

Tumores renales en la infancia

Giltzurrunetako tumoreak haurtzaroan

I.M. de Sagaseta¹, J. Molina Garicano¹,
E. Aznal¹, J. Rodríguez¹, C. de Miguel²,
L. Bento³, J. Esparza⁴

¹Pediatría Oncológica, ²Anatomía Patológica, ³Cirugía Infantil, ⁴Radiología Infantil. Unidad de Oncología Pediátrica, Hospital Virgen del Camino.

Correspondencia: Molina Garicano, Unidad de Pediatría Oncológica, Hospital Virgen del Camino, Iruña.

RESUMEN

Presentamos nuestra experiencia en los tumores renales de la edad infantil controlados en esta Unidad desde su inicio. La frecuencia esperada en una comunidad donde la población infantil en el momento actual es de 75.000 niños por debajo de los 15 años de edad. Como se refiere en otras series, la supervivencia es excelente y quizás estemos ante uno de los tumores más agradecidos de la edad infantil y en los que los amplios estudios aleatorizados permiten obtener altas tasas de curación y cada vez menores efectos secundarios.

Queremos aprovechar la edición de este número centenario de nuestro querido Boletín de la Sociedad Vasco-Navarra de Pediatría para aportar este trabajo que sirva como recuerdo cariñoso a la Sociedad que nos permitió divulgar nuestras primeras aportaciones científicas hechas a lo largo de varios años. Por otro lado, queremos agradecer a todos los Directores del boletín su incondicional trabajo con el fin de haber podido prolongar su vida hasta estos días. Felicidades.

PALABRAS CLAVE

Tumor renal; Tumor de Wilms; Nefroblastoma; Síndrome de Warg.

LABURPENA

Gure haurren onkologiako unitatean urteetan zehar giltzurrunetako tumoreak izan dituzten umeei esperientzia aurkeztu dugu. Hamabost urte baino gutxiago dituzten haurrak 75.000 dira gure ingurunean, eta hauek duten giltzurrunetako minbizia itxarotako frekuentzian azaltzen da.

Beste idazlanetan irakur daitekeenaren arabera, sendatzen direnen kopurua hobetuz eta tratamendua gero eta hobekiago jasaten dute; hortaz, haurrek izan ditzaketen tumor erik eskergarrienera baten aurrean gaudela esan genezake.

Gure Euskal Herriko Pediatría Elkartearen aldizkariaren 100. garren zenbakia dela medio, gure lan hau zabaldu nahi geni-

zueke, kontutan harturik aldizkari honetan gure lehendabiziko idazketak aurkezteko ahalmena izan genuela, orain dela urte ugari. Bestalde, denboran zehar aldizkariaren erabilazendari izan diren gure eskertzarik sasi- zión infantil en el momento actual es de 75.000 niños por debajo de los 15 años de edad. zirik dirauelako. Zorionak.

GAKO HITZAK

Giltzurrun tumorea; Wilms tumorea; Nefroblastoma; Warg sindromea.

INTRODUCCIÓN

En el período comprendido entre los años 1977 y 1999, 208 nuevos casos de patología oncohematológica han sido controlados en la Unidad de Pediatría Oncológica del Hospital Virgen del Camino, lo cual supone una media de 9,45 casos al año (Tabla I). La incidencia anual es de aproximadamente 12-14 casos nuevos por cada 100.000 niños menores de 15 años. En nuestra Comunidad supondrían unos 10-11 casos nuevos cada año. La diferencia de nuestra media anual respecto a la teórica se explica porque hasta el año 1988 sólo se controlaban los niños menores de 7 años.

Los tumores renales representan el 7% de todos los tumores malignos de la infancia⁽¹⁾. El 95% de los casos corresponde a Tumor de Wilms o Nefroblastoma. En España según el Registro Nacional de tumores infantiles (RNTI) representan el 6,2% del global de la patología maligna en niños menores de 16 años⁽²⁾. En la Reunión Nacional de Oncología Pediátrica de 1997 presentamos los datos preliminares de nuestra serie⁽³⁾.

