

**PROCOLO DE TRATAMIENTO PARA TUMOR DE WILMS
ADAPTADO DEL NWTS IV**

INTRODUCCION

El tumor de Wilms (TW) Nefroblastoma o embriona renal, es una neoplasia maligna embrionaria, cuyo origen ha sido atribuido a trastornos en la histogenesis renal, a parecer se desarrolla cuando los tejidos blastemales metanefricos fallan en madurar.

Es el primer ejemplo de tumor maligno en el que se alcanzaron significativas tazas de curación gracias al empleo de quimioterapia multimodal,, al desarrollo de técnicas quirúrgicas, al uso de quimioterapia neoadyuvante y al reconocimiento del papel de la radioterapia que utilizadas en forma racional tuvieron un gran impacto en la sobrevida de esta neoplasia que algún día fue casi invariablemete fatal.

Con el diseño de un sistema de estadificación quirúrgico-patológico y el reconocimiento de factores pronósticos, ha sido posible el desarrollo de esquemas terapéuticos basados en cirugía, quimioterapia multimodal y radioterapia dirigidos, tratando de limitar la toxicidad sin comprometer la sobrevida, que a la fecha es del 90%.

EPIDEMIOLOGIA

El tumor de Wilms se describe en la literatura como la quinta neoplasia maligna en pediatría, es el tumor renal más frecuente y constituye aproximadamente el 6% de todos los casos de Cáncer en niños.

Su incidencia es constante a través del mundo, mostrando solo discretas diferencias se describe una incidencia anual de 5 a 7.8 por millón en menores de 15 años. En México no existen datos precisos, sin embargo parece tener una mayor frecuencia de presentación, siendo el tumor sólido extracraneal más frecuente.

La edad de presentación oscila entre 1 y 4 años con una media de 3.5 años, el 90% ocurren en menores de 7 años, siendo raro en recién nacidos, prácticamente no existe diferencia entre sexos.

GENETICA Y BIOLOGIA MOLECULAR

El tumor de Wilms puede presentarse en forma esporádica o hereditaria, esta última es rara. Representando aproximadamente el 1% de los casos y sigue un patrón autosómico dominante con penetrancia variable, se asocia frecuentemente con aniridia bilateral, malformaciones del tracto urinario y retardo mental.

La mayoría de los pacientes con TW muestran un cariotipo aparentemente normal, sin embargo más del 50% de los pacientes presentaran una delección hereditaria o adquirida en el brazo corto de

Delecciones menores o mutaciones puntuales en los genes involucrados, pero cuyo papel en la patogénesis de esta neoplasia es claro, a través de la interacción de por lo menos tres genes supresores, varios protooncogenes y factores de crecimiento, uno de los cuales bien identificado y caracterizado en el gen TW1.

HISTOPATOLOGIA

El TW1 esta compuesto de 3 elementos: blastemal, epitelial y estromal, cuya proporción varia de un tumor a otro. El clásico patrón trifásico incluye estos tres tipos celulares, siendo también comunes los patrones bifásico y menos frecuente los tumores en que predomina o solo se encuentra un tipo celular.

Existen otros subtipos histológicos en los que las células tumorales muestran marcada atipia nuclear (anaplasia), de los cuales se ha distinguido la anaplasia focal y difusa. La definición actual de anaplasia esta basada en un principio topográfico y requiere que los cambios nucleares esten estrictamente confinados a una región específica del tumor primario y ausentes de las estructuras que rodean a la lesión, cualquier caso con anaplasia fuera de la lesión primaria es designada como anaplasia difusa.

Se distinguen además dos entidades actualmente consideradas como diferentes al TW1, llamadas tumores sarcomatosos, que son el sarcoma de las células claras del riñón y el tumor rabdoide, también estudiadas por el NWTs.

Existe una clara relación histopatológica e historia natural del TW. La presencia de anaplasia difusa, con excepción de los tumores en estadio I, se asocia a mayor frecuencia de fallas al tratamiento. El sarcoma de células claras estadio I-IV muestra también muy alta tasa de recaídas. El tumor rabdoide se distingue por su comportamiento altamente maligno, y su baja sobrevida (no mayor de 20%).

La inmunohistoquímica, microscopia electrónica estan solo en lesiones extremadamente indiferenciadas, pues por lo general, el TW no presenta dificultades diagnósticas.

