

Artículo original

Tumor de Wilms. Características clínicas y resultados del tratamiento

Armando Quero-Hernández,* Javier Hernández Arriola,* Ulises Reyes Gómez,* Rubén M Álvarez Solís,†
Marcela Vargas,§ Héctor Tenorio Rodríguez^{||}

* Área de Oncología Pediátrica, Hospital General «Dr. Aurelio Valdivieso», Oaxaca.

† División Cirugía Pediátrica.

§ Oncología Pediátrica, Hospital del Niño «Dr. Rodolfo Nieto Padrón».

^{||} Pediatra. Práctica Privada, Villahermosa, Tabasco.

Resumen

Introducción: El pronóstico de los pacientes con tumor de Wilms ha mejorado, sobre todo en aquellos con histología favorable, mientras que en los de histología desfavorable son aún disminuidos. El objetivo del estudio fue analizar las características clínicas y respuesta al tratamiento en un grupo de pacientes con tumor de Wilms.

Material y métodos: Se analizaron retrospectivamente características clínicas, histopatología, cirugía, respuesta al tratamiento y supervivencia libre de enfermedad de 20 casos clínicos encontrados en un periodo de 10 años.

Resultados: Sesenta por ciento de los casos fueron masculinos, media de edad de 3.5 años, histología favorable (70%) y el 70% de los casos en etapas avanzadas (III y IV). Nueve casos (45%) fueron sometidos a biopsia y quimioterapia previa a la resección tumoral.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años, para el grupo de histología favorable, fue del 72%, mientras en el grupo de histología desfavorable fue del 34%.

Conclusión: En nuestro entorno, un recurso accesible para mejorar los resultados será la implementación de acciones para la detección oportuna del cáncer, ya que en una etapa temprana las posibilidades de curación son mejores.

Palabras clave: Tumor de Wilms, resultados del tratamiento, supervivencia.

Abstract

Introduction: The prognosis of patients with Wilm's tumor has improved, especially those with favorable histologic pattern or early stages, while the unfavorable histology are even reduced. The purpose of this work was to analysis, the clinical features and answer to treatment in a group of patients with Wilm's tumor.

Material and methods: This is a retrospective study that analysis the clinical features, histopathology, surgery, treatment response and disease-free survival of 20 clinical cases encountered over a period of 10 years.

Results: 60% of the cases were male with a mean age of 3.5 years. 70% had favorable histopathology and 30% were settled in late stages (III-IV). In 9 patients (45%) underwent chemotherapy before biopsy and tumor resection. Disease-free survival at 5 years, favorable histology group was 72% and unfavorable histology group was 34%.

Conclusions: Diagnosis of Wilm's tumor has been made in late stages, as it happens in our environment. It is clear that we have to implement mandatory actions, to make an opportune diagnosis, and as a result a feasible treatment in early stages.

Key words: Wilm's tumor, treatment results, surviving time.

INTRODUCCIÓN

Los tumores renales comprenden del 6 a 8% de todos los cánceres en menores de 15 años y el tumor de Wilms es el más común, representa el 80% de los casos, con una incidencia norteamericana de 7.1 por 1,000,000 de niños de 0 a 14 años de edad,¹ mientras la frecuencia en nuestro país es de 4 a 6% de todas las neoplasias malignas.^{2,3}

Durante las últimas tres décadas, el grupo de estudio nacional del tumor de Wilms y la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (NWTS y SIOP por sus siglas en

inglés, respectivamente) han dirigido diversos estudios secuenciales y logrado una mejoría notable en el tratamiento del tumor de Wilms y ahora se le reconoce como un paradigma en el tratamiento multidisciplinario de los tumores sólidos de la niñez. El tratamiento se basa en la combinación de uno a tres fármacos antineoplásicos: vincristina, actinomicina-D, con o sin adriamicina, además de la resección quirúrgica del riñón afectado. La aplicación de radioterapia se emplea cuando hay lesión residual tumoral, ruptura tumoral o enfermedad metastásica.⁴⁻⁶

El pronóstico de los pacientes con tumor de Wilms ha mejorado significativamente, sobre todo en aquellos cuya histología es favorable. Se tienen diversos reportes donde se ha alcanzado supervivencia del 90% a 5 años para

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/pediatricademexico>

aquellos con histología favorable y menores de 2 años de edad,⁷⁻⁹ mientras que para el grupo de tumor de Wilms con histología anaplásica o mayores de 4 años etapas II, III y IV se presentan promedios de supervivencia de 80, 66 y 33% respectivamente.⁹⁻¹⁰

