

TEMA DE REVISION

TUMOR DE WILMS

Dra. Magda Alonso Pérez

Especialista de 1er Grado en M.G.I y en Pediatría

Master en Atención Integral al Niño

Entrenamiento en Oncopediatría



Introducción:

El Tumor de Wilms o Nefroblastoma es la neoplasia maligna renal más frecuente en niños. Su incidencia anual en Cuba es de aproximadamente 10 a 15 casos en niños menores de 15 años de edad, para una tasa de 0.5 por 100 000 habitantes (Año 2005-2006, datos del RNC informados en el Anuario Estadístico del MINSAP del año 2008)

Es un tumor embrionario maligno de estirpe mesodérmica que se origina en el riñón, probablemente por una proliferación anormal del blastema metanéfrico, precursor del tejido renal normal definitivo. Altamente maligno, de carácter embrionario.

Fue descrito por primera vez por Thomas Rance en 1814, y luego en 1899 el Dr. Carl Max Wilhelm Wilms lo denomina como Tumor Renal típico de la infancia originado de remanentes renales inmaduros, compuestos por blastema renal, túbulos displásicos y soporte mesenquimal o estroma, de ahí su nombre.

La incidencia del Nefroblastoma es relativamente uniforme y estable en los diferentes continentes, de aproximadamente de 1 a 2 casos por año y por millón de habitantes o de 1/10 000 nacimientos.

Es un tumor frecuente en niños pequeños sobre todo entre 1 y 5 años de edad, con una edad media de 3.5 años. Es raro observarlo en adolescentes y en el adulto, pero hay casos descritos.

En los años 1960 a 1966 la sobrevida de estos pacientes era muy baja de aproximadamente un 27%, era cuando la Cirugía y la Radioterapia eran las armas terapéuticas fundamentales, comenzando a aplicarse a partir de entonces la quimioterapia con Vincristina y Actinomicina D, poco a poco fue incrementándose la sobrevida a dos años a un 33% en 1972.

Cada vez se fue perfeccionando el tratamiento de estos pacientes hasta lograr una sobrevida de un 75%, parejo a lo observado en países desarrollados y con el empleo de la quimioterapia pre-operatoria, la cirugía y la quimioterapia y/o radioterapia post operatoria tenemos una curabilidad actual de un 90%. La calidad de vida de estos pacientes curados depende de muchos factores:

- localización del tumor,
- edad al tratamiento,
- tipo histológico y
- estadio clínico.

Hoy día observamos las secuelas tardías de los sobrevivientes de hace 30 años y es nuestro objetivo reducir las mismas logrando mayor calidad de vida de estos pacientes, mejorando los tratamientos y seguimiento cada vez más estrecho de los mismos.

ETIOLOGIA:

Desconocida

Se plantea que del 1 – 2% es familiar por su presencia en padres, gemelos, primos y otros parientes.

Knudson y Strong postularon que podía ser hereditario o no hereditario en dependencia de que ocurran 2 mutaciones:

- 1ra mutación ocurre en las células germinales.
- 2da en las células somáticas.

CUADRO CLINICO:

El tumor de Wilms o Nefroblastoma es la única neoplasia maligna de la infancia que conserva con buen estado general al paciente a pesar de encontrarse una masa tumoral enorme en el abdomen.

- 1- lo más frecuente es que sea asintomático, del 80-90%.
- 2- Dolor abdominal que se presenta en 1/5-1/3.
- 3- Fiebre inexplicable.
- 4- Fatiga, anorexia, vómitos, toma del estado general, disminución de peso.
- 5- Hipertensión arterial (50%)
- 6- Insuficiencia cardiaca por las fístulas arterio-venosas en el tumor.
- 7- Varicocele que cuando es bilateral o más acentuado en el lado derecho, hay que descartar la posibilidad de un tumor de Wilms.
- 8- Masa tumoral lisa, ovoide, no dolorosa, que ocupa un flanco, con contacto lumbar, de consistencia firme, más frecuente en el lado izquierdo. Si es muy voluminosa puede producir circulación colateral, ascitis y edemas en miembros inferiores.
- 9- Hematuria macro y microscópica (tardía).
- 10- el 15% debuta con metástasis, más frecuentemente pulmonares.

Existen varios síndromes asociados:

- Aniridia, afectación brazo corto del cromosoma 11 (11p13).



- Síndrome de Beckwith-Wiedeman (gigantismo, macroglosia, hernia umbilical, visceromegalia de riñón, hígado y bazo, hiperinsulinismo, onfalocele) se produce por una alteración en la banda 15 del cromosoma 11 (11p15- segundo locus identificado como WT2).



