

# **Aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos de pacientes com tumor de Wilms: um estudo retrospectivo**

**Aluna: Valentina Oliveira Provenzi**

**Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen**

**Co-orientador: Profa. Dra. Adriana Vial Roehe**

**Co-orientador: Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa**

**Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em  
Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto  
Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.**

**2013**

---

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA**

**Valentina Oliveira Provenzi**

**ASPECTOS CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E PROGNÓSTICOS DE  
PACIENTES COM TUMOR DE WILMS:  
UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

**Porto Alegre  
2013**

**Valentina Oliveira Provenzi**

**ASPECTOS CLÍNICOS, TERAPÊUTICOS E PROGNÓSTICOS DE  
PACIENTES COM TUMOR DE WILMS:  
UM ESTUDO RETROSPECTIVO**

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre como requisito para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen; Co-orientadores: Profa. Dra. Adriana Vial Roehe, Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa

Porto Alegre  
2013

### Catlogação na Publicação

P969a Provenzi, Valentina Oliveira  
Aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos de pacientes com tumor de Wilms : um estudo retrospectivo / Valentina Oliveira Provenzi. – 2013.  
116 f. : il., quadros, tabelas ; 30 cm.

Dissertação (mestrado) -- Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Pós-Graduação em Patologia, 2013.

“Orientador: Prof. Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen ; co-orientadores: Profa. Dra. Adriana Vial Roehe, Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa.”

1. Pediatria. 2. Oncologia pediátrica. 3. Tumor de Wilms. 4. Neoplasias renais. I. Título.

CDD 616.9299461  
CDU 616.61-006.6

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo expressar, com grande carinho, meu agradecimento a todos aqueles que, com sua contribuição e empenho, tornaram possível a realização do presente trabalho:

Ao meu esposo Fernando Duarte Scheffel e à minha filha Laura Provenzi Scheffel por todo o seu amor, apoio, paciência, tolerância e confiança.

Aos meus pais Sadi Estevão Provenzi e Zara Rosa Oliveira Provenzi por sempre terem me incentivado e acreditado que eu era capaz.

Aos meus irmãos, Marcelo e Rodrigo pelo carinho, mesmo estando distantes.

À minha irmã Fabiana pela cumplicidade de toda uma vida.

Aos meus sogros, Luiz Fernando Scheffel e Vera Regina Duarte Scheffel e aos meus cunhados, Flávia Duarte Scheffel e Luciano Duarte Scheffel pelo apoio e amizade.

Aos meus orientadores, os professores Dr. Paulo Ricardo Gazzola Zen e Dra. Adriana Vial Roehe e ao Dr. Rafael Fabiano Machado Rosa pela orientação, pela amizade e por terem me incentivado a dar início a mais esse desafio.

À querida Rosana Cardoso Manique Rosa, uma das idealizadoras e participante deste projeto.

À minha querida amiga Alexandra Cauduro Ponso por todo o incentivo, ajuda e paciência nas horas difíceis.

Aos colegas Onco-hematologistas Pedro Paulo Albino dos Santos e Fabrícia Renno Sodero Faulhaber e à enfermeira Cíntia Beatriz Falk Beier a quem pude recorrer, a qualquer momento, para solucionar dúvidas dos pacientes.

Ao Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição e ao Serviço de Onco-hematologia do Hospital da Criança Conceição pelas valiosas informações anatomopatológicas e clínicas dos pacientes envolvidos neste trabalho.

À Gerência de Ensino e Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição pelas dispensas concedidas para a realização das disciplinas.

Às equipes do Arquivo Médico do Grupo Hospitalar Conceição, por proporcionarem-me os prontuários dos pacientes da amostra estudada.

À secretária da Pós-Graduação em Patologia, Maristela Pasin, pelo empenho e carinho no seu trabalho.

Ao Núcleo de Informações em Saúde (NIS) da Secretaria do Estado do Rio Grande do Sul pelo auxílio na obtenção dos dados de prognóstico dos pacientes.

Ao bibliotecário Vladimir L. Pinto, da Biblioteca da UFCSPA, por todo esforço e atenção no auxílio da obtenção dos artigos científicos necessários para a construção da dissertação.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa de mestrado concedida.

Um agradecimento muito especial aos pacientes envolvidos no estudo, pois, sem eles, nada disso seria concretizado.