El nefroblastoma es un tumor embrionario cuyo tratamiento multidisciplinar con cirugía, radioterapia y quimioterapia ha logrado una supervivencia superior al 85%, gracias a la labor de los grupos cooperati-

TABLA I. CASUÍSTICA

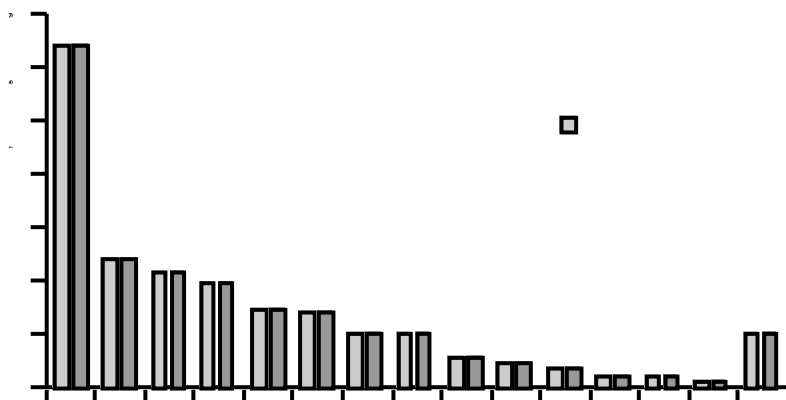




Figura 1.

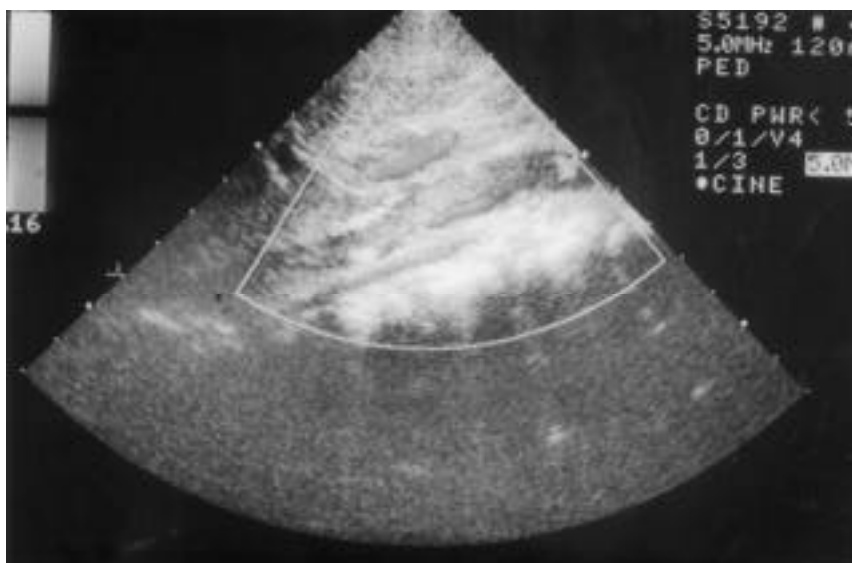


Figura 2.

sis pulmonares al diagnóstico. Ambos niños en estadio V corresponden al síndrome de WAGR con nefroblastoma bilateral aunque individualmente los 4 tumores eran estadio I. Dos pacientes en estadio III lo fueron por rotura tumoral durante el acto quirúrgico y diseminación a peritoneo pero en ausencia de dicha manipulación hubieran correspondido a un estadio I y 1 estadio II (N+).

La histología hallada fue favorable en 12 casos y todos ellos fueron tumor de Wilms o nefroblastoma. En 2 casos fue desfavorable correspondiendo al sarcoma y al carcinoma de células claras y desafortunadamente, aunque sin repercusiones posteriores, ambos fueron los diagnosticados por biopsia en el acto quirúrgico.

Seis niños han seguido tratamiento con

radioterapia en el lecho tumoral de acuerdo al protocolo utilizado y a la extensión de la enfermedad y han correspondido a 2 estadio II, 3 estadio III y 1 estadio IV que recibió además del tratamiento local, radioterapia en metástasis pulmonares.

RESULTADOS

La evolución de los niños de esta serie es 12 pacientes vivos y libres de enfermedad en la actualidad (84,6%), con una media de seguimiento de 9 años y 4 meses (rango de 8 meses a 21 años). Dos pacientes han sido *exitus*, 1 de ellos debido a la toxicidad del tratamiento al inicio del mismo y el otro corresponde a una de las niñas diagnosticada de síndrome WAGR con muy grave afectación neurológica. El *exitus* de esta paciente se produjo a los 10 años y 6 meses de edad, 8 años y 1 mes después de finalizado el tratamiento de su nefroblastoma bilateral y en remisión completa del mismo, debido a una bronconeumonía (Tabla III).

