

HOSPITAL ONCOLOGICO DOCENTE DE SANTIAGO DE CUBA

Tumor de Wilms:

análisis de los resultados obtenidos con los tratamientos en una serie de 35 pacientes

Por el Dr.:

JOSE ALERT SILVA*

Alert Silva, J. Tumor de Wilms: análisis de los resultados obtenidos con los tratamientos en una serie de 35 pacientes. Rev Cub Med 16: 5, 1977.

Se presentan los resultados obtenidos en el tratamiento de 35 niños portadores de tumor de Wilms, durante los años 1965-1974, en el Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba. Se utilizaron 3 programas de tratamiento: cirugía-irradiación posoperatoria; cirugía- irradiación y quimioterapia posoperatoria inmediata; y cirugía-irradiación-poli quimioterapia de mantenimiento con vincristina, actinomicín D y ciclofosfamida. Se obtuvo una supervivencia global de 54,3%, que varió desde el 83,3% en la etapa I al 33,3% en la etapa III. Se plantea que los mejores resultados aparecen asociados al uso de la poli quimioterapia de mantenimiento (X^2 , $P < 0,05$, significativa), ya que con este programa la supervivencia global fue de 69,2%, con un 100% en las etapas I y II, y un 66,6% en la etapa III. Se señala que asimismo parece estar asociada una mejor respuesta al aumento de la dosis de irradiación; en el grupo por debajo de los 2 años de edad, la supervivencia fue del 80%; y en el resto, del 50%. Entre las complicaciones se destacan: alopecia, leucopenia y escoliosis.

INTRODUCCION

El tumor de Wilms, nefroblastoma o embrioma del riñón, es uno de los tumores malignos de la infancia que relativamente ocurre con más frecuencia; en una serie de 644 niños portadores de tumores malignos, vistos en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, en la ciudad de La Habana, a este tumor correspondía el 7,9% del total.¹ En el Registro Nacional del Cáncer, en el grupo de edad de 0 a 14 años, aparecen los tumores malignos del riñón entre los 5 más frecuentes.^{2'3}

En el grupo de las neoplasias malignas intrabdominales, ocupan el primer lugar en frecuencia, aunque en algunas series se les encuentra por detrás del neuroblastoma. Es el tumor maligno del riñón más frecuente en los niños.^{1'4-8}

Se le ha encontrado en el período fetal y en el recién nacido; en general podemos decir que es una neoplasia maligna de los primeros años de la vida, y que aparece muy raramente después de la primera década de edad.

Especialista de I grado en oncología. Jefe del departamento de radiaciones del Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba.

R.C.M.
SEPTIEMBRE-OCTUBRE. 1977

Se le considera como una neoplasia maligna de origen mesodérmico, nacida del blastoma metanérico, presumiblemente en diferentes períodos del desarrollo embrionario.

En el presente trabajo realizamos el análisis de los resultados obtenidos con diversos programas de tratamientos en un grupo de niños portadores de esta enfermedad, operados previamente y luego tratados con radioterapia; o radioterapia combinada con quimioterapia.

MATERIAL Y METODO

Se presentan los datos de 35 pacientes portadores de tumores de Wilms, inscriptos en el Hospital Oncológico Docente de Santiago de Cuba, durante un período comprendido entre los años 1965-1974, ambos incluidos; la fase quirúrgica del tratamiento fue realizada fuera de la institución. Se tomó como tiempo mínimo de supervivencia 2 años.

Se adoptó el siguiente código para las etapas clínicas, y fue necesario reclasificar algunos casos retrospectivamente.

Etapa I: tumor limitado al riñón y resecado completamente.

Etapa II: tumor extendido más allá de la cápsula renal, pero resecado completamente.

Etapa III: tumor residual confinado al abdomen.

Aquí se incluyen:

- a. Ruptura tumoral durante el acto quirúrgico.
- b. Implantación tumoral en la superficie peritoneal.
- c. Nodulos linfáticos más allá de las cadenas abdominales paraórticas.
- d. Tumor no resecado completamente por infiltración de estructuras vecinas.

