

# Tumor de Wilms

## Experiência do Serviço de Pediatria do IPOFG / Porto

MARIA VIRGINIA COSTA

Instituto Português de Oncologia – Serviço de Pediatria

### Resumo

Num período de 15 anos foram admitidos no Serviço de Pediatria do IPOFG/Porto 52 doentes de idade inferior a 15 anos com tumor de Wilms. Nesta casuística observou-se um predomínio de 2:1 para o sexo feminino. A manifestação inicial da doença foi em 69,4% dos casos o aparecimento de massa abdominal.

48 doentes apresentavam «histologia favorável» e pertenciam: 17,3% ao estadio I, 23% ao estadio II, 48,1% ao estadio III e 3,9% ao estadio IV. A sobrevida actuarial no estadio III ao fim de 15 anos de «follow-up» é de 74%.

4 doentes apresentavam «histologia desfavorável»: 2 tumores rhabdóides, 1 sarcoma de células claras e um anaplástico. Desses 4 doentes, apenas este último se encontra vivo e sem evidência de doença.

**Palavras-chave:** Tumor de Wilms, incidência, estadio, tratamento, «follow-up».

### Summary

During a period of 15 years, 52 patients with ages under 15 years and having Wilms tumor were admitted in the Department of Paediatrics of the IPOFG/Oporto.

In this series the male/female ratio was 1:2. The initial signs of the disease were in 69,4% of cases of abdominal tumor.

Forty-eight patients presented a «favorable histology» and were divided according to the following: 17,3% in stage I, 23% in stage II, 48,1% in stage III, and 3,9% in stage IV. The relapse-free survival curve in stage III after 15 years of follow-up is of 74%.

Four patients had «unfavorable histology»: 2 rhabdoid tumors, 1 clear cell sarcoma and 1 anaplastic. Of that four, only this one is alive free of disease.

**Key-words:** Wilms'tumor, incidence, stage, treatment, follow-up.

### Introdução

A incidência anual do tumor de Wilms em crianças menores de 16 anos de idade é de 7 por milhão. Avaliada em várias partes do mundo apresenta-se bastante uniforme.

Representa 5% das neoplasias na Criança nos Estados Unidos <sup>(2)</sup>, sendo a incidência total calculada em 350 novos casos por ano <sup>(3)</sup>. Em frequência é a 4.<sup>a</sup> neoplasia sólida na criança de idade inferior a 2 anos <sup>(4)</sup>. No Adulto é muito rara <sup>(5)</sup>, e tende a estar mais avançada e a ter pior prognóstico que na Criança, para o mesmo estadio <sup>(6)</sup>.

Foi identificada pela primeira vez como neoplasia em 1814. Inicialmente foi tratada só por cirurgia, a que mais tarde se adicionou a radioterapia. O desenvolvimento da quimioterapia permitiu estabelecer o tratamento multimodal ainda hoje utilizado.

Têm sido feitos avanços significativos no conhecimento do tumor de Wilms. A sua associação com anomalias congénitas geneticamente determinadas foi de grande utilidade na determinação da localização de genes eventualmente envolvidos na sua etiologia.

A incidência aumentada de tumor de Wilms em doentes com aniridia, malformações genitourinárias e síndromes com atraso mental <sup>(1, 7-10)</sup> levou à identificação de uma deleção

constitucional em *locus* da banda p13 do cromossoma 11, e q15 q13 do mesmo cromossoma <sup>(10)</sup>. Apesar da maior parte dos doentes com tumor de Wilms serem cariotipicamente normais <sup>(11)</sup>, têm sido descritas as mesmas deleções em doentes com tumor de Wilms sem aniridia e com cariótipos normais, utilizando técnicas analíticas mais sensíveis <sup>(12)</sup>.

Também se consideram hoje em dia como entidades distintas e separadas o sarcoma de células claras e o tumor rhabdóide até há pouco considerados como variantes do tumor de Wilms <sup>(13-15)</sup>.

Têm sido estabelecidos grupos de risco, adaptando o tratamento ao prognóstico, tendo a probabilidade de sobrevida melhorado muito <sup>(16)</sup>. Modificações na dose de quimioterapia e radioterapia foram feitas no sentido de diminuir a morbilidade nos grupos de baixo risco e aumentar a sobrevida nos grupos de alto risco.