El objetivo de este estudio fue describir las características clínicas e histológicas y analizar su respuesta al tratamiento en un grupo de 20 pacientes con tumor de Wilms.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron 20 expedientes clínicos de pacientes con registro histopatológico de tumor de Wilms, ocurridos durante enero de 1999 a diciembre de 2008. Se consideraron para el análisis las siguientes variables: menores de 15 años de edad al momento del diagnóstico (en ambos géneros), manifestaciones clínicas; la extensión de la enfermedad preoperatoria, establecida mediante estudios de imagen de los riñones, vena cava y pulmones. Tipo histológico del tumor de Wilms: se dividió en histología desfavorable o favorable, en base a la presencia de anaplasia o sin ella, respectivamente, de acuerdo al criterio del patólogo local. El tipo de procedimiento quirúrgico realizado: nefrectomía inicial o sólo biopsia.

El esquema de quimioterapia aplicado en cada paciente también fue documentado, así como la supervivencia libre de enfermedad en respuesta al tratamiento.

La etapa de la enfermedad fue asignada de acuerdo a los criterios de estadificación quirúrgica-histopatológica del NWTS^{5,11} (*Cuadro I*).

Los datos fueron analizados mediante estadística descriptiva a través de frecuencias simples y relativas, así como medidas de tendencia central. Para el cálculo de la tasa de supervivencia fue estimada por el método de Kaplan-Meier,¹² a partir de la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la última visita de seguimiento para los pacientes que seguían vivos o bien en el momento de su defunción.

RESULTADOS

Se detectaron 25 casos de neoplasia renal maligna, representando el tumor de Wilms el 92% (N = 20) de los casos, quienes fueron seleccionados para este estudio.

El 60% de estos pacientes fueron masculinos, con una relación H:M de 1.5:1. El rango de edad fue de 1 a 8 años, con una media de 3.5 años en ambos géneros. El riñón del lado derecho fue el más frecuentemente involucrado (70% de los casos). No observamos ningún caso de tumor de Wilms bilateral. La mayor parte de los pacientes presentaron aumento del perímetro abdominal (85% de los casos), una tercera parte con dolor abdominal y sólo el 15% se acompañó de hematuria. Dos casos presentaron alguna anomalía asociada (1 caso con aniridia y otro con hemihipertrofia izquierda) (*Cuadro II*).

La estadificación inicial al momento del diagnóstico fue: un paciente en etapa I (5%), la cuarta parte de este grupo de pacientes en etapa II, trece pacientes (65%) en etapa III y un sólo paciente (5%) en etapa IV.

En la evaluación histológica, al momento del diagnóstico, se encontró histología favorable en catorce pacientes (70%), afectando por igual a ambos géneros, mientras que el subtipo de histología desfavorable fue mayor en el sexo masculino en 85% y las dos variantes histológicas localizadas por igual en el riñón derecho (*Cuadro II*).

Once pacientes (55%) fueron sometidos a nefrectomía inicial y nueve (45%), previo a la nefrectomía, recibieron quimioterapia citoreductiva, basada en: vincristina 1.5 mg/m²/día, 1 semanal por 2 semanas y actinomicina-D 15 µg/kg/día día 1 a 5 en la primer semana y en la tercera semana subsecuente fueron sometidos a nefrectomía (*Cuadro III*).

Considerando el tipo histológico, la nefrectomía inicial fue posible en el 70% de los casos cuando la histología resultó favorable, mientras que sólo en un caso (16%) con histología desfavorable se efectuó la nefrectomía inicial.

Esquema de quimioterapia aplicada: en los 6 casos que se presentaron en etapa I y II, recibieron 24 semanas de qui-

Cuadro I. Sistema de estadificación para tumores renales (NWTS).

Etapa I	(a) Tumor confinado al riñón y completamente resecado
	(b) No hay ruptura tumoral antes o después de la resección
	(c) No hay involucramiento de los vasos del seno renal
	(d) Márgenes quirúrgicos libres de tumor
Etapa II	(a) El tumor se extiende a través del riñón, pero completamente resecado
	(b) No hay tumor residual en los márgenes quirúrgicos
	(c) Trombo tumoral en los vasos fuera del riñón, pero fueron removidos en bloque con el tumor
Etapa III	Tumor residual confinado al abdomen:
	(a) Ganglios linfáticos del abdomen y/o pelvis infiltrados
	(b) Contaminación peritoneal difusa por el tumor
	(c) Implantes tumorales en la superficie peritoneal
	(d) Márgenes quirúrgicos positivos micro o macroscópicamente
	(e) El tumor no fue resecado completamente por involucramiento de estructuras vitales
Etapa IV	Presencia de metástasis hematógenas o de ganglios linfáticos, fuera de la cavidad abdominal y pélvica
Etapa V	Tumor de Wilms bilateral al momento del diagnóstico. Debe realizarse una estadificación por separado

Cuadro II. Características clínicas y tratamiento de pacientes con tumor de Wilms.