PRESENTACION CLINICA

Típicamente se presenta con aumento en el volumen abdominal detectado casi siempre por la madre u otro familiar y poco frecuentemente en un examen médico rutinario, puede acompañarse de fiebre (23%), dolor abdominal (37%) y hematuria (20%), siendo poco comun la presentación con signos y síntomas de un cuadro abdominal agudo. Hipertensión puede estar presente en 25% de los casos.

En el examen físico se deben buscar intencionadamente aniridia (parcial o completa), asimetría facial, la localización y tamaño de la masa abdominal, que característicamente ocupa la fosa renal, la presencia de ascitis y red venosa colateral, la simetría de las extremidades y anormalidades de los genitales.

ESTADIFICACION

I. Tumor limitado al riñón y completamente extirpado

La superficie de la cápsula renal está intacta. El tumor no se rompió antes o durante

La cirugía. No hay tumor residual aparente en los márgenes de excisión o más allá.

II. El tumor se extiende más allá del riñón, pero ha sido completamente removido

Hay extensión regional del tumor (penetración a través de la superficie externa de la cápsula renal hacia los tejidos blandos perirrenales). Los vasos que se encuentran fuera de la sustancia renal están infiltrados o contienen trombos tumorales. El tumor puede haber sido biopsiado o ha habido derramamiento local del tumor confinado al flanco. No hay tumor residual aparente en los márgenes de la excisión o más allá de ellos.

III. Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen. Puede ocurrir una o Más de las siguientes situaciones:

- b) En la biopsia se encuentran involucrados los ganglios linfáticos del hilio, cadenas periaólicas o más allá.
- c) Ha habido contaminación peritoneal difusa debido a derramamiento del tumor más allá del flanco antes o durante la cirugía o por crecimiento tumoral que ha penetrado a través de la superficie peritoneal.
- d) Se encuentran implantes en las superficies peritoneales
- e) El tumor se extiende más allá de los márgenes quirúrgicos ya sea microscópica o macroscópicamente.
- f) El tumor no es completamente resecable debido a la infiltración local a

estructuras

vitales.

IV. Metástasis Hematógenas.

Depósitos más allá de Estadio III por ejemplo: pulmón, hígado, hueso y cerebro

V. Participación renal bilateral al diagnóstico.

Se debe intentar la estadificación de cada lado de acuerdo a los criterios anteriores en

Base a la extensión de la enfermedad antes de la biopsia.

Nota: cuando existe trombo en vena cava inferior, si se trata de un **trombo libre flotante** (que no está en contacto con la íntima de los vasos extrarenales), sin importar que tan grande sea, corresponde a un **estadio II: los trombos adherentes o infiltrantes son estadios III.**

El NTWS ha propuesto una microsubestadificación para el estadio I de Histología Favorable en base a cuatro hallazgos relacionados con el grado de extensión dentro del riñón y que están asociados con recaídas.

- Presencia de pseudocápsula inflamatoria
- Extensa infiltración a la cápsula renal
- Invasión al seno renal
- Tumor en los vasos intrarrenales

EVALUACION DIAGNOSTICA.

Tiene cuatro objetivos fundamentales que pueden ser cubiertos a bajo costo con el uso racional de los recursos auxiliares de diagnóstico:

1. Confirmar que la masa es de origen renal
2. Confirmar la presencia de un riñón contralateral
3. Identificar la extensión del tumor dentro de la vena cava inferior, y en caso de estar presente, si se acompaña de extensión intracardiaca
4. Detectar metástasis inaccesibles a la exploración quirúrgica.

HISTORIA CLINICA: precisa, investigando en forma dirigida antecedentes familiares de neoplasia, incluyendo TW.

EXAMEN FISICO: Completo (aniridia, asimetría faciocorporal, localización y tamaño de la masa abdominal, riñón contralateral, tamaño y consistencia del hígado, simetría de las extremidades, características de los genitales, red venosa colateral).

EXAMENES DE LABORATORIO: encaminados a conocer la función renal, hepática y la condición hematológica basales (BHC, PFR, PFH, EGO).

ESTUDIOS DE IMAGEN:

Rx de tórax: en posiciones posteroanterior, lateral y ambas oblicuas.

TC Abdominal: permite delinear la localización, tamaño y extensión de la masa, aunque no demuestra satisfactoriamente la extensión a los ganglios, es necesaria como parte de la evaluación inicial y útil para definir el potencial para resección con preservación renal.