**“Grandes batalhas só são dadas a grandes guerreiros”.**

Mohandas Karamchand Gandhi (Mahatma Gandhi)



## RESUMO

**Introdução:** o Tumor de Wilms (TW) é a neoplasia renal maligna mais comum da infância. Estudos epidemiológicos são importantes para caracterizar a apresentação da doença em uma população específica e identificar sinais e sintomas que auxiliariam na suspeita diagnóstica e no manejo clínico.

**Objetivos:** verificar o perfil epidemiológico e o prognóstico de uma amostra de pacientes com TW diagnosticados em um hospital de referência do Sul do Brasil.

**Material e Métodos:** a amostra foi composta de pacientes com TW diagnosticados consecutivamente pelo Serviço de Onco-hematologia do HCC, entre 1989 e 2009. Foram coletados dados clínicos, radiológicos, anatomopatológicos e de prognóstico dos pacientes.

**Resultados:** a amostra final foi composta de 45 pacientes. A relação entre os sexos masculino e feminino foi de 1,25:1. A média de idade foi de 43,9 meses e todos eram eurodescendentes. Massa abdominal palpável foi o principal motivo do encaminhamento (70,7%). Os sinais e sintomas mais frequentes foram: massa abdominal em 42 (93,3%) e hipertensão arterial em 34 (79,1%). Malformações associadas foram observadas em 9 pacientes (20%), destacando-se a criptorquidia (4,4%). Havia um caso em associação com anemia de Fanconi (2,2%). Três casos eram bilaterais (6,7%). A maioria dos pacientes apresentava estádios III e IV (62,2%). Pacientes com malformações apresentavam idade mais precoce ao diagnóstico e mais doença bilateral. O volume tumoral pós-quimioterapia pré-operatória (VTPOS) foi associado com o tempo de vida.

**Conclusões:** Embora as crianças com TW estejam apresentando uma melhora considerável no prognóstico nas últimas décadas, ainda apresentam um risco considerável de recidivas e de comorbidades. Isto talvez se relacione com o seu diagnóstico tardio. Nossos resultados indicam também que o valor absoluto do VTPOS poderia ser considerado um fator preditivo de pior prognóstico. Assim, a avaliação das características clínicas e da evolução de indivíduos portadores de TW é constantemente necessária.

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

*ACCIS: Automated Childhood Cancer Information System*

ACT: actinomicina-D

AD: anaplasia difusa

AF: anaplasia focal

*AIEOP: Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology.*

AIQ: alterações induzidas pela quimioterapia

AV1: regime quimioterápico com actinomicina-D e vincristina

AV2: regime quimioterápico com actinomicina-D e vincristina

AVD: regime quimioterápico com actinomicina-D, vincristina e doxorrubicina

CARBO: carboplatina

*CCSS: Childhood Cancer Survival Study*

cGy: *centigray* (unidade de dose de radiação absorvida)

CICLO: ciclofosfamida

*COG: Children's Oncology Group*

DD-4A: regime quimioterápico pulso-intensivo de actinomicina-D, vincristina e doxorrubicina por 24 semanas

DOX: doxorrubicina

E I: estágio 1 do tumor de Wilms

E II: estágio 2 do tumor de Wilms

E III: estágio 3 do tumor de Wilms

E IV: estágio 4 do tumor de Wilms

E V: estágio 5 do tumor de Wilms

EE-4A: regime quimioterápico pulso-intensivo de actinomicina-D e vincristina por 18 semanas

EUA: Estados Unidos da América

FISH: hibridização *in situ* fluorescente

GHC: Grupo Hospitalar Conceição

*GPOH: German Pediatric Oncology Group*

HCC: Hospital da Criança Conceição

HF: histologia favorável

HR: *hazard ratio*

IC: intervalo de confiança

ICE: ifosfamida-carboplatina-etoposide

INCA: Instituto Nacional do Câncer

LMA: leucemia mieloide aguda

*LOH*: perda de heterozigosidade

M: regime quimioterápico com actinomicina-D, vincristina e doxorubicina alternando com ciclofosfamida e etoposide por 24 semanas