Este trabalho tem por objectivo, avaliando a experiência do Serviço de Pediatria do IPOFG/Centro Regional do Porto num período de 15 anos avaliar os nossos dados epidemiológicos e os resultados obtidos com os tratamentos efectuados.

### Material e Métodos

Nos 15 anos decorridos entre Agosto de 1978 e Outubro de 1992 foram admitidos no Serviço de Pediatria do IPOFG/Porto 52 doentes de idade inferior a 15 anos com nefroblastoma. Nove destes doentes, tinham sido diagnosticados, estadiados

e inicialmente tratados fora da Instituição, tendo feito além da cirurgia, quimioterapia e radioterapia segundo protocolos variados.

Os restantes 43 doentes foram diagnosticados, estadiados e tratados nesta Instituição. Destes, 9 por apresentarem massa abdominal volumosa considerada irressecável foram sujeitos a quimioterapia pré-operatória que consistiu em: Actinomicina D 15 mg/kg de D1 a D3 e Vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup> em D1 por semana durante 3 semanas, seguida de nefrectomia à 4.<sup>a</sup> semana e posteriormente quimioterapia e radioterapia segundo protocolo da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP), preconizado na altura.

Em 33 doentes a abordagem terapêutica inicial foi de nefrectomia, seguida de quimioterapia e radioterapia segundo o protocolo do «National Wilms Tumor Study Group» (NWTS) em uso na data da admissão.

As crianças de idade inferior a 1 ano foram tratadas com os mesmos protocolos, sendo as doses de quimioterapia reduzidas em 50%.

Os processos foram revistos e foram considerados os seguintes dados: idade, sexo, forma de apresentação, sintomas associados, malformações congénitas, estadió, tratamento e «follow-up».

## Resultados

Na nossa casuística há um predomínio para o sexo feminino de 2:1.

Considerando a distribuição dos doentes por grupos etários verificámos que há uma prevalência da doença nas idades entre 1 e 5 anos, 38 doentes (Quadro I).

QUADRO I  
Distribuição por grupos etários e sexo

idade (anos)	sexo masculino	sexo feminino
<1	0	4
1<5	12	26
5<10	5	4
10<15	0	1
<b>TOTAL</b>	17	38

Foi possível avaliar a forma de apresentação em 49 doentes. Em 69,4% o 1.<sup>o</sup> sinal foi o aparecimento de massa abdominal. Em 13 destes doentes foi detectada no decorrer de uma observação médica, mas em 21, incluindo todas as crianças menores de 1 ano foi observada inicialmente pela mãe. Nos 15 doentes restantes a doença apresentou-se com: dor abdominal intensa em 12 casos (24,5%) e hematúria em 2 (4,1%). O diagnóstico foi ocasional num doente (2%) (Quadro II).

Os sintomas associados mais frequentes foram: síndrome febril em 8 doentes, anorexia e hematúria ambos em 6 doentes. Dor abdominal de fraca intensidade ocorreu em 4 casos e emagrecimento em 3.

Quanto às malformações congénitas, na nossa casuística existe um caso de cardiopatia, um de duplicidade pielocalicial,

um de rim em ferradura, e um de dolicocefalia com atraso mental.

QUADRO II  
Forma de apresentação

	n.º de doentes	%
<b>Massa abdominal</b>	<b>34</b>	<b>69,4</b>
Dor abdominal intensa	12	24,5
Hematúria	2	4,1
Hipertensão	0	0
Ocasional	1	2,0
<b>TOTAL</b>	<b>49</b>	<b>100,0</b>

Um dos doentes com 2 anos de idade tem na sua história familiar uma tia com tumor de Wilms. O seu cariótipo apresenta-se normal.

Dos 52 doentes 4 apresentavam «histologia desfavorável» (HD), 2 tumores rabdóides no estadió IV e V respectivamente, 1 sarcoma de células claras no estadió IV e 1 tumor com histologia anaplástica no estadió III. Apenas este último se encontra vivo sem evidência de doença, 4 anos após ter terminado o tratamento. Os outros faleceram após progressão da doença nos primeiros 2 anos após diagnóstico, nunca tendo atingido uma remissão completa duradoura.