COMENTARIOS

El tumor de Wilms es el tumor renal maligno más frecuente en la infancia. Es un tumor embrionario capaz de metastatizar a distancia, muy sensible a la quimioterapia y a la radioterapia, lo cual, junto con la cirugía ha conseguido una curabilidad del 85%. Representa el 6% de los tumores malignos en la infancia y su incidencia es de 7 casos por millón de habitantes menores de 15 años y por año. La distribución es bastante uniforme con un predominio en la raza blanca. No hay diferencia significativa en sexos ni en la lateralidad de la localización. Tiene un pico de incidencia entre los 2 y los 3 años, siendo de menor edad en el caso de tumores bilaterales⁽⁵⁾.

Se han descrito desde hace muchos años

TABLA II. DISTRIBUCIÓN POR ESTADIOS

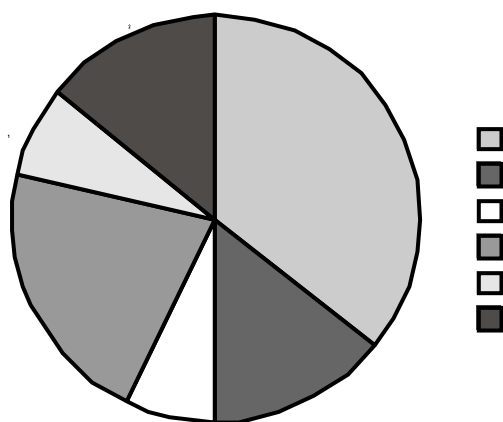
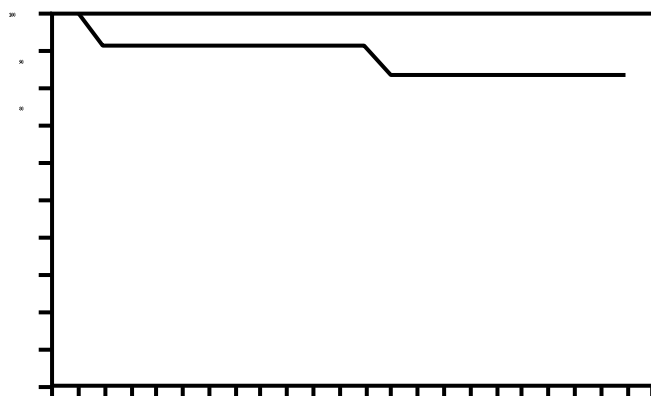


TABLA III. SUPERVIVENCIA GLOBAL



asociaciones de tumor de Wilms con diferentes malformaciones congénitas: aniridia, retraso mental, hipospadias, criptorquidia, agenesia uterina, hemihipertrofia, síndrome de Wiedemann-Beckwith, síndrome de Denys-Drash, etc., de modo que la presencia aislada de ciertas malformaciones congénitas pueden ser consideradas de riesgo para padecer tumor de Wilms, estando justificados los estudios pertinentes para su despistaje⁽⁶⁾. Son típicas las alteraciones genéticas en el tumor de Wilms. El gen 1 (WT1), es un gen supresor que se encuentra localizado en el cromosoma 11p13, y cuya dele-

ción es un primer acontecimiento favorecedor de la aparición de este tumor, es el gen implicado en el síndrome de Wagr. El gen 2 (WT2), está localizado en el cromosoma 11p15 y su alteración está implicada en el síndrome de Wiedemann-Beckwith⁽⁷⁾. Se sospecha de un tercer gen implicado, debido a que en los casos familiares no se ha descrito ninguna de las alteraciones genéticas descritas⁽⁸⁾. Toda esta teoría se explica según Knudson de forma similar a la propuesta para los retinoblastomas en cuanto a una teoría de dos mutaciones para su desarrollo. Está demostrado que los casos familiares y

bilaterales tienen una edad de aparición más precoz que los esporádicos y los unilaterales son más frecuentes y el patrón hereditario parece ser autosómico dominante con penetrancia variable⁽⁹⁾.