N0: sem metástase em linfonodos regionais

N1: com metástase em linfonodos regionais

ND: não descrito

*NWTS: National Wilms' Study Group*

RC: remissão completa

RM: ressonância magnética

RR: risco relativo

RX: radiografia

RXT: radioterapia

SBW: síndrome de Beckwith-Wiedmann

SDD: síndrome de Denys-Drash

*SFOP: French Société d'Oncologie Pédiatrique*

SG: sobrevida global

SLD: sobrevida livre de doença

SLE: sobrevida livre de eventos

*SEER: Surveillance Epidemiology and End Results*

*SIOP: Société Internationale D'oncologie Pédiatrique*

TC: tomografia computadorizada

TW: Tumor de Wilms

UFCSPA: Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

UH-1: regime quimioterápico com ciclofosfamida, carboplatina e etoposide alternando com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida por 30 semanas

UH-2: regime quimioterápico com vincristina, doxorrubicina e ciclofosfamida alternando com ciclofosfamida, carboplatina, etoposide e vincristina com irinotecan por 30 semanas

*UKCCSG: United Kingdom Children's Cancer Study Group*

*UKW: United Kingdom Children's Cancer Study Group*

VCR: vincristina

VP16: etoposide

VTPRE: volume tumoral pré-quimioterapia pré-operatória

VTPOS: volume tumoral pós-quimioterapia pré-operatória

WAGR: síndrome que reúne Tumor de Wilms, aniridia, malformação genitourinária e retardo mental.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>11</b>
<b>1.1 Definição e dados históricos.....</b>	<b>11</b>
<b>1.2 Dados epidemiológicos.....</b>	<b>14</b>
<b>1.3 Patogênese.....</b>	<b>20</b>
<b>1.4 Manifestações clínicas.....</b>	<b>31</b>
<b>1.5 Avaliação inicial do paciente com TW.....</b>	<b>32</b>
<b>1.6 Características histopatológicas.....</b>	<b>34</b>
1.6.1 Macroscopia.....	34
1.6.2 Microscopia.....	38
<b>1.7 Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>48</b>
<b>1.8 Estadiamento.....</b>	<b>50</b>
<b>1.9 Tratamento.....</b>	<b>52</b>
1.9.1 Tratamento cirúrgico.....	54
1.9.2 Tratamento quimioterápico.....	58
1.9.2.1 Protocolo da <i>SIOF</i> .....	58
1.9.2.2 <i>Protocolo do COG</i> .....	63
1.9.2.3 <i>Outros protocolos</i> .....	66
1.9.3 Tratamento de crianças menores de seis meses.....	67
<b>1.10 Fatores prognósticos.....</b>	<b>68</b>
<b>1.11 Efeitos tardios do tratamento.....</b>	<b>74</b>
<b>1.12 Recorrência.....</b>	<b>79</b>
<b>1.13 Seguimento dos pacientes.....</b>	<b>81</b>
<b>1.14 Referências.....</b>	<b>84</b>
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>97</b>
<b>3 ARTIGOS CIENTÍFICOS REDIGIDOS EM INGLÊS.....</b>	<b>98</b>
<b>3.1 “Wilms tumor in Latin America”.....</b>	<b>98</b>
<b>3.2 “Tumor size and prognosis of Wilms tumor”.....</b>	<b>112</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>116</b>
<b>5 ANEXOS.....</b>	<b>117</b>
<b>5.1 Protocolo de Pesquisa.....</b>	<b>118</b>
<b>5.2 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do GHC.....</b>	<b>121</b>
<b>5.3 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA.....</b>	<b>122</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## 1.1 Definição e dados históricos

O tumor de Wilms (TW) ou nefroblastoma é uma neoplasia maligna renal com origem embrionária, derivada do blastema metanéfrico. Suas células mimetizam a histologia do rim em desenvolvimento, apresentando tecidos com padrões diversos de diferenciação.