- Síndrome de Denis Drash (pseudohermafroditismo masculino, enfermedad glomerular y Nefroblastoma).
- Síndrome de Pelman con herencia autosómica recesiva (gigantismo fetal, retraso mental, dismorfias faciales, macrocefalia, elevada mortalidad neonatal).
- Hemihipertrofia.



- Síndrome de WAGR: Tumor de Wilms, Aniridia, Malformaciones Genitourinarias (Criptorquidia, hipospadia, duplicidad del sistema colector, extrofia vesical, riñón en herradura, disgenasia gonadal) y Retraso mental por deleción del brazo corto del cromosoma 11 (-11p13).
- Síndrome de Soto (gigantismo cerebral, varias neoplasias, nefroblastoma).
- Síndrome Klippel-Trenaunay-Weber (hemangiomas cutáneos, hemihipertrofia, Nefroblastoma).
- Síndrome de Bloom (Sínd. de inestabilidad cromosómica, retardo del crecimiento, dermatopatía por fotosensibilidad, inmunodeficiencia, nefroblastoma).

Forma singular de presentación:

- Brusca distensión abdominal
- HTA
- Fiebre
- Anemia, palidez por hemorragia intratumoral subcapsular espontáneamente o por trauma abdominal leve.

CLASIFICACION POR ESTADIOS CLINICOS:

Estadio I	Tumor limitado al riñón, completamente resecable. No sobrepasa la cápsula renal. No toma ganglionar.
Estadio II	Tumor que se extiende por fuera de la cápsula renal, se extiende a la celda renal, toma ganglios del hilio renal o ganglios periaórticos. (IIN1). Toma de la grasa perirrenal completamente resecable. Puede haber invasión de los vasos del hilio.
Estadio III	Exéresis incompleta, no metástasis hematógica. Ruptura tumoral pre o perioperatoria. Metástasis peritoneales o a ganglios más allá de los periaórticos.
Estadio IV	Presencia de metástasis a distancia (pulmón, hígado, hueso, etc.)
Estadio V	Tumor de Wilms bilateral.

DIAGNÓSTICO:

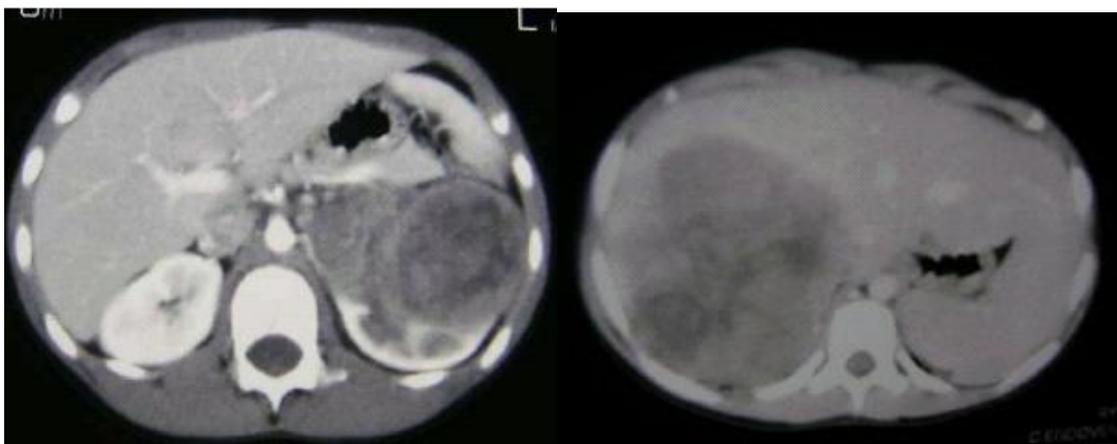
El diagnóstico de esta variedad de tumor es fácil, ante un gran tumor abdominal localizado a uno de los flancos, de crecimiento rápido que puede acompañarse de hematurias en 10% de los casos, en un niño que conserva buen estado general y que la madre fortuitamente durante el baño o por el médico de asistencia durante un examen físico que acude a la consulta generalmente por otro motivo hacen el diagnóstico de un tumor abdominal. Los estudios imagenológicos modernos sobre todo la Ecografía confirman el diagnóstico. Existen divergencias con el empleo de la biopsia aspirativa con aguja fina guiada bajo pantalla ultrasonográfica como medio de diagnóstico rápido de esta variedad de tumor. También hoy día disponemos de la biopsia vía laparoscopia para evaluar la cavidad abdominal y toma de muestra del riñón u otro tejido de aspecto tumoral.





Complementarios que deben realizarse al debut del paciente:

- Radiografía de abdomen simple AP y lateral.
- Radiografía de tórax AP y lateral: Se realiza para buscar nódulos metastásicos.
- Ultrasonido abdominal:
 - Distinguir entre masa sólida y un quiste.
 - Detectar pequeños tumores en el riñón contralateral.
 - Detectar metástasis ganglionar, hepática, abdominal y en vena cava inferior, además de ascitis.
 - Evaluar reducción tumoral.
- Rastreo óseo.
- Estudio gammagráfico de hueso. No de rutina.
- TAC Simple y contrastada de Abdomen.





