica foi elaborada para o preenchimento dos dados cirúrgicos relevantes à elaboração do trabalho.