Etapa IV: metástasis hematógenas (ejemplo: pulmones, hígado, huesos).

Etapa V: tumor bilateral.

Se utilizaron 3 modalidades o programas terapéuticos:

Primeramente, la radioterapia posoperatoria; luego se incorporó al programa la quimioterapia posoperatoria inmediata, y por último la poliquimioterapia cíclica mantenida poscirugía-radioterapia.

Cirugía: consistió en la exéresis del tumor y la remoción del pedículo renal. En no todos los casos esta exéresis fue completa, debido a dificultades técnicas ocasionadas por infiltraciones tumorales en las estructuras vecinas, o tumores muy voluminosos, adenopatías múltiples que forman bloques tumorales compactos, etc. Ocasionalmente se añadió a la exéresis primaria la remoción parcial de las estructuras o áreas infiltradas. No fue infrecuente la ruptura de las tumoraciones durante el acto operatorio.

Radioterapia: consistió en la irradiación de todo el lecho renal con un campo posterior único, o por 2 campos contraopuestos, anterior y posterior; se incluyeron en el área irradiada los ganglios retroperitoneales y parcialmente la columna lumbar. Como fuente de irradiación, un equipo de Co60, y las dosis aplicadas variaron desde 2 000 radiaciones o menos, hasta 3 000 en los niños menores de 3 años, aumentando a 4 000, hasta 5 000 o aún más, en los mayores de 3 años.

No se utilizó la irradiación preoperatoria.

En 2 pacientes se irradiaron las metástasis hiliomediastinales y pulmonares con dosis de 1 200.

Quimioterapia: 3 productos fueron utilizados: ciclofosfamida, vincristina y actinomicín D. La ciclofosfamida se utilizó durante el período posoperatorio en algunos pacientes en el 2do. programa de tratamiento a la dosis de 40 mg por kg de peso.

El actinomicín D, en el período posoperatorio, por 5 días, con una dosis máxima de 0,5 mg.

Desde 1973, hemos utilizado el 3er. programa terapéutico, consistente en:

Cirugía, después la radioterapia con las dosis señaladas, y no dar menos de 3 000 radiaciones;

durante el período posoperatorio inmediato se administra actinomicín D por 5 días (no fue posible administrárselo a todos los pacientes de este grupo), y luego, durante todo el tiempo de tratamiento con radiaciones, aplicar cada quince días ciclofosfamida a la dosis de 40 mg por kg de peso; simultáneamente se administra vincristina a la dosis de 0,035 mg por kg de peso, y actinomicín D, el mismo número de bulbos que la vincristina, en una sola aplicación simultánea, todo esto si el control hematológico previo lo permite. Una vez terminada la irradiación se repite esta dosis mensualmente, durante 6 ciclos. En los pacientes con metástasis hematógenas se mantiene la quimioterapia y se irradian las pulmonares.

Presentación de datos y resultados

De los 35 pacientes, 22 eran del sexo masculino (62,8%), y 13 del femenino (37,2%).

La distribución por edades aparece en el gráfico 1: 21 de 35 (60%), menores de 5 años. Tuvimos un paciente de

11 años y meses, y otra de 12 años y meses.

La supervivencia a los 2 años, por etapas (gráfico 2), fue de:

Etapa I: 10 de 12 (83,3%).

Etapa II: 6 de 11 (54,5%).

Etapa III: 3 de 9 (33,3%).

Etapa IV: ninguno de los 3 (0,0%).

Etapa V: no se registraron casos en esta etapa.

Supervivencia global: 19 de 35 (54,3%).

Todos los pacientes fallecieron dentro de los 18 primeros meses del seguimiento.

La supervivencia según los métodos o programas de tratamiento utilizados, y en las diferentes etapas, aparece en el cuadro I.