Característica	Total pacientes N = 20 Núm. (%)	Histología favorable N = 14 Núm. (%)	Histología desfavorable N = 6 Núm. (%)
Sexo			
Masculino	12 (60)	7 (50)	5 (84)
Femenino	8 (40)	7 (50)	1 (16)
Edad al diagnóstico en años (media y rango)			
Masculino	3.4 (1-7)	3.3(1-8)	3.8(1-7)
Femenino	3.5 (2-6)		
Cuadro clínico			
Aumento de volumen abdominal	85%		
Dolor abdominal	35%		
Fiebre	20%		
Hematuria	15%		
Dificultad respiratoria	10%		
Riñón afectado			
Derecho	14 (70)	10 (71)	4 (67)
Izquierdo	6 (30)	4 (29)	2 (33)
Etapas			
I	1 (5)	1 (7.1)	
II	5 (25)	5 (35.7)	
III	13 (65)	8 (57.2)	5 (83.3)
IV	1 (5)		1 (16.7)
Nefrectomía primaria	11 (55)	10 (71.5)	1 (16.6)
Quimioterapia preoperatoria	9 (45)	4 (28.5)	5 (83.4)

Cuadro III. Características de pacientes, tratamiento y supervivencia global.

Paciente	Edad (años)	Etapas	Histología	Nefrectomía inicial	Quimioterapia previa	Quimioterapia neoadyuvante (semanas)	Radioterapia	Supervivencia global (años)
1	1	II	HF	Sí	No	24	No	8.5
2	3	III	HF	No	Sí	40	Sí	6
3	2	III	HF	Sí	No	24	Sí	6
4	3	III	HF	Sí	No	24	Sí	8
5	5	III	HF	Sí	No	24	Sí	5
6	3	II	HF	Sí	No	24	No	5
7	4	III	HF	No	Sí	24	Sí	4
8	6	III	HF	Sí	No	24	No	5
9	8	IV	HD	No	Sí	27*	Sí	1
10	1	II	HF	Sí	No	24	Sí	3.5
11	3	II	HF	No	Sí	24	Sí	4
12	2	II	HF	Sí	No	24	Sí	3
13	4	III	HF	Sí	No	40	Sí	2
14	2	III	HD	No	Sí	27*	Sí	1.5
15	4	III	HD	No	Sí	27*	Sí	1
16	5	III	HD	No	Sí	27*	Sí	2.5
17	1	III	HD	No	Sí	27*	Sí	1.5
18	8	III	HF	No	Sí	40	Sí	11
19	3	III	HD	No	Sí	27*	No	10
20	2	I	HF	Sí	No	24	No	6

HF: Histología favorable; HD: Histología desfavorable; la quimioterapia neoadyuvante consistió en cursos alternos de vincristina 1.5 mg/m²/día 1 y actinomicina-D 0.15 µg/kg/día día 1 a 5 con vincristina misma dosis y doxorubicina 25 mg/m²/día día 1.

mioterapia (vincristina 1.4 mg/m²/día 1, dactinomicina D 15 µg/K/días 1-5, alternando cada 3 semanas con doxorubicina 30 mg/m²/día). Ninguno de ellos recibió radioterapia. De los 13 casos en etapa III, 8 presentaron histología favorable;

recibieron 24 semanas de quimioterapia (Vincristina 1.4 mg/m²/día 1, dactinomicina D 15 µg/K/días 1-5, alternando cada 3 semanas con doxorubicina 30 mg/m²/día) más radioterapia abdominal. Los 5 pacientes con histología desfavorable

en etapa III y el único paciente en etapa IV recibieron el esquema de quimioterapia: Ciclofosfamida, etopósido y vincristina, por 27 semanas más radioterapia abdominal.

La supervivencia libre de enfermedad a 5 años, para el grupo de histología favorable fue del 72%, mientras que para el grupo de histología desfavorable, la supervivencia libre de enfermedad a 2 años fue del 34% (*Figuras 1 y 2*). En el grupo de menos de 24 meses de edad, alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años de 86%, mientras que en mayores de 24 meses de edad fue de 39%. Sin embargo, al diferenciar en este grupo de edad entre el subtipo histología favorable y desfavorable, para el primero se alcanzó una supervivencia de 85% a 5 años.