48 doentes possuíam «histologia favorável» (HF) – estavam no estadió I 17,3%, estadió II 23%, estadió III 48,1% e estadió IV 3,9% (Quadro III).

QUADRO III  
Distribuição por Estadió e «Histologia favorável» ou «desfavorável»

Estadió	/ Histologia	n.º de doentes	%
I	HF	9	17,3
II	HF	12	23
III	HF	25	48,1
IV	HF	2	3,9
III	HD	1	
IV	HD	2	7,7
V	HD	1	
			100,0

Neste grupo histológico há a referir 11 óbitos. Em 8 casos, após progressão da doença com o tratamento inicial, sem se obter a remissão completa mas recaíram nos primeiros 3 anos após o diagnóstico.

Avaliando a sobrevida actuarial livre de doença por estadios verificámos que no estadió I e II é de 87% (Fig. 1) e 91% (Fig. 2) respectivamente. No estadió III é de 90% no 1.<sup>o</sup> ano, 80% no 2.<sup>o</sup> ano e 74% a partir do 3.<sup>o</sup> ano (Fig. 3).

As crianças de idade inferior a 1 ano, tratadas com quimioterapia em doses reduzidas de 50%, exceptuando a criança com tumor rabdóide bilateral estão sem evidência de doença há 2, 11 e 13 anos respectivamente.

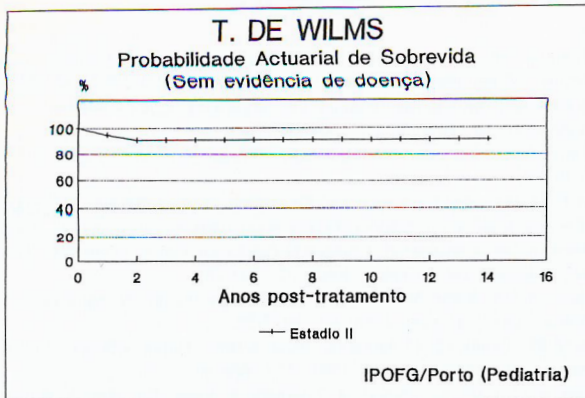


FIG. 1 – Estadio I – Probabilidade Actuarial de Sobrevida.

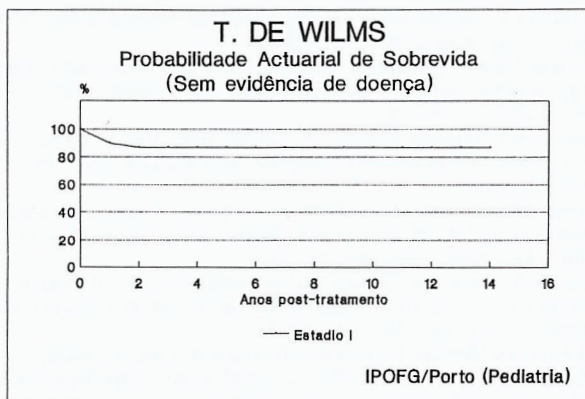


FIG. 2 – Estadio II – Probabilidade Actuarial de Sobrevida.

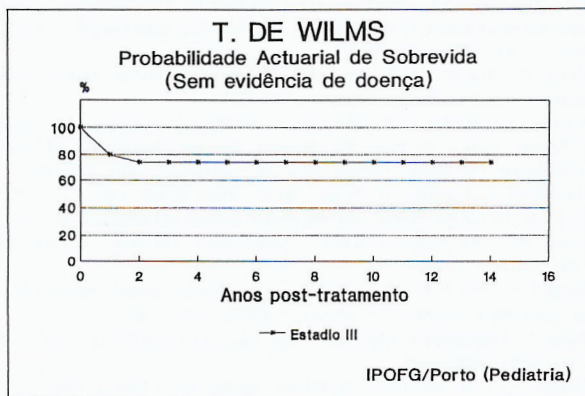


FIG. 3 – Estadio III – Probabilidade Actuarial de Sobrevida.

### Discussão

Na nossa experiência o nefroblastoma é o 2.º tumor em frequência a seguir ao neuroblastoma. Compreende 12,8% dos tumores sólidos tratados no nosso Serviço (Fig. 4).