❑ TAC de Tórax



- ❑ Medulograma.- No se realiza porque hay poca infiltración de la médula ósea.
- ❑ Marcadores biológicos.
 - 1.- Eritropoyetina.
 - 2.- Ácido hialurónico.
 - 3.- Ácido hialurónico estimulante de la actividad.
 - 4.- Hialuronidasa.
- ❑ Biopsia.
 - Percutánea.- BAAF
 - Laparoscópica.
 - Abierta.

Anatomía Patológica:

- El 90% presenta un patrón mixto.
- El clásico tumor de Wilms está compuesto de tres elementos.-
 - 1.- Células blastémicas
 - 2.- Células epiteliales
 - 3.- Estroma.
- **Histología Favorable** que está presente en el 90% de los casos y es de buen pronóstico.
- **Histología Desfavorable**, caracterizada por anaplasia, la cual, puede ser difusa o focal, fue descrita por Beckwith y Palmer en 1978, cuyos criterios son: núcleo grande (3 veces el tamaño normal) con nucleolo adyacente, hiper cromatismo marcado, múltiples figuras mitóticas (índice cariorrexis-mitosis elevada).

Mucho más raras son las formas de pronóstico favorable: Fibroadenomatoso y multiquístico. El tumor de Bolande o nefroma mesoblástico del recién nacido, que es benigno y cura con la cirugía es considerado como nefroblastoma.

Existen otras 2 formas o variedades histológicas desfavorables de tumores renales NO WILMS que representan aproximadamente el 10% de los tumores renales de la infancia que son:

- El tumor rabdoide y
- El sarcoma de células claras altamente metastizante en huesos, que actualmente se consideran entidades independientes del Nefroblastoma.

Otros dividen el Nefroblastoma o Tumor de Wilms en 2 grandes grupos:

- Nefroblastoma de alto riesgo (las de histología desfavorable, anaplásicos y sarcomatosos)
- Nefroblastoma de bajo riesgo (los de histología favorable, bien diferenciada)

Las metástasis espontáneas no son infrecuentes en el nefroblastoma al diagnóstico y se ha demostrado que la radiografía simple de tórax puede no revelarlas, por lo que se recomienda como estudio inicial realizar también una TAC de tórax.

En el Tumor de Wilms el 80% de las metástasis son pulmonares, un 19% son hepáticas y un 13% son óseas. No suele metastizar en la medula ósea. Las recidivas locales y a distancia se diagnostican en los 2 primeros años de seguimiento después de concluido el tratamiento.

Los Nefroblastomas o Tumor de Wilms bilaterales constituyen el estadio V de la enfermedad, representan el 5% de todos los Nefroblastomas, no son de mal pronóstico, pues muchos curan después de la nefrectomía parcial bilateral, o nefrectomía total de un lado y parcial del otro, seguido de Poliquimioterapia post-operatoria. Es necesario evaluar cada riñón por separado en cada caso.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL:

- 1.- Hidronefrosis congénita.
- 2.- Riñón multiquístico.
- 3.- Nefroma mesoblástico.
- 4.- Quiste del mesenterio.
- 5.- Teratomas, sarcomas y carcinoma renal.
- 6.- Neuroblastoma.
- 7.- Linfoma no Hodgkin Abdominal.
- 8.- Sarcoma de células claras.
- 9.- Tumor rabdoide.

TRATAMIENTO:

El tratamiento de esta entidad es multidisciplinario que puede comprender la combinación de:

- 1.- Cirugía + radiaciones + quimioterapia.

Además:

- 2.- Debe ser llevado a cabo por un personal especializado y en un centro hospitalario adecuado.
- 3.- La opción terapéutica depende: Estadio clínico y Volumen tumoral.

TRATAMIENTO POR ETAPAS:

Etapa I y II	Se inicia con la cirugía, posteriormente puede continuarse con poliquimioterapia. La radioterapia sólo se aplica en la etapa II con histología desfavorable. En la actualidad hay autores que recomiendan solamente la cirugía en estas etapas sin poliquimioterapia y radioterapia independientemente del tipo histológico.
Etapa III y IV	Se inicia con poliquimioterapia preoperatoria, posteriormente se realiza la cirugía exéretica del tumor residual y se continua con poliquimioterapia y/o radioterapia

QUIMIOTERAPIA:

- Los citostáticos más frecuentes: Vincristina, Actinomicina D y Adriamicina.
- Otros son la Ifosfamida, Ciclofosfamida, Cisplatino y Etopóxido (VP-16).
- Puede ser pre-operatoria y post-operatoria.