DISCUSIÓN

La edad promedio de afectación en nuestro grupo de estudio y la proporción de afectación en masculino y femenino, son similares a lo reportado por Pastore y cols.¹³ En sólo dos casos se asociaron con alguna anomalía congénita: aniridia unilateral en un paciente de 3 años, etapa III y con histología favorable; el segundo caso se asoció con hemihipertrofia izquierda, edad al diagnóstico 8 años, etapa IV y variante histológica desfavorable. Estos dos casos fueron similares demográfica y clínicamente al resto de casos de tumor de Wilms sin anomalías congénitas. Por otro lado, la aniridia y la hemihipertrofia pueden representar el primer evento de mutación, según la teoría de Knudson.¹⁴

Observamos, en nuestro grupo de estudio, que la frecuencia de etapas III y IV en pacientes con 24 meses de edad o menos fue de 33%, y alcanzaron una supervivencia libre de enfermedad del 85% a 5 años, mientras que en el grupo de pacientes mayores de 24 meses de edad la frecuencia de enfermedad avanzada con histología favorable representó el 85% de los casos y la supervivencia libre de evento fue de 86% a 5 años, resultados similares a los reportados en la literatura.^{15,16} La edad mayor de 4 años al momento del diagnóstico se ha asociado con pronóstico adverso; se considera

que este comportamiento biológico agresivo, aun cuando la etapa sea temprana y de histología favorable, puede ser determinado por regiones con pérdida de alelos en los cromosomas 1p y 16q.^{15,17} Otros factores biológicos, como la ploidía del DNA, se están considerando para explicar este comportamiento.¹⁸

En contraste a la recomendación del Grupo de Estudio Nacional del Tumor de Wilms¹⁹ (NWTSG por sus siglas en inglés) de realizar la resección quirúrgica primaria del tumor de primera intención, ya que la administración de quimioterapia preoperatoria se ha administrado a pacientes con lesión renal benigna, modifica la histología tumoral y hay pérdida de información para una adecuada estadificación. En nuestro grupo de estudio la aplicación de quimioterapia preoperatoria, previa toma de biopsia por punción para confirmación histológica, se realizó en el 45% de los casos, frecuencia semejante a lo reportado por Covarrubias²⁰ y cols. La ventaja de la nefrectomía primaria vs quimioterapia preoperatoria aún está por definirse; los datos de la SIOP sugieren que evita la ruptura tumoral intraoperatoria,²¹ y disminuye la frecuencia de recaída local y distante, mientras que otros autores²² han encontrado que la quimioterapia preoperatoria es igual de efectiva que la nefrectomía primaria.

CONCLUSIÓN

El tratamiento del tumor de Wilms hoy en día registra una supervivencia de más del 90%. La etapa y el tipo histológico han sido considerados como los factores pronósticos importantes; sin embargo, el análisis de factores biológicos, como la ploidía del DNA y la pérdida de alelos de los cromosomas 1p y 16q están cambiando la perspectiva de pronóstico y nos permitirán entender mejor esta entidad neoplásica. En nuestro entorno, el recurso accesible para mejorar nuestros resultados será la implementación de acciones para la detección oportuna del cáncer en la población pediátrica, ya que cuando se efectúe el diagnóstico tempranamente las posibilidades de curación serán mejores.

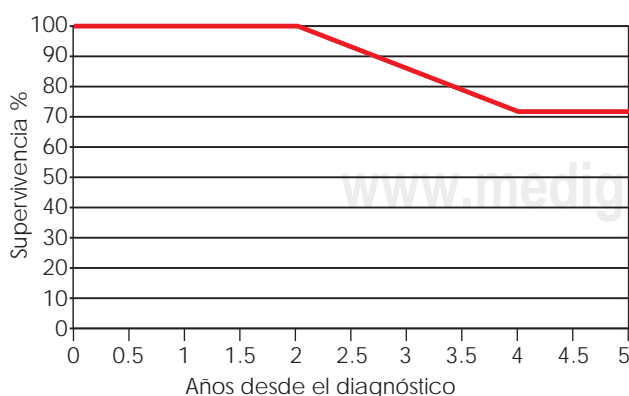


Figura 1. Supervivencia libre de eventos en pacientes con tumor de Wilms, histología favorable.