Gráfico No. 1

TUMOR DE WILMS: DISTRIBUCION DE LOS PACIENTES SEGUN EDADES

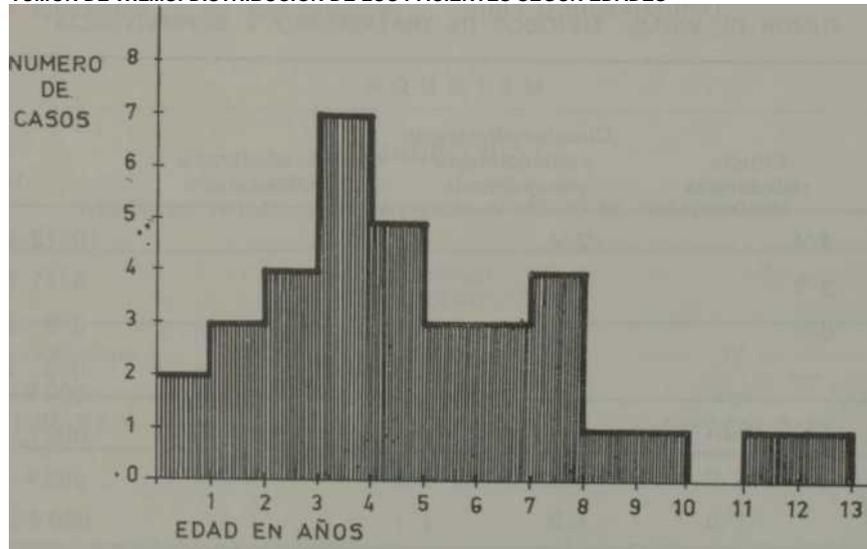
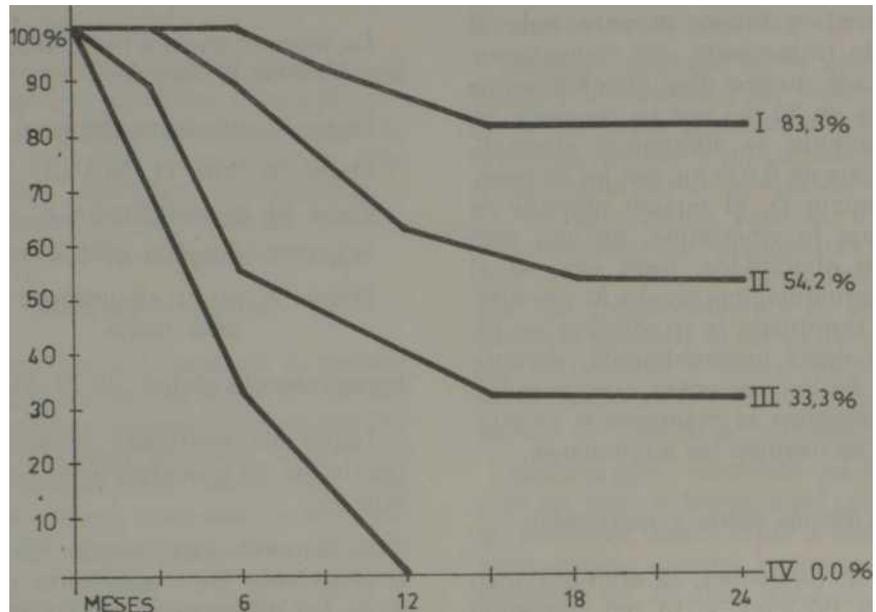


Gráfico No. 2

TUMOR DE WILMS: SUPERVIVENCIA SEGUN ETAPAS CLINICAS



CUADRO I

TUMOR DE WILMS: METODOS DE TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA

Etapa	M E T O D O S			Total
	Cirugía radioterapia	Cirugía-radioterapia y quimioterapia posoperatoria	Cirugía-radioterapia y poli-quimioterapia	
I	4/4	2/4	4/4	10/12 (83,3%)
II	3/7	0/1	3/3	6/11 (54,5%)
III	0/5	1/1	2/3	3/9 (33,3%)
IV	—	—	0/3	0/3 (0,0%)
Total	7/16 (43,7%)	3/6 (50,0%)	9/13 (69,2%)	19/35 (54,3%)

En la etapa I, la supervivencia global fue de 83,3%, aunque varió hasta el 100% en aquellos pacientes en que sólo se utilizó cirugía-radiaciones, y en el grupo que incorporó la poliquimioterapia cíclica; hasta el 50% en la combinación cirugía-radioterapia-quimioterapia inmediata (X^2 , $P > 0,10$, no significativa).