El nefroblastoma es un tumor sólido de consistencia blanda, bien delimitado, rodeado de una pseudocápsula formada por tejido renal sano, pero distorsionado por compresión. Es muy friable y por ello tiene gran capacidad de siembra tumoral en la manipulación. Puede ser único o multifocal sin preferencia por el riñón derecho o izquierdo y en un 5% de los casos bilateral.

Es un tumor embrionario derivado del blastema metanéfrico primitivo y tiene gran diversidad celular. Hay tumores difásicos e incluso con un solo tipo celular, estos tumores pertenecen al tipo de histología estándar con buena respuesta al tratamiento y, por lo tanto, de buen pronóstico. Hay nefroblastomas con atipias celulares y gran cantidad de mitosis que los clasifican de histología desfavorable con peor respuesta al tratamiento y por tanto de peor pronóstico⁽¹⁰⁾. Es muy importante la clasificación histológica para los diferentes tratamientos y por su significado pronóstico, tal y como lo describe Beckwith y cols.⁽¹¹⁾.

El crecimiento local del nefroblastoma da lugar a una invasión de la pseudocápsula tumoral y desde aquí alcanza el seno renal, los vasos sanguíneos o linfáticos intrarrenales y finalmente la cápsula renal a través de la cual se produce la diseminación extrarrenal hacia la grasa perirrenal y adherencias con órganos contiguos. Al infiltrar los vasos renales pueden las células tumorales formar parte de un trombo que puede ir creciendo por la luz de los vasos. La diseminación a distancia se produce por vía hematogena, siendo el pulmón, los ganglios linfáticos locoregionales y el hígado los lugares más frecuentes. En la enfermedad metastásica al ingreso en el 85% está afectado el pulmón y en el 15% el hígado⁽¹²⁾.

El diagnóstico en el 75-80% de los casos es por la apreciación de una masa asintomática, voluminosa, que da lugar a un abdomen prominente en un niño con un excelente aspecto nutritivo. Es frecuente que los padres lo detecten de forma casual, sobre todo, a la hora del baño, o bien el pediatra en la consulta en una exploración rutinaria. En un 20-30% hay síntomas asociados que incluyen dolor, malestar, hematuria macro y microscópica e hipertensión arterial por estímulo en la producción de renina. A veces el diagnóstico es consecuencia de sospecharlo en niños con malformaciones asociadas, tal y como ocurrió en nuestro segundo caso de síndrome Warg⁽¹³⁾.

Una vez descubierta la masa los estudios van encaminados hacia el diagnóstico diferencial de un nefroblastoma. Las exploraciones de imagen son muy concluyentes y se puede llegar a un diagnóstico de sospecha que nos permita comenzar con el tratamiento citorreductor⁽¹⁴⁾. La exploración física es fundamental en cuanto a localización y tamaño del tumor, valores de presión arterial, búsqueda de adenopatías sospechosas o de otras masas y descartar anomalías congénitas asociadas. En los estudios de laboratorio se hará hematimetría, sedimento en la orina, para descartar hematuria, así como determinación de catecolaminas urinarias para diagnóstico diferencial con neuroblastoma. La radiografía simple de abdomen confirmará la existencia de la masa. La ecografía abdominal es obligada por la cantidad de información que aporta, es una exploración fácil, no invasiva y rápida, permite distinguir entre una masa quística o un tumor sólido y es muy útil para detectar pequeñas lesiones en el riñón contralateral, trombosis tumoral en la vena cava inferior, metástasis hepáticas y abdominales, nos informa sobre el tamaño de la masa renal, tridimensional, y permitirá el control evolutivo para valorar la respuesta al tratamiento inicial y previo a

TABLA IV. ESTADIOS DE EXTENSIÓN EN LOS NEFROBLASTOS

Estadio 1: Tumor limitado al riñón completamente extirpado

- No rotura durante la extirpación
- Si biopsia con PAFF
- Cápsula intacta o infiltrada pero no sobrepasada

Estadio 2: Tumor que se extiende fuera del riñón, pero probable extirpación completa