Ultrasonografía abdominal: en tiempo renal. Permite confirmar el origen renal de la masa, demostrar la presencia de un riñón contralateral e identificar la extensión del tumor hacia la vena cava, por lo que es un estudio complementario a la TC de abdomen

Urografía excretora: identificar el tamaño y localización del tumor, sin embargo no proporciona datos adicionales a los estudios anteriores, por lo que no es un estudio que se deba hacer en forma rutinaria.

TC de Tórax: Está indicada en todos los casos para la búsqueda de metástasis pulmonares

Gammagrafía ósea: Incluir solo en pacientes con Sarcoma de Células Claras.

Serie ósea metastásica: incluir solo en pacientes con Sarcoma de Células Claras en los casos en que no se disponga de gammagrafía ósea.

IRM o TC cerebral: solicitar en todos los casos de Tumor Rabdoide del riñón. Sarcoma de Células Claras o ante la presencia de signos, síntomas neurológicos.

TRATAMIENTO.

La nefrectomía es actualmente el tratamiento primario recomendado para la mayoría de los niños con TW, evidencia obtenida a través del estudio de más de 3000 niños tratados por el NTWS con cirugía inicial.

Nunca se dará tratamiento sin un diagnóstico histopatológico a pesar de que exista la alta sospecha clínica de que se trata de un tumor de Wilms.

PRODEDIMIENTO QUIRURGICO

A través de una incisión transversa transperitoneal, con separación del músculo recto del lado afectado, se determina la extensión del tumor, debe palpase el hígado, región periaórtica y vena cava y antes de proceder a la disección del tumor es necesario explorar el riñón contralateral por inspección y palpación de las superficies anterior y posterior. Nunca utilizar un abordaje por el flanco, ya que esto no permitirá una estadificación adecuada, incluyendo la imposibilidad para examinar el riñón contralateral.

Es conveniente ligar la vena y arteria renales antes de manipular el tumor.

La resección completa implica remoción de la fascia perirrenal y la glándula suprarrenal en tumores del polo superior del riñón, sin abrir la fascia de Gerota. Se efectuará excisión completa del tumor, siempre y cuando esto no represente un esfuerzo heróico, debiendo realizar ureterectomía subtotal. El tumor residual deberá ser marcado con grapas. En casos de trombos en la vena cava inferior, se requiere un manejo apropiado para no afectar adversamente el pronóstico. Los trombos flotantes serán extraídos por cavotomía, mientras que los trombos adherentes a la pared del vaso frecuentemente requieren resección.

No se recomienda la disección radical de los ganglios linfáticos. Los ganglios del hilio se extraen con el espécimen y se tomarán muestras selectivas de todos los ganglios sospechosos.

En caso de tumor de Wilms bilateral, sólo se tomarán biopsias de ambos riñones y de los ganglios linfáticos sospechosos, sin intentar resección tumoral.

TUMORES BILATERALES

Ante el hallazgo de Tumor de Wilms bilateral es necesaria una exploración quirúrgica para toma de biopsia de ambos tumores de ganglios linfáticos. La resección primaria de los dos tumores puede realizarse siempre y cuando se asegure la preservación de por lo menos 2/3 partes del parénquima renal, de lo contrario debe diferirse y utilizar únicamente quimioterapia.

Una segunda exploración quirúrgica debe efectuarse dentro de los seis meses siguientes a la primera cirugía y solo si el tumor puede ser completamente resecado deberá intentarse la exeresis, de lo contrario únicamente se repetirá la biopsia, continuando quimioterapia y agregando radioterpia.

Se realizará un tercer procedimiento quirúrgico en los seis meses siguientes al anterior, preservando dentro de lo posible ambos riñones. La nefrectomía bilateral debe

considerarse como el último recurso, ya que el trasplante se ha asociado con alta tasa de recurrencia en los dos primeros años después de la resección.

BIOPSIA PERCUTANEA

Debe limitarse a los casos de tumores inoperables al diagnóstico o en aquellos casos en que la condición del paciente sea indicativa de quimioterapia preoperatorio.

Desventajas

- Enmascarar el estadio original
- Siembras tumorales
- Puede fallar en reconocer imágenes de anaplasia
- Muestras pequeñas muchas veces no son representativas y conllevan al riesgo de Diagnóstico erróneo
- No evita la RT postnefrectomía

Ventajas:

Permite en forma más segura, el empleo de QT para reducir el tamaño tumoral cuando el tumor es inoperable (evitando tratar con QT neoplasias benignas o manejar equivocadamente otros tumores renales).