O TW é um epônimo em referência a Carl Max Wilhelm Wilms (1867-1918), cirurgião alemão, pioneiro na descrição histológica desta neoplasia em 1899. Ele meticulosamente descreveu os três componentes celulares do tumor (epitelial, estromal e blastemal) em 7 crianças que sofriam da doença (Wilms, 1899). Anteriormente, em 1897, George Walker já havia relatado uma análise detalhada de 145 casos, com sintomas, dados transoperatórios e sobrevida publicados (Walker, 1897). Contudo, deve-se à monografia de Max Wilms a descrição morfológica clássica. Outros cirurgiões pioneiros, que também desempenhavam papel de patologistas, como William Osler, Samuel Wilks e Walter Moxon, ajudaram a descrever esta neoplasia que hoje conhecemos como TW. Entre os primeiros cirurgiões europeus a tratar este tipo de neoplasia no século XIX, destacam-se Christian Albert Theodor Billroth (1829-1894) e Emil Theodor Kocher (1841–1917). Thomas Richard Jessop (1837-1903) em Leeds, na Inglaterra, no ano de 1877, realizou a primeira nefrectomia em um TW de uma criança de 2 anos, que veio a falecer por recidiva tumoral local 9 meses após a cirurgia (Willetts, 2003). Na década de 1940, William Ladd, considerado o pai da cirurgia pediátrica americana, padronizou as técnicas cirúrgicas e anestésicas, que reduziram a taxa de mortalidade pós-

operatória de cerca de 25% para quase zero. (Oak e cols., 2002; D'Angio, 2007; Bhatnagar, 2009). John Hunter, falecido em 1793, preparou e expôs um TW bilateral, espécime mais antigo que se tem conhecimento. Ele está em exibição em Londres, no *Hunterian Museum of the Royal College of Surgeons* (Beckwith, 1986). O passo seguinte foi dado por outros cirurgiões. Descobriu-se que a radioterapia (RXT) era eficaz contra o TW. Em 1916 ela foi preconizada por Alfred Friedlander, aumentando a taxa de sobrevida para cerca de 50%, fato reportado pelo grupo de estudo do *Boston Children's Hospital* (D'Angio, 2007). Outro pioneiro, Lawrence Wharton, já havia descrito o uso da RXT pré-operatória (Wharton, 1935). Em Paris, no ano de 1963, Schweisguth e Bamberger reportaram que 62% de 205 casos de TW operados entre 1960 e 1963, haviam sido submetidos à RXT pré-operatória. Eles relatam que a RXT foi de grande valia, pois transformou tumores irrissecáveis ou de grande risco cirúrgico em lesões manejáveis cirurgicamente (Schweisguth e cols., 1963). Na década de 50, Sidney Farber e colaboradores do *Boston Children's Hospital* também demonstraram a eficácia do quimioterápico actinomicina-D (ACT). Além disso, foi introduzido o uso da vincristina (VCR) em conjunto com a RXT e a cirurgia (Bhatnagar, 2009). A introdução da quimioterapia fez a sobrevida aumentar entre 70-80% (D'Angio, 2007). Em 1969, criou-se o *National Wilms' Study Group (NWTS)*, a partir de três grupos cooperativos (*Children's Cancer Study Group, Cancer and Leukemia Group* e o *Southwest Oncology Group*), para que se pudesse reunir um número significativo de casos de crianças com TW, a ponto de permitir estudos na área. O objetivo das pesquisas era aumentar a sobrevida dos pacientes. A partir de então, muitos outros centros de oncologia pediátrica dos Estados



Unidos da América (EUA) e do Canadá uniram-se ao *NTWS*. O grupo realizou cinco estudos clínicos, sendo os quatro primeiros ensaios clínicos randomizados. O quinto estudo (*NTWS-5*), completado em 2003, foi um ensaio clínico não-randomizado, delineado para a investigação de marcadores biológicos prognósticos. Em 2001, o *NWTS* uniu-se a outros grupos cooperativos de oncologia pediátrica, para criarem o *Children's Oncology Group* (*COG*) (Bhatnagar, 2009).

A *Société Internationale D'oncologie Pédiatrique* (*SIOP*), um grupo europeu, iniciou seus estudos em 1971, sempre com o objetivo de aumentar a sobrevida dos pacientes com TW, utilizando a terapia pré-operatória com vistas à redução do volume tumoral e do risco de ruptura do mesmo durante a cirurgia. A idéia era que, reduzindo o risco de ruptura, haveria, conseqüentemente, menor necessidade de RXT abdominal no tratamento subsequente à nefrectomia (Bhatnagar, 2009).

Assim, a sobrevida em dois anos que, no início do século XX, era de zero, atualmente, aproxima-se de 100% (D'Angio, 2007). Em seus estudos atuais, ambos os grupos de estudo procuram não apenas maximizar a cura, mas também minimizar os parafeitos e morbidade associados aos tratamentos quimio e radioterápico (Ko e cols., 2009).