- Extensión que sobrepasa la cápsula perirrenal
- Invasión de los vasos fuera del riñón o trombosis tumoral
- Invasión de los ganglios hiliares y/o periaórticos
- Invasión del uréter

Estadio 3: Extirpación incompleta sin metástasis a distancia

- Tumor biopsiado excepto PAFF
- Ruptura tumoral antes o durante el acto quirúrgico
- Metástasis peritoneales
- Afectación de ganglios por encima o por debajo del nivel de la arteria renal
- Resección incompleta

Estadio 4: Metástasis a distancia

Estadio 5: Tumores bilaterales

la cirugía. La urografía intravenosa hoy día se ha sustituida por la tomografía abdominal que puede reemplazar otras exploraciones. Hay que realizar radiología de tórax, para excluir metástasis pulmonares y si hay dudas sobre afectación a nivel de tórax, cerebro o esqueleto está indicada una gammagrafía ósea con galio y tomografía de tórax o cerebral. Si tras este estudio persisten dudas sobre la etiología de la masa está permitida la realización de una PAFF, punción aspiración con aguja fina, sin que por ello cambie el estadio.

Según el grado de extensión local y a distancia el nefroblastoma se clasifica en 5 estadios (Tabla IV).

Los factores pronósticos van a venir determinados por el tamaño del tumor, extensión local y a distancia, edad al diagnóstico y, sobre todo, por la histología. La presencia de ganglios afectados se ha asociado a un mayor índice de recidivas. Ciertas alteraciones genéticas, como la pérdida de heterocigosidad en el cromosoma 16 establece un factor pronóstico negativo⁽¹⁵⁾.

El tratamiento de los niños con tumores renales se realiza actualmente según el Protocolo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), Nephroblastoma clinical trial and study SIOP 93-01, vigente desde 1995. Consiste en quimioterapia citorreductora, cirugía y quimioterapia postcirugía⁽¹⁶⁾.

Para iniciar la quimioterapia citorreductora antes de la cirugía se debe tener una sospecha firme de que nos encontramos ante un tumor renal de ésta etiología, algo que ocurre en el mayor porcentaje de los casos. Este tratamiento citorreductor consiste en actinomicina D (A) y vincristina (V) durante 4 semanas. O asociando la epiadriamicina (E) en pacientes con metástasis al diagnóstico. Con estos regímenes se consigue reducir el tamaño de la masa e inducir una maduración e incluso una necrosis en las células tumorales de modo que se facilita el acto quirúrgico, reduciendo considerablemente las roturas tumorales. Posteriormente, tiene lugar la cirugía que será determinante para ver la histología y el esta-

diaje del tumor⁽¹⁷⁾. El tratamiento quimioterápico posterior viene determinado por los hallazgos quirúrgicos que nos indicarán el grupo terapéutico a seguir e incluye diferentes asociaciones de actinomicina D, vincristina, epiadriamicina, ifosfamida (I), etopósido (VP16), carboplatino (CBP) y radioterapia (RT)⁽¹⁵⁾.

La supervivencia de los niños con tumor de Wilms alcanza hoy en día el 85%, siendo del 96% en el estadio I y del 70% en el estadio IV. En los casos de histología desfavorable es algo menor (55%), pero afortunadamente corresponden al 10% de todos los tumores renales. Las recidivas son infrecuentes y cuando ocurren se tratan con regímenes terapéuticos con fármacos no utilizados anteriormente y radioterapia si no se había administrado⁽¹⁸⁾. En ocasiones se han ensayado las megadosis de quimioterapia con trasplante de progenitores hematopoyéticos⁽¹⁹⁾.

El sarcoma de células claras y el carcinoma renal de células claras son tumores propios del adulto que muy excepcionalmente se ven en niños. Los tratamientos son controvertidos debiendo individualizarse en cada caso, pero en líneas generales si se trata de un estadio precoz se realizará sólo cirugía, mientras que si es un estadio más avanzado se utilizarán protocolos propios del tumor de Wilms.

CONCLUSIÓN

Tras la presentación de nuestra experiencia con los tumores malignos renales, queremos resaltar la importancia de formar parte activamente en los diferentes protocolos de tratamiento. Desde diciembre de 1987 todos los casos han sido registrados y participan de los estudios de la Sociedad

Internacional de Oncología Pediátrica, junto a la mayoría de los países europeos, aportando periódicamente datos sobre la evolución de los pacientes.