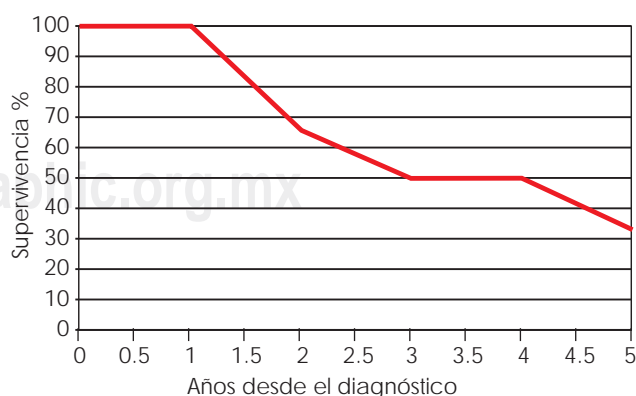


Figura 2. Supervivencia libre de eventos en pacientes con tumor de Wilms, histología desfavorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ries LAG, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, Clegg L, Horner MJ, Howlader N, Eisner MP, Reichman M, Edwards BK, editors. SEER Cancer Statistics Review 1975-2007. Bethesda: National Cancer Institute; 2007.
2. Rivera LR, Leal LC, Cárdenas CR. A survey of 4,706 children with cancer. Certain epidemiological aspects from a single Institution. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996; 53: 598-604.
3. Quero-Hernández A, Coronado DR, Pérez-Bautista A, Reyes GU. Neoplasias malignas en niños en dos hospitales del estado de Oaxaca, México (1996-2002). *Acta Pediatr Mex* 2006; 27(4): 183-9.
4. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, D'Angio GJ et al. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3719-3724.
5. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *The Oncologist*. 2005; 10: 815-826.
6. Weirich A, Leuschner I, Harms D, Vujanic GM, Troger J, Abel U et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol* 2001; 311-319.
7. Weirich A, Ludwig R, Graf N, Abel U, Leuschner I, Vujanics GM et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol* 2004; 15: 808-820.
8. Jones KP. Controversies and advances in the management of Wilms' tumour. *Arch Dis Child* 2002; 87: 241-244.
9. Jones PA, Kelsey AG, Vujanic GJ, Imeson C, Mitchell C. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine, monochemotherapy: A study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilms' Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3269-3275.
10. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: Results from the Fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2352-2358.
11. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumor. *Cancer* 1978; 41: 1937-1948.
12. Kaplan EL, Meier P. Non-parametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1958; 53: 457-481.
13. Pastore G, Carli M, Lemerle J, Tournade MF, Voute PA, Rey A et al. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of studies by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol* 1988; 16(1): 7-11.
13. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004; 5: 37-46.
14. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer Res* 1988; 48(6): 1653-1657.
15. Jones P, Kelsey A, Vujanic J, Imeson J, Hutton C, Mitchell C. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monochemotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilms' Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 2003; 21(17): 3269-3275.
16. Tucci S, Cologna AJ, Suaid HJ, Valera ET, Tirapelli LF, Paschoalin EL et al. Results of novel strategies for treatment of Wilms' tumor. *International Braz J Urol* 2007; 33(2): 195-203.
17. Grundy P, Telzerow P, Moksness J et al. Clinicopathologic correlates of loss of heterozygosity in Wilms' tumor: a preliminary analysis. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27: 429-433.
18. Camassei FD, Ferlini C, Jenkner A, Bosman C, Biselli R, Donfrancesco A et al. Nephroblastoma. DNA characteristics and their modifications induced by pre-nephrectomy chemotherapy: a cytofluorimetric study. *Pediatr Pathol Mol Med* 2002; 21(1): 15-23.
19. Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1366-1372.
20. Covarrubias EG, Bojórquez S, López CG. Tumor de Wilms. Experiencia en el diagnóstico y tratamiento de 19 niños. *Rev Mex Pediatr* 2000; 67(6): 252-254.
21. Pritchard J. Controversies and advances in the management of Wilms' tumour. *Arch Dis Child* 2002; 87: 241-244.
22. Hall G, Grant R, Weitzman S, Maze R, Greenberg M, Gerstle JT. Predictors of surgical outcome in Wilms' tumor: a single-institution comparative experience. *J Pediatr Surg* 2006; 41(5): 996-971.

Correspondencia:
 Dr. Armando Quero Hernández
 Área de Oncología Pediátrica. Hospital General Dr.
 Aurelio Valdivieso, Secretaría de Salud del Estado de
 Oaxaca.
 Calz. Porfirio Díaz Núm. 400 Colonia Reforma. 68000
 Ciudad de Oaxaca de Juárez, Oax., México.
 Tel. 019515153181 ext. 208
 E mail: hgquero95@yahoo.com