En la etapa II, la supervivencia global de 54,5% varía entre 42,8% con la cirugía-radiaciones, hasta el 100% con la quimioterapia cíclica mantenida añadida a la combinación anterior (X^2 , $p > 0,05$, posiblemente significativa).

En la etapa III, con la combinación cirugía-radiaciones no se consiguen sobrevivientes, pero se alcanza el 66,7% si se añade la poliquimioterapia cíclica (X^2 , $p < 0,05$, significativa).

Cuando comparamos los totales de sobrevivientes logrados con los tres programas, independientemente de las etapas, los porcentajes van en aumento, desde el 43,7% con la cirugía-radiaciones, al 50% con la cirugía-radioterapia-quimioterapia inmediata posoperatoria, y 69,2% con la asociación de la poliquimioterapia cíclica de mantenimiento a lo anterior.

La supervivencia según las dosis de

irradiación aplicadas, y en las diferentes etapas, aparece en el cuadro II. La dosis de radiaciones va desde 2 000 o menos, en 6 pacientes, a más de 4 000 en 4. En la etapa I, de 12 pacientes, 10 vivos; ninguno de los mismos recibió una dosis menor de las 2 000 radiaciones, y cuando se llegó en esta etapa a aplicar más de 3 000, se obtuvo el 100% de sobrevivientes. En la etapa II, de 11 pacientes, 6 vivos y sanos con un 100% de supervivencia cuando la dosis pasó de las 3 000 radiaciones. En la III, de los 3 vivos de un total de 9, la supervivencia es en los que recibieron más de 3 000 radiaciones. En la IV no hubo sobrevivientes; en esta etapa se utilizó la irradiación de las metástasis hiliomediastinales y pulmonares (en 1, regresión parcial). Los mejores resultados en general se obtuvieron con las dosis en el rango de 3 000 a 5 000 radiaciones.

La supervivencia obtenida en relación con la edad de los pacientes aparece en el cuadro III: en los menores de 2 años se obtuvo un 80% de pacientes vivos y sanos, y un 50% en los de las edades comprendidas entre 2 y 5 años; y también el 50% en los mayores de 5 años (X^2 , $p > 0,10$, no significativa).

Una paciente presentó durante el seguimiento, una segunda neoplasia maligna (linfosarcoma).

CUADRO II

TUMOR DE WILMS: SUPERVIVENCIA Y DOSIS DE IRRADIACION
(vivo/total) ETAPAS CLINICAS

Dosis de radiaciones	I	II	III	IV	Total
Hasta 2 000	—	1/4	0/2	—	1/6
2 000 - 3 000	5/7	0/2	0/1	—	5/10
3 000 - 4 000	4/4	4/4	3/5	0/2	11/15
Más de 4 000	1/1	1/1	0/1	0/1	2/4
Total	10/12	6/11	3/9	0/3	19/35

CUADRO III

TUMOR DE WILMS: EDAD AL MOMENTO DEL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA				
Estado actual	Menor de 2 años	De 2 a 5 años	Más de 5 años	Total
Vivos y sanos	4	8	7	19
Fallecidos	1	8	7	16
Total	5	16	14	35

En 4 pacientes se encontraron malformaciones en el aparato genitourinario: 2 con hipospadia y 2 de doble sistema pielocalicial.

Como complicaciones:

Alopecia en 10 de los 13 pacientes a quienes se les administró la poliquimioterapia cíclica.