## 1.2 Dados epidemiológicos

O TW é a neoplasia renal mais comum da infância, sendo que sua incidência é razoavelmente estável mundialmente. Ele constitui cerca de 95% dos tumores renais e 5,5 % dos tumores malignos da criança. É, ainda, considerado a segunda neoplasia abdominal mais comum da infância (Breslow e cols., 1993; Pastore e cols., 2006; Kaatsch, 2010). Na Europa, o estudo epidemiológico de Pastore e cols. (2006), com dados do *Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS)* coletados entre 1978 e 1997, revelou uma incidência de 8,8 casos por milhão de crianças abaixo de 15 anos. Nos EUA, no período entre 2000 a 2004, segundo dados provenientes do *Surveillance Epidemiology and End Results (SEER)*, a incidência do TW em crianças e adolescentes, juntamente com outros tumores não-epiteliais, foi de 9 casos por milhão. A cada ano, cerca de 550 casos de tumores são diagnosticados entre 0 e 14 anos nos EUA, dos quais, aproximadamente, 500 correspondem ao TW (<http://www.seer.cancer.gov>).

Existe variação entre diferentes grupos étnicos, o que indica muito mais uma predisposição genética do que ambiental. As taxas de incidência nas populações do Japão e do leste asiático são menores do que da Europa e dos EUA, estando em cerca de 3 casos por milhão (Axt e cols., 2011). Observa-se, ainda, maior risco em crianças afrodescendentes (Breslow e cols., 1983; Parkin e cols., 1988; Stiller e cols., 1996). Nos EUA, a taxa em crianças hispânicas e latinas é menor do que em outras crianças (RR= 0,78). Axt e cols. (2011) investigaram a incidência de TW em crianças afrodescendentes no Estado do Tennessee (EUA). Eles descobriram que, nestas crianças, o diagnóstico de TW é 79% mais frequente do que em crianças brancas, e que, proporcionalmente,

mais negros tendem a apresentar a neoplasia em estádios mais avançados. Na Inglaterra, a incidência é menor em asiáticos (RR= 0,51) do que em caucasianos, mas maior entre indianos ocidentais (RR= 2,55). Na África, a incidência está entre 4 e 8 por milhão, exceto no Harare e Zimbabue, onde é reportada taxa de 16,5 por milhão. Não se tem conhecimento do quanto esta diferença pode ser atribuída aos processos de vigilância epidemiológica e acesso ao atendimento médico (Chu e cols., 2010).

No Brasil, o primeiro estudo com análise descritiva dos dados epidemiológicos dos registros do câncer de base populacional (de Camargo e cols., 2010), que baseou-se em uma cobertura de cerca de 15% da população de crianças e adolescentes, obteve uma incidência de todos os tipos de câncer infantil em torno de 154,3 casos por milhão, sendo que a maior incidência estava na faixa etária entre 1 e 4 anos. Para o TW, a incidência ajustada por idade é de 9,5 casos por milhão até os 14 anos, com pico entre 1 e 4 anos de idade. A cidade de Porto Alegre apresenta a segunda maior taxa ajustada por idade, depois de Goiânia, sendo de 13,56 casos ao ano por milhão de crianças de 0 a 14 anos (correspondendo a 24 casos/ano). Ainda, segundo os dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA) (<http://www.inca.gov.br>), não se observa diferença significativa na incidência por sexo, sendo de 12,02 por milhão para o sexo masculino e 10,8 por milhão para o sexo feminino. Noventa por cento dos casos incidentes em Porto Alegre apresentam-se até os 9 anos de idade, com pico entre 1 e 4 anos. Em nosso meio, o TW representa 6% das neoplasias malignas da infância. Segundo de Camargo e cols. (2011), não há associação entre o nível socioeconômico de diferentes regiões brasileiras e a incidência de TW.