Se utiliza quimioterapia pre-operatoria cuando el tumor es muy voluminoso, evaluado de gran riesgo quirúrgico por el cirujano con presencia de trombos tumorales dentro de la vena cava y/o aurícula derecha (Etapa II y III). Se administra durante 4 a 5 semanas y posteriormente se evalúa al paciente para conocer la respuesta terapéutica.

RADIOTERAPIA:

- Se emplea en todos los casos excepto el estadio I independientemente de la histología y el estadio II con histología favorable; se aplica en dosis menores y fraccionadas para reducir los efectos secundarios de las radiaciones.

EN CASO DE TUMORES RENALES BILATERALES (ETAPA V).

En estos casos se debe ser lo más conservador posible, respetando la mayor cantidad de tejido renal sano. Aquí juega un gran papel la quimioterapia pre-operatoria hasta lograr la reducción tumoral máxima, con el objetivo de que el cirujano deje por lo menos dos tercios de tejido renal sano que asegure una función correcta del órgano. En estos casos muchas veces es necesaria la arteriografía renal selectiva.

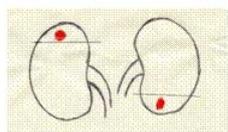


Fig.1 Nefrectomía polar bilateral

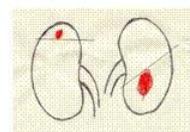


Fig.2 Nefrectomía polar + Heminefrectomía.

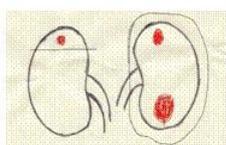


Fig.3 Nefrectomía polar +
Nefrectomía total.

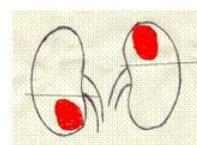


Fig.4 Heminefrectomía
bilateral.

PRONOSTICO:

■ Depende:

- 1.- Etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico estadio clínico.
- 2.- Edad del paciente.
- 3.- Características histopatológicas del tumor (favorable o desfavorable).
- 4.- Presencia de metástasis.
- 5.- Tamaño del tumor.
- 6.- Estrategia en equipo.
- La supervivencia libre de enfermedad activa para todos los estadios es del 80%, a los 3 años.
- La probabilidad de cura definitiva es elevada (90%); las recaídas ocurren principalmente en el primer año siguiente al diagnóstico y es casi nula en el segundo año.

BLIBLIOGRAFIA:

1. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 5-11.
2. Farhat W, McLorie G, Capolicchio G. Wilms' tumor. Surgical considerations and controversies. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 455-62.
3. Blakely ML, Ritchey ML. Controversies in the management of Wilms' tumor. *Semin Pediatr Surg* 2001; 10: 127-31.
4. Saarinen UM, Wikstrom S, Koskimies O, Sariola H. Percutaneous needle biopsy preceding preoperative chemotherapy in the management of massive renal tumors in children. *J Clin Oncol* 1991; 9: 406-15.
5. Lemerle J, Vouitte PA, Tournade MF, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 1976; 38: 647-54.
6. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 443-54.
7. Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, et al. 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, Wilm's Tumor Working Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3269-75.
8. Report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 57: 495-99.
9. Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am*. 2006;86(2):469-487.
10. Jaffe N, Huff V. Neoplasms of the kidney. In: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 18th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2007:chap 499.
11. Smith MA, Seibel NL, Altekruse SF, et al.: Outcomes for Children and Adolescents With Cancer: Challenges for the Twenty-First Century. *J Clin Oncol* : , 2010.
12. Gracia Bouthelier R, Lapunzina P: Follow-up and risk of tumors in overgrowth syndromes. *J Pediatr Endocrinol Metab* 18 (Suppl 1): 1227-35, 2005

13. Lapunzina P: Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 137 (1): 53-71, 2005.
14. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, et al.: WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 116 (4): 984-8, 2005
15. Greene AK, Kieran M, Burrows PE, et al.: Wilms tumor screening is unnecessary in Klippel-Trenaunay syndrome. *Pediatrics* 113 (4): e326-9, 2004.
16. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al.: End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 174 (5): 1972-5, 2005.
17. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, et al.: Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 40 (11): 1329-34, 2008.
18. Ahmed HU, Arya M, Levitt G, et al.: Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *Lancet Oncol* 8 (8): 730-7, 2007.
19. Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, et al.: Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 50 (2): 236-41, 2008
20. Van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, et al.: Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer* 50 (6): 1130-4, 2008.
21. Vujančić GM, Kelsey A, Perlman EJ, et al.: Anaplastic sarcoma of the kidney: a clinicopathologic study of 20 cases of a new entity with polyphenotypic features. *Am J Surg Pathol* 31 (10): 1459-68, 2007.