Leucopenia en 7 de los 13 pacientes que recibieron la poliquimioterapia cíclica (y que nunca fue extrema).

Radiodermitis en 2 pacientes.

Escoliosis en 1 paciente que recibió radiaciones a los 8 años de edad.

DISCUSION

El tumor de Wilms es la neoplasia maligna del riñón más frecuente en los niños. El tratamiento de esta enfermedad ha ido cambiando a medida que se fueron incorporando nuevos recursos terapéuticos a los ya conocidos; asimismo, los resultados de supervivencia han ido mejorando paulatinamente.

Inicialmente el tratamiento fue quirúrgico. Luego se incorporó la radioterapia posoperatoria, y más tarde, la quimioterapia. El valor de la combinación de la radioterapia con la quimioterapia tras el tratamiento quirúrgico, especialmente en aquellas lesiones extendidas y metastásicas, se ha destacado ampliamente.⁹⁻²⁰

Como quimioterápicos, el actinomicín D y la vincristina son excelentes drogas antitumorales en el tratamiento de estos pacientes, y las mismas han sido incorporadas en diversas modalidades terapéuticas, así como la ciclofosfamida.¹¹⁻¹³ quimioterápicos se han utilizado comenzando generalmente en el período posoperatorio inmediato. Las dosis de mantenimiento se han repetido a intervalos variables, algunas hasta por un año o más. En el programa nuestro, que utilizó la poliquimioterapia de sostén o mantenimiento (ciclofosfamida, vincristina y actinomicín D) las drogas antitumorales se aplicaron solamente durante 6 meses, pero con un intervalo corto para la aplicación simultánea de los 3 productos.

En los resultados obtenidos, la supervivencia por etapas varió desde el 83,3% en la I, al 33,3% en la III; no hubo sobrevivientes en la etapa IV; en la V no hubo pacientes clasificables (tumor bilateral). La supervivencia global fue de 54,3% (19 pacientes, de 35), cifras comparables con las de otros informes.^{11,12,15,19, 23,24} Hay que destacar que en este grupo se encuentran incluidos pacientes tratados con los 3 programas terapéuticos: cirugía más radioterapia; cirugía, radioterapia y quimioterapia inmediata; y cirugía, radioterapia y poliquimioterapia de sostén. Cuando analizamos los resultados en las distintas etapas con los 3 métodos, la diferencia entre los mismos no es significativa, pero en la II, y especialmente en la III, sí es significati

va la diferencia conseguida con la poli-quimioterapia mantenida y los otros métodos.

En los pacientes que presentan las etapas I y II tratados con la poli-quimioterapia de mantenimiento tras la cirugía y las radiaciones, se llegó al 100% de sobrevivientes, y al 66,6% los de la III.

La supervivencia global con los 3 programas varía desde el 43,7% con cirugía-radioterapia, al 50% con cirugía-radioterapia-quimioterapia posoperatoria, y llega al 69,2% en el grupo al que se le añadió la poli-quimioterapia de sostén con la ciclofosfamida, el actinomicín D y la vincristina, por lo que resulta extraordinariamente útil la incorporación de estos productos en forma mantenida en el posoperatorio y posirradiación de los tumores de Wilms.

Las dosis de irradiación aplicadas variaron desde 2 000 radiaciones o menos a 4 000 o dosis mayores (en una paciente se llegó a las 6 000 radiaciones). La mayor supervivencia está aparentemente asociada al aumento en las dosis aplicadas, especialmente en el rango de las 3 000 a 5 000 radiaciones, aunque el pequeño número de pacientes en cada etapa, por cada grupo de dosis, y el hecho de estar asociada a la quimioterapia posoperatoria inmediata, o no, o la poli-quimioterapia cíclica, hacen muy difícil la

valoración de estos casos.

Está señalado que los mejores resultados de supervivencia se obtienen en el grupo de edad que no sobrepasa los 2 años.^{11'12'17'23,25} En nuestra serie, la supervivencia para el grupo de menores de 2 años fue del 80%, y en el resto de los pacientes, de solamente el 50% (X-, P > 0,10), pero lo señalado en los resultados de las diferentes dosis resulta válido para esta variable.