De forma geral considera-se ser a sua distribuição idêntica por ambos os sexos, embora na estatística do NWTS haja um ligeiro predomínio para o sexo feminino. Entre nós encontramos uma prevalência franca de 2:1 para o sexo feminino.

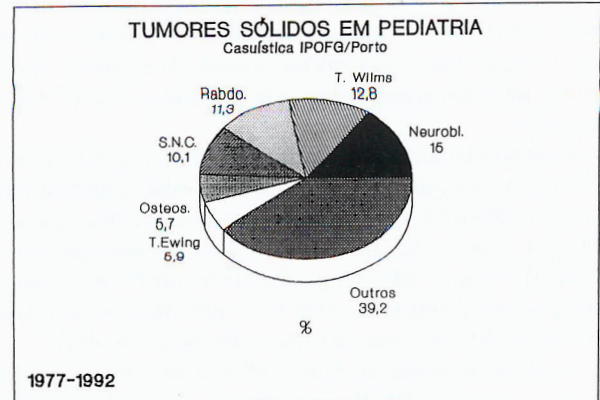


FIG. 4

80,8% das nossas crianças tinham idades inferiores a 5 anos, e o único caso de doença bilateral ocorreu numa criança de idade inferior a 1 ano o que está de acordo com o referido na literatura <sup>(1)</sup>.

O 1.º sinal de doença foi em 69,4% dos nossos doentes a partir da ocorrência de dor abdominal intensa. Na sua maioria, 21 de 34 casos foi detectada pela mãe, incluindo todas as crianças menores de 1 ano sujeitas a consultas de vigilância frequentes.

Em 14,5% dos nossos doentes o tumor foi suspeitado a partir da ocorrência de dor abdominal intensa. Em 4,1% o 1.º sinal foi hematuria. Estes resultados apresentam-se sobreponíveis aos referidos na literatura, sendo apenas de realçar uma percentagem menor de doentes diagnosticados por hematuria <sup>(1)</sup>. Não encontramos hipertensão, que ocorre em 25% dos casos.

Tal como descrito em várias estatísticas, <sup>(7, 18)</sup> encontramos um caso familiar, parecendo ser a forma de hereditariedade autossómica recessiva <sup>(2)</sup>.

São de referir na nossa casuística um caso de cardiopatia congénita, um de duplicidade pielocalicial, um de rim em feradura e um de dolocicefalia com atraso mental.

A histologia do tumor de Wilms caracteriza-se por uma grande diversidade como consequência da sua origem no blastema metanefrítico. O padrão clássico é trifásico incluindo células epiteliais, blastematosas e estroma. Ocasionalmente apresenta um padrão bifásico (blastema e estroma) ou apresenta predominante ou exclusivamente um tipo celular. No seu conjunto pertencem ao grupo de HF, com melhor prognóstico que os de HD. Nestes estão incluídos os tumores de Wilms em que as células tumorais têm extrema atípia nuclear (anaplásticos) <sup>(20)</sup>, tumores monomorfos aparentemente sarcomatosos (sarcoma de célula claras) <sup>(14)</sup> e tumor rabdoide. Têm prognósticos altamente desfavoráveis, com excepção do tumor de Wilms anaplástico no estadio I que está associado com uma probabilidade de sobrevida semelhante ao estadio I de HF. Hoje em dia, o sarcoma de células claras e o tumor rabdoide já não são considerados variantes do tumor de Wilms <sup>(13)</sup>.

Na nossa casuística existem dois casos de tumor rabdoide no estadio IV e V e um sarcoma de células claras no estadio IV. Todos faleceram com respostas insuficientes ao tratamento instituído. O doente com tumor anaplástico no estadio III está vivo, sem evidência de doença, 4 anos após ter completado o tratamento.



A maioria das recaídas ocorre nos dois primeiros anos, embora esteja descrito o aparecimento de metástases até passados 11 anos após o tratamento inicial. Nos nossos doentes todas as recaídas aconteceram nos primeiros 3 anos após o diagnóstico.

A sobrevida actuarial, avaliada de forma global, referida na literatura está próximo dos 90%. Na nossa casuística não é possível estabelecer comparação com esses dados, porque a incidência relativa dos diferentes estadios, nomeadamente do estadio III é muito diferente. Com efeito verificámos que nas estatísticas mais numerosas (NWTS) a percentagem de estadios III HF é de 20,8%, enquanto que entre nós é de 48,1%.