Os três primeiros grandes estudos epidemiológicos, dois americanos e um europeu, realizados por Breslow e cols., 1982 e 1988, e Pastore e cols., 1988, respectivamente, demonstraram que não existe predileção importante por sexo. Entretanto, em suas séries de caso, observaram que, no sexo feminino, a idade média ao diagnóstico é cerca de 6 a 7 meses superior. Os estudos brasileiros que reuniram maior número de casos (Franco e cols., 1991 e Grabois e cols., 2005) descreveram uma incidência um pouco maior no sexo feminino, assim como os estudos internacionais anteriormente citados. As Tabelas 1, 2 e 3 reúnem aspectos epidemiológicos dos estudos da América Latina, América do Norte, Europa, África e Ásia encontrados na base de dados do PubMed, LILACS e Scielo, disponíveis para consulta no Brasil.

O TW é raro abaixo de um ano de idade e ocorre com igual frequência em ambos os rins, ou seja, não possui predileção por lado. A maioria são lesões solitárias, mas aproximadamente 12% dos pacientes desenvolvem tumores multifocais no mesmo rim. Nos casos unilaterais, a média de idade ao diagnóstico é de cerca de 43 meses para meninas e 37 meses para meninos (Breslow e cols., 1988; Franco e cols., 1991). Cerca de 7% apresentam comprometimento bilateral sincrônico ou metacrônico (Pastore e cols., 2006). Os casos de bilateralidade costumam ser diagnosticados mais precocemente (31 meses para meninos e 24 meses para meninas), assim como em pacientes que apresentam anomalias congênitas (Breslow e cols., 1988; Pastore e cols., 1988).

Tabela 1. Estudos da América Latina que avaliaram o perfil epidemiológico de pacientes com TW.

VARIÁVEIS	ESTUDOS	Latorre et al. (1976)	Abreu et al. (1984)	Tanaka et al. (1987)	Bittencourt et al. (1987)	Franco et al. (GCBTTW) (1991)	Hernandez-Cruz et al. (1996)	Teixeira et al. (2001)	Baez et al. (2002)	Grabois et al. (2005)	Takamatu et al. (2007)
<b>LOCAL</b>		Chile	Brasil	Brasil	Brasil	Brasil	México	Brasil	Nicarágua	Brasil	Brasil
<b>AMOSTRA (N)</b>		23	16	32	55	176	55	39	37	132	56
<b>DEMOGRÁFICAS</b>											
Sexo (Masculino : Feminino)		ND	1,28 : 1	1,13 : 1	1,1 : 1	0,83 : 1	0,6 : 1	0,85 : 1	1,6 : 1	0,71 : 1	0,80 : 1
Idade média ao diagnóstico (meses)		ND	ND	46,8	ND	ND	ND	58,2	39,2	ND	48
Etnia											
Eurodescendentes		ND	ND	30	12	ND	ND	31	ND	ND	ND
<b>MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO</b>											
Massa abdominal		?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Investigação de tumor renal		-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Achado incidental		5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Dor abdominal		?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>CLÍNICAS</b>											
<b>Peso ao nascimento</b>											
Média (em gramas)		ND	ND	ND	ND	ND	2875	ND	ND	ND	ND
1000 - 1999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	3	ND	ND	ND	ND
2000 - 2999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	12	ND	ND	ND	ND
3000 - 3999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	28	ND	ND	ND	ND
4000 - 5000 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	12	ND	ND	ND	ND
<b>Sinais / sintomas ao diagnóstico</b>											
Massa abdominal		23	ND	ND	ND	119	40	34	32	ND	43
Hipertensão arterial sistêmica		1	ND	ND	ND	10	-	-	5	ND	1
Dor abdominal		?	ND	ND	ND	79	18	16	-	ND	4
Febre		-	ND	ND	ND	60	-	6	-	ND	2
Hematúria		?	ND	ND	ND	38	10	8	12	ND	5
Perda de peso		-	ND	ND	ND	56	-	12	-	ND	-
Alteração da coagulação		-	ND	ND	ND	-	?	-	-	ND	-
Vômitos		-	ND	ND	ND	19	?	-	-	ND	-
Tosse		-	ND	ND	ND	13	?	-	-	ND	-
Disúria		-	ND	ND	ND	10	?	-	-	ND	-
Dispnéia		-	ND	ND	ND	6	?	1	-	ND	-
<b>MALFORMAÇÕES</b>											
Total		ND	ND	1	-	23	2	3	ND	ND	ND
Criptorquidia / hipospádia		ND	ND	-	-	7	?	1	ND	ND	ND
Hemi-hipertrofia		ND	ND	-	-	4	?	1	ND	ND	ND
Aniridia		ND	ND	-	-	1	?	-	ND	ND	ND
Outras alterações do TGU		ND	ND	1	-	7	?	1	ND	ND	ND
Outras alterações		ND	ND	-	-	4	?	-	ND	ND	ND
<b>SÍNDROMES</b>											
Anemia de Fanconi		ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Beckwith-Wiedemann		ND	ND	-	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>LATERALIDADE</b>											
Unilateral		20	16	32	53	171	ND	37	36	132	51
Bilateral		3	-	-	2	5	ND	2	1	-	5
<b>DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS</b>											
Média do volume tumoral pré-tratamento (em cm <sup>3</sup> )		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>ESTADIAMENTO</b>											
I		4	0	3	22	52	ND	ND	ND	ND	5
II		4	6	7	4	51	ND	ND	ND	ND	10
III		5	5	10	18	53	ND	ND	ND	ND	26
IV		10	5	7	11	15	ND	ND	ND	ND	10
<b>BIÓPSIA</b>											
Confirmação do tumor de Wilms		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>ANATOMOPATOLÓGICO</b>											
<b>Macroscopia</b>											
Unicentricidade		ND	ND	ND	ND	95	ND	ND	ND	ND	ND
Multicentricidade		ND	ND	ND	ND	23	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Histologia</b>											
Favorável		ND	ND	11	44	ND	ND	35	30	116	48
Anaplasia focal		ND	ND	ND	7	ND	ND	4	6	6	ND
Anaplasia difusa		ND	ND	ND	2	ND	ND	-	ND	10	ND
Nefroblastomatose		ND	ND	ND	ND	13	ND	10	ND	ND	ND
Metástase em linfonodos regionais		ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	ND	9	9