QUIMIOTERAPIA PRENEFRECTOMIA

Introducida como un recurso para disminuir el número de pacientes cuyos tumores se rompieran durante la cirugía. Es el tratamiento de elección para pacientes con tumor de Wilms inoperable al momento de la presentación.

Tumores no operables.

- Diámetro máximo del tumor ocupa 2/3 o más de la cavidad abdominal
- Presencia de tumor en vena cava (como trombo o como invasión a la pared vascular)
- HTA incontrolada
- TW bilateral

La quimioterapia se administrará como sigue:

Vincristina 2 mg/m² días 0 y 7
Actinomicina D 45 mcg/kg/DU

Se reevaluará al paciente:

- Si el tumor es operable, deberá realizarse nefrectomía, posteriormente manejarse como EIII incluyendo radioterapia en todos los casos.
- Si no se observa reducción en el tamaño, deberá reconsiderarse cirugía y si esta no es factible administrarse dos semanas más de VCR con AMD en la primera, si a pesar de ello no hay disminución en el tumor, se dará radioterapia a dosis de 1200 a 1260 cGy con aplicación de VCR semanales durante la misma.

Ningún paciente puede ser subestadificado después de quimioterapia preoperatoria, pues teóricamente, el estadio es algo determinado al diagnóstico y permanece el mismo para siempre, cualquier cosa que ocurra después debe llamarse respuesta. Subestadificación o sobreestadificación son palabras erróneas aplicadas al cambio en la extensión del tumor la intensidad del tratamiento deberá basarse en los hallazgos iniciales, pues estos reflejan la agresividad de la neoplasia al tomar en cuenta su capacidad para invadir y diseminar antes de iniciar tratamiento y ya que en un sentido estricto no serán estadificables, el manejo será como estadios avanzados.

QUIMIOTERAPIA POSTNEFRECTOMIA

El tratamiento está basado en la histología y el etapa. Debiendo administrar solo el tratamiento mínimo necesario, para disminuir las complicaciones tardías, sin comprometer la sobrevida libre de enfermedad.

Estadio I Histología Favorable o desfavorable y Estadio II Histología Favorable.

Vincristina 1.5 mg/m²/sosis IV semanal por 10 dosis (semanas 1 a 10)
Vincristina 2mg/m²/dosis IV DU (semanas 12, 15 y 18)
ActinomicinaD 45 mcg/kg/día IV DU (semanas 0,3,6,9,12,15 y18)
No Radioterapia

Estadio III-IV Histología Favorable

Vincristina 1.5 /m²/dosis IV semanal por 10 dosis (semanal 1 a 10)
Vincristina 2 mg/m²/dosis IV DU (semanas 12,15,18,24)
Actinomicina-D 45mcg/kg/día IV DU (semanas 0,6,12,18,24)
Adriamicina 45 mg/m²/día IV DU (semanas 3,9,15,21)

Radioterapia abdominal para EIII; en EIV se administra siempre y cuando la estadificación del primario corresponda aun EIII. Radioterapia pulmonar en EIV si no se resolvieron las metástasis pulmonares y a otros sitios de metástasis.

Estadios II, III, IV Histología Desfavorable, Estadios I-IV Sarcoma de células claras

- Vincristina 1.5 mg/m²/dosis IV (semanas 1,2,4,5,6,7,8,10,11)
- Vincristina 2 mg/m²/dosis IV (semanas 12,15,18,24)
- Ciclofosfamida 4440 mg/m²/día x 5 días (semanas 3,9,15,21)
- Ciclofosfamida 440 mg/m²/día x 3 días (semanas 6, 12,18,24)
- VP-16 100 mg/m²/día x 5 días IV (semanas 3,9,15,21)
- Adriamicina 1.5 mg/kg/día (semanas 0,6,12,18,24)
- FEC-G Ó gm 5 mcg/kg/día cada 24 horas vía SC durante 7 días

Radioterapia abdominal en todos los pacientes de este grupo
Radioterapia pulmonar para E-IV>

E-IV Tumor Rabdoide Maligno (total 12 ciclos)
Ciclofosfamida 440 mg/m²/día x 5 días ó 2.2 g/m²/dosis DU
Carboplatino 450 mg/m²/día x 2 días

Cada 3 semanas durante 38 semanas
FEC-G ó GM 5 mcg/m2/día cada 24 horas vía SC durante 7 días

Radioterapia abdominal en todos los pacientes
Radioterapia pulmonar para E-IV

En Tumores Bilaterales (E-V) la quimioterapia será administrada de acuerdo al estadio del lado más afectado. En Histología desfavorable, se debe dar un esquema más intensivo y Radioterapia después del procedimiento quirúrgico inicial.