Todos los fallecimientos fueron por actividad tumoral, y se produjeron antes de los primeros 18 meses del tratamiento; después de este período no se registraron fallecimientos o metástasis, a pesar de tener una buena parte de los pacientes tiempos en riesgo de 5, hasta 10 años de haber sido tratados, por lo que consideramos el período de tiempo de 2 años como un buen índice para expresar la supervivencia.²⁵

De las complicaciones, la alopecia y la leucopenia fueron las más comunes, siempre asociadas a la poli-quimioterapia, pero no impidieron completar los tratamientos programados.

La escoliosis es explicable como secuela de la irradiación de los puntos de desarrollo óseo en las vértebras, y aparece en otros informes.^{11'26'27}

SUMMARY

Alert Silva, J. *Wilms' tumor: analysis of the results obtained from the treatment of 35 patients.* Rev Cub Med 16: 5, 1977.

The results obtained during 1965-1974 at the Teaching Oncologic Hospital, in Santiago de Cuba, from the treatment of 35 children with Wilms' tumor are presented. Three treatment programs were implemented: post-operative surgery-irradiation; surgery-irradiation and immediate post-operative chemotherapy; and maintenance surgery-irradiation-poly-chemotherapy with vincristine; actinomycin D and cyclophosphamide. A 54,3% total survival was obtained, varying from an 83,3% during stage I to a 33,3% during stage III. The best results are associated to the use of maintenance chemotherapy (X-, P 0,05, significant), for with this program the total survival was 69,2%, with a 100% during stages I and II, and a 66,6% during stage III. At the same time, it is pointed out that a better response is associated to the increase of the irradiation dose. In the group under 2 years old, there was an 80% survival, with a 50% for the remaining patients. The main complications are: alopecia, leukopenia and scoliosis.

Alert Silva, J. *Tumeur de Wilms: analyse des résultats obtenus avec les traitements chez 35 patients.* Rev Cub Med 16: 5, 1977.

L'auteur présente les résultats obtenus dans le traitement de 35 enfants porteurs de la tumeur de Wilms, au cours de la période 1965-1974, à l'Hôpital Oncologique d'Enseignement de Santiago de Cuba. Il a utilisé 3 programmes de traitement: chirurgie-irradiation post-opératoire; chirurgie-irradiation et chimiothérapie post-opératoire immédiate; et chirurgie-irradiation-polychimiothérapie de maintien avec vincristine, actinomycine D et cyclophosphamide. On a obtenu une survivance globale de 54,3%, variant de 83,3% à l'étape I à 33,3% à l'étape III. L'auteur signale que les meilleurs résultats sont associés à l'usage de la

polychimiothérapie de maintien (X-, $P < 0,05$ significative), car avec ce programme la survivance globale a été de 69,2%, avec 100% aux étapes I et II. et 66,6% á l'étape III. D'autre part, il signale que la survivance semble être associée á une meilleure réponse á l'augmentation de la dose d'irradiation; chez le groupe d'enfants ágés de moins de 2 ans la survivance a été de 80%, et chez le reste, de 50%. Parmi les complications, les plus fréquentes ont été: alopecie, leucopenie et scoliose.