A sobrevida actuarial, sem evidência de doença, na nossa casuística no estadio III HF é de 74% aos 3 anos. Na do NWTS é de 68,1%<sup>(21)</sup>.

Doentes no estadio I HF têm um excelente prognóstico com a terapêutica actual, mas mortes e recaídas ainda ocorrem<sup>(21, 27)</sup>. A sobrevida na nossa série neste estadio parece ser um pouco menor que a referida pelo NWTS<sup>(17)</sup> mas o número de doentes é muito pequeno e registou-se um óbito.

Avaliando o «follow-up» de 3 crianças com HF de idade inferior a 1 ano, tratadas com doses de quimioterapia reduzidas a 50%, em todas se atingiu a remissão completa, que se mantém actualmente. Tal facto está de acordo com os dados já previamente adquiridos, segundo os quais, crianças menores de 1 ano requerem redução de 50% na dose de quimioterapia obtendo-se o mesmo resultado com menor toxicidade<sup>(22, 29)</sup>.

Na análise dos nossos resultados não se encontram complicações, no entanto existem algumas referências relacionadas com radioterapia ministrada com técnicas antigas<sup>(30-33)</sup>, e com a utilização de Actinomicina D em crianças pequenas e distróficas<sup>(34)</sup>.

### Conclusão

O tumor de Wilms é uma das neoplasias mais frequentes na infância.

A sua maior incidência em doentes com anomalias congénitas levou à identificação de deleções em *locus* na banda p13<sup>(11)</sup> e q13 q15<sup>(10)</sup> do cromossoma 11.

Dois tumores, previamente considerados como variantes do tumor de Wilms foram identificados como entidades distintas e separadas<sup>(21)</sup>. São o sarcoma de células claras<sup>(14)</sup> e o tumor rhabdóide<sup>(15)</sup>. Ambos estão associados com um prognóstico agravado assim como a forma anaplástica em estadio avançado<sup>(20, 21)</sup>.

A identificação de factores de risco e a forma de tratamento têm sofrido modificações ao longo do tempo e é diferente se considerarmos as directrizes preconizadas pelo NWTS ou pela SIOP.

No entanto, a sobrevida actualmente conseguida por ambos os grupos é semelhante e aproxima-se dos 90%<sup>(8, 9, 16, 20, 21)</sup>.

Com a utilização de ambos os protocolos, no nosso departamento os resultados são sobreponíveis.

No Adulto o nefroblastoma tem pior prognóstico que na Criança com igual estadio. A sobrevida aos 3 anos é de 24%. Recentemente foi utilizado pelo NWTS, neste grupo etário, a terapêutica empregue na criança e a sobrevida aos 3 anos melhorou para 67%<sup>(34)</sup>.