La incidencia del tumor de Wilms en nuestra Comunidad es la esperada respecto al total de tumores y según lo referido en la literatura. Destacamos dos casos de tumores renales malignos no nefroblastoma en una serie tan pequeña (2 / 14) correspondiendo al 14,2%. Así mismo, destacamos dos tumores de Wilms bilaterales en niñas afectas de síndrome Wagr.

Con los diferentes protocolos utilizados se han logrado muy buenos resultados con sólo dos *exitus* pero uno de ellos por causas ajenas a la enfermedad oncológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in U.S. children. *J Pediatr* 1975;**86**:254-258.
2. R.N.T.I. Registro Nacional de Tumores Infantiles. *Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia Universitat de Valencia*. Avda. Vicente Blasco Ibáñez 15. Artes Gráficas, S.A. La Olivereta 28 Valencia.
3. Sagaseta de IM, Molina J, Martínez P, Bento L, M Bermejo MA, Esparza J, Izeta A, Lezaun I. Tumor de Wilms. Revisión de nuestra casuística. Comunicación a la XIX reunión nacional de la Sociedad Española de Oncología Pediátrica. Valladolid 28-30 Mayo 1997. *An Esp Pediatr* 1997; (Supl 94) 52.
4. Molina J, Fernández B, Sagaseta de Ilurdoz M. *Trombosis intracava en tumor de Wilms: planteamiento quirúrgico* Casos clínicos en *Oncohematología Pediátrica* I. 1996; 30-32.
5. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, et al. Epidemiological Features of Wilms Tumor: Results of the National Wilms Tumor Study. *JNCI* 1982; **68**:429-436.
6. Pendergrass TW. Congenital anomalies in children with Wilms tumor. *Cancer* 1976;**37**:403-409.
7. Schmickel RD. Contiguous gene Syndromes: A component of recognizable syndromes. *J Pediatr* 1986;**109**:231-241.
8. Baruchel S, Pelletier J, Narod SA. Evidence for a familial Wilms Tumor Gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet* 1996;**13**:461-463.
9. Knudson AG, Strong LC. Mutation and Cancer: A model for Wilms' Tumor of the Kidney. *J Nat Cancer Inst* 1972;**48**:313-324.
10. Breslow N, Sharples K, Beckwith JB et al. Prognosis factors in non metastatic favorable histology Wilms Tumor. *Cancer* 1991;**68**:2345-2353.
11. Beckwith JB, Palmer N. Histopathology and prognosis of Wilm's tumor. Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978;**41**: 1937-1948.
12. Breslow EN, Churchill G, Nesmith B et al. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer* 1986;**58**:2501-2511.
13. Tolchin D, Koenigsberg M, Santorineou M. Early detection of Wilms' tumor in a child with hemihypertrophy and ovarian cysts. *Pediatrics* 1982;**70**:135-136.
14. Kirks DR, Merten DF, Grossman H et al. Diagnostic imaging of pediatric abdominal masses: an overview. *Radiol Clin North Am* 1981;**19**:527-545.
15. García-Miguel P. Tumores renales malignos. En: Madero L, Muñoz A (eds). *Hematología y Oncología Pediátrica* Ediciones Ergon 1997, Cap 29; p. 521-535.
16. Nephroblastoma Clinical Trial and Study, SIOP 93-01. Kraker et cols. *Med Pediatr Oncol* 2000;**35**: 3, 190.
17. García Miguel P, Sastre A, Jaureguizar E, Castel V, Molina J, Ramos N, Calvo C, Muñoz A. Nefrectomía parcial en el Tumor de Wilms. Comunicación a la XIX reunión nacional de Oncología Pediátrica. Valladolid 28-30 de Mayo 1997. *An Esp Pediatr* 1997; (Supl 94):52-53.
18. Pinkerton CR, Groot-Loonen JJ, Morris-Jones PH. Reponse rates in relapsed Wilms Tumor. A need for new effective agents. *Cancer* 1991; **67**:567-571.
19. Garaventa A, Hartmann O, Bernard JL. Autologous bone marrow transplantation for pediatric Wilms Tumor: the experience of the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Med Pediatr Oncol* 1994;**22**: 11-13.