BIBLIOGRAFIA

1. *Alert Silva, J.* Aspectos generales de los tumores malignos de los niños en Cuba. Trabajo de grado: INOR. La Habana, 1974.
2. *Alert Silva, J.* Algunos aspectos de los tumores malignos de los niños en Cuba. *Rev Cub Ped* 45: 401-420, 1973.
3. *Alert Silva, J.* Tumores malignos de los niños. Segundo Trienio, 1967-1969, del Registro Nacional del Cáncer. *Are Cub Oncolog y Rad* 2: 35-45, 1974.
4. *Aguirre, A.* Enfermedades malignas de la infancia. Su detección temprana. *Bol Med Hosp Infant Mex* 22: 235-245, 1965.
5. *Jagasia, K. H. et al.* Bilateral Wilms' Tumor in Children. *J Pediatr* 65: 371-376, 1964.
6. *Jolley, A.* Malignant Intraabdominal Tumors. *Br J Clin Pract* 19: 323-330, 1965.
7. *Salas, M.* Nefroblastoma. *Bol Med Hosp Infant Mex* 22: 3-26, 1965.
8. *Sukarochama, K.; Kiesewtter, W. B.* Wilms' tumor: Factors Influencing Long terms survivals. *J Pediatr* 69: 744-752, 1966.
9. *D'Angio, G. J.* Radiation Therapy in Wilms' tumor. *JAMA* 204: 33-34, 1968.
10. *Hussey, D. H. et al.* Radiation Therapy in the Management of Wilms' Tumor. *Radiology* 101: 663-668, 1971.
11. *Pérez, C. A. et al.* Treatment of Wilms' Tumor and Factors Affecting Prognosis. *Cáncer* 32: 609-617, 1973.
12. *Margolis, L. W. et al.* Wilms' Tumor. An Interdisciplinary Treatment Program with and without Dactinomycin. *Cáncer* 32: 618-622, 1973.
13. *Sullivan, M. P. et al.* Vincristine Sulfate in the Management on Wilms' Tumor. Replacement of Preoperative Irradiation by Chemotherapy. *JAMA* 202: 381-384, 1967.
14. *Vietti, T. et al.* Vincristine Sulfate and Radiation Therapy in Metastatic Wilms' Tumor. *Cáncer* 25: 12-20, 1970.
15. *Waggett, J.; Koop. C. E.* Wilms' Tumor: Preoperative Radiotherapy and Chemotherapy in the Management of Massive Tumors. *Cáncer* 25: 338-340, 1970.
16. *Wolff, J. A. et al.* Single vs. Multiple Dose Dactinomycin Therapy of Wilms' Tumor. *N Engl J Med* 279: 290-294, 1968.
17. *Maier, J. G.; Harshaw, W. G.* Treatment and prognosis in Wilms' Tumor. A study of 51 cases with Special Reference to the Role of Actinomycin D. *Cáncer* 20: 96-102, 1967.
18. *Sutow, W. W.* Chemotherapy in Wilms' Tumor. An Appraisal. *Cáncer* 32: 1150-1153, 1973.
19. *Benjamín, T. J. et al.* The management of Wilms' Tumor: A comparison of Two Regimens. *Cáncer* 34: 2122-2127, 1974.
20. *Cassady, J. R. et al.* Considerations in the Radiation Therapy of Wilms' Tumor. *Cáncer* 32: 598-608, 1973.
21. *Sutow, W. W. et al.* Vincristine Sulfate in the treatment of Children with Metastatic Wilms' Tumor. *Pediatrics* 32: 880-887, 1963.
22. *Fleming, I. D Johnson, W. W.* Clinical and Pathologic Staging as a Guide in the Management of Wilms' Tumor. *Cáncer* 26: 660-665, 1970.
23. *Aron, B. S.* Wilms' Tumor, A Clinical Study of Eighty-one Patients. *Cáncer* 33: 637-646, 1974.
24. *Ehrlich, R. M.; Goodwin, W. E.* The Surgical Treatment of Nephroblastoma (Wilms' Tumor). *Cáncer* 32: 1145-1149, 1973.
25. *Jiménez Medina, J.* Tumor de Wilms. Análisis del tratamiento (1962-1967). *Rev Cub Med* 10: 459-468, 1971.
26. *Neuhauser, E. B. et al.* Irradiation Effects of Roentgentherapy on growing Spine, *Radiology* 59: 637-650, 1952.
27. *Rubin, P. et al.* The significance of Scoliosis on Postirradiated Wilms' Tumor and Neuroblastoma. *Radiology* 99: 539-559, 1962.