Todos los pacientes requieren QT adyuvante

RADIOTERAPIA

Los resultados de los estudios realizados por el NTWS han demostrado que esta modalidad no es indispensable en todos los casos y en algunos de ellos, el empleo de mayor número de medicamentos ha permitido reducir la dosis de radiación, limitando las complicaciones asociadas a su uso.

Deberá iniciar dentro de los primeros 10 días postnefrectomía (el día de la nefrectomía será considerado el día cero).

Campos

Lecho quirúrgico: Límite del riñón y tumor determinado por la Urografía excretora, debe extenderse más allá de la línea media incluyendo los cuerpos vertebrales al nivel afectado, incluyendo los ganglios para-aórticos bilaterales, sin invadir ninguna porción del riñón contralateral.

Todo abdomen: incluye la cavidad peritoneal completa desde las cúpulas diafragmáticas hasta el agujero obturador sin incluir las cabezas femorales.

Pulmón: El campo se extiende desde arriba de las clavículas hasta el nivel de L1 excluyendo los hombros y abarcando los ápices y las porciones postero-inferiores.

Indicaciones

- E-III y IV Histología Favorable
- E-II, III,IV Histología Desfavorable
- E -IV Sarcoma de células claras y Tumor Rabdoide Maligno
- Pacientes que han recibido quimioterapia preoperatoria cuando la indicación haya sido irresecabilidad del tumor

Quirúrgico

- Ganglios del hilio positivos
- Residual macroscópico o microscópico confinado al flanco
- Ganglios paraaórticos

2) todo Abdomen

- Implantes peritoneales
- Enfermedad Residual abdominal macroscópica
- Derramamiento difuso durante la cirugía
- Ruptura tumoral intraperitoneal antes o durante la cirugía

DOSIS

Histología favorable: 1000 cGy solo al lecho tumoral en estadios III y IV en éste último solo si la estadificación local corresponde a un E-III.

Histología Desfavorable: Los estadios II-IV recibirán radioterapia PO con 1000 cGy al lecho tumoral más Radioterapia a sitios infradiafragmáticos, para una dosis total al tumor ajustada a la edad de acuerdo al siguiente esquema:

EDAD	DOSIS
RN-12 meses	1200-1900cGy
13-18 meses	2160cGy
19-30 meses	2700cGy
31-40 meses	3240cGy
>40 meses	3780cGy

Sobredosis: hasta 1080cGy adicionales, con campos en cono invertido para masas residuales cuyo diámetro máximo sea mayor o igual de 3 cms, debe acompañarse de un margen de 1 cm.

La dosis total no debe exceder de 45000cGy

El riñón contralateral no debe recibir más de 1440cGy, por lo que requiere protección anterior y posterior.

El hígado sano no debe recibir más de 1980cGy, y en casos de metástasis hasta 3060cGy en tres y media semanas, pero nunca en más de 75% del volumen total del hígado, volúmenes pequeños se tratan dentro del hígado con un margen de 2cm con dosis de 540-1080cGy.

Ante la presencia de metástasis pulmonares, ambos pulmones deben ser tratados simultáneamente sin importar el número de metástasis visibles. La dosis empleada debe ser 1200cGy en 8 fracciones. El tratamiento puede ser simultáneo a los sitios intradiafragmáticos si no existe mielosupresión (>1500). Si después de 2 semanas persisten focos localizados, se puede dar una dosis adicional de 750cGy en 5 fracciones.

Existe un grupo de pacientes en el que puede omitirse la RT pulmonar, siempre y cuando se cumplan las tres condiciones:

- Histología favorable
- Respuesta completa a quimioterapia preoperatoria dentro de las primeras semanas de tratamiento
- Metástasis solitaria

En metástasis óseas la dosis es de 3060cGy basándose en los estudios de imagen, con un margen de 3 cms en todas direcciones.