### BIBLIOGRAFIA

1. Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study. *JNCI* 1982; 68: 429-36.
2. Pizzo PA, Horowitz ME, Poplack DG, Hays DM, Kun Le. Solid tumors of childhood. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, eds. *Cancer, Principles and Practice of Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott 1984: 1619-70.
3. Li FP. Cancer Epidemiology and Prevention. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr eds. *Cancer in children*. Philadelphia: WB Saunders 1982: 1012-24.
4. Breslow NE, Langholz B. Childhood cancer incidence, geographic temporal variations. *Int J Cancer* 1983; 32: 703-16.
5. Dawson NA, Klein MA, Taylor HG. Salvage therapy in metastatic adult Wilms' tumor. *Cancer* 1988; 62: 1017-22.
6. Byrd RL, Evans AE, D'Angio GJ. Adult Wilms' Tumor. Effect of combined therapy on survival. *J Urol* 1981; 127: 648-51.
7. Pastore G, Carli M, Lemerle J, Tournade F, Voute PA, Rey A, Burger D et al. Epidemiological features of Wilms' tumor: Results of studies by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 7-11.
8. Evans AE, Norkool P, Evans I, Breslow N, D'Angio GJ. Late effects of treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1991; 67: 331-6.
9. Bonaiti-Pellié C, Chompret A, Tournade MF et al. Genetics and epidemiology of Wilms' tumor: The French Wilms' Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 284-91.
10. Coppes MJ, Weksberg R, Babyn P, Williams BRG, Solil H. Wilms' tumor in a patient with Prader-Willi syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 432 (abstract).
11. Ferrell RE, Skong LC, Riccardi VM et al. A clinical cytogenetic and gene marker survey of 106 patients with Wilms' tumor (WT) and/or aniridia (AN). *Am J Hum Genet* 1980; 32: 10-1.
12. Kaneko Y, Egnel MC, Rowley JD. Interstitial deletion of short arm of chromosome 11 limited to Wilms' tumor patient cells in a patient without aniridia. *Cancer Res* 1981; 41: 4577-8.
13. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith B, Evans A, Baum E, deLorimier A, Fernbach D et al. Treatment of Wilms' tumor: Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989; 64: 349-60.
14. Haas JE, Bonadio JF, Beckwith JB. Clear cell sarcoma of kidney with emphasis on ultrastructural studies. *Cancer* 1984; 54: 2978-87.
15. Haas JE, Palmer NF, Weinberg AG, Beckwith JB. Ultrastructure of malignant rhabdoid tumor of the kidney – A distinctive renal tumor of children. *Hum Pathol* 1981; 12: 646-57.
16. Melita MP, Bastin KT, Wiersma SR. Treatment of Wilms' tumor. Current recommendations. *Drugs* 1991; 42: 766-80.
17. D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow N, Finklestein J, Green DM, Kelasis P. Wilms' Tumor. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: JB Lippincott 1989: 583-606.
18. Matsunaga E. Genetics of Wims' tumor. *Hum Genet* 1981; 57: 231-46.
19. Beckwith JB. Wilms tumor and other renal tumors of childhood. A selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983; 14: 481-92.
20. Bonadio JF, Storer B, Norkool P et al. Anaplastic Wilms' tumor: Clinical and pathologic studies. *J Clin Oncol* 1985; 3: 513-20.
21. Harms D, Lenschner I. Malignant renal tumors of childhood – *Pathol Res Pract* 1992; 188: 1-15.
22. Clansen N. Late recurrence of Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1982; 10: 557-61.
23. Pinkerton CR, Groot-Lonem JJ, Morris-Jones PH, Pritchard J. Response rate in relapsed Wilms' tumor. *Cancer* 1991; 67: 567-71.
24. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981; 47: 2302-11.
25. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: Result of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983; 1: 604-9.
26. Pritchard J, Barnes JM, Gough D et al. Preliminary results of the First United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Wilms' Tumor Study. *Proc SIOP* 1988: 107.
27. Weeks DA, Beckwith JB, Luckey DW. Relapse-associated variables in stage I Favorable Histology Wilms' tumor: A report of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1987; 60: 1204-12.
28. Jones B, Breslow N, Takashima J. Toxic deaths in the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1984; 2: 1028-33.

29. Morgan E, Baum E, Breslow N et al. Chemotherapy related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1988; 6: 51-5.
30. Rate WR, Butler MB, Robertson Jr WW, D'Angio GJ. Late orthopedic effects in children with Wilms' tumor treated with abdominal irradiation. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 265-8.
31. Scheibel P, Pfeil J, Nlethard FV, Fromm B, Willida E, Kuttig H. Spinal growth after irradiation for Wilms' tumor. *Int Orthop* 1991; 14: 387-91.
32. Zelazowski J, Dembowska-Baginska B. Late effects of treatment for Wilms' tumor. A report from Dept. of Ped. Oncology. Warsaw, Poland. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 434 (abstract).
33. Byrne J, Mulvihill JJ, Counelly RR, Austin DA, Holmes GG et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol* 1988; 16: 233-40.
34. Ludwig R, Weirich A, Hofmann WJ, Waldhen R. Veno-occlusive-disease (VOD) as hepatotoxic side effect of the nephroblastoma SIOP-9 treatment protocol: preliminary results of the German Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 434 (abst.).
35. Arrigo S, Beckwith JB, Sharples K, D'Angio G, Haase G. Better survival after combined modality care for adults with Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1990; 66: 827-30.

Correspondência: Dr.<sup>a</sup> Maria Virgínia Costa  
Instituto Português de Oncologia (Porto)  
Serviço de Pediatria  
Rua António B. de Almeida  
4200 PORTO