N: tamanho amostral; TGU: trato geniturinário; ND: não descrito.

Tabela 2. Estudos desenvolvidos nos Estados Unidos da América, Europa e Ásia que avaliaram o perfil epidemiológico do TW.

VARIÁVEIS	ESTUDOS	Sinniah et al. (1981)	Breslow et al. (NWTS) (1982)	Breslow et al. (NWTS) (1988)	Pastore et al. (SIOP) (1988)	Cheah et al. (1992)	Yildiz et al. (2000)	Sangkhathat et al. (2008)	Faranoush et al. (2009)
<b>LOCAL</b>		Malásia	EUA	EUA	Europa	Malásia	Turquia	Tailândia	Iran
<b>AMOSTRA (N)</b>		14	1905	3442	1040	37	106	34	175
<b>DEMOGRÁFICAS</b>									
Sexo (Masculino : Feminino)		0,75 : 1	0,89 : 1	ND	0,89 : 1	1,3 : 1	1,35 : 1	1,27 : 1	1 : 1
Idade média ao diagnóstico (meses)		24	ND	ND	ND	ND	39	25,6	44
Etnia									
Eurodescendentes		-	1528	2598	ND	ND	ND	ND	ND
<b>MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO</b>									
Massa abdominal		ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND
Investigação de tumor renal		ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND
Achado incidental		ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND
Dor abdominal		ND	ND	ND	ND	ND	ND	-	ND
<b>CLÍNICAS</b>									
Peso ao nascimento									
Média (em gramas)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1000 - 1999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2000 - 2999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3000 - 3999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4000 - 5000 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sinais / sintomas ao diagnóstico									
Massa abdominal		ND	ND	ND	ND	ND	100	16	113
HAS		-	ND	ND	ND	ND	-	-	-
Dor abdominal		-	ND	ND	ND	ND	33	2	6
Febre		4	ND	ND	ND	ND	8	-	-
Hematúria		2	ND	ND	ND	ND	5	11	8
Perda de peso		4	ND	ND	ND	ND	13	-	2
Alteração da coagulação		-	ND	ND	ND	ND	-	-	-
Vômitos		3	ND	ND	ND	ND	4	-	5
Tosse		1	ND	ND	ND	ND	-	-	-
Disúria		-	ND	ND	ND	ND	-	-	-
Dispneia		-	ND	ND	ND	ND	-	-	3
<b>MALFORMAÇÕES</b>									
Total		1	287	243	217		3	3	4
Criptorquidia / hipospádia		-	31	79	18	ND	1	1	-
Hemi-hipertrofia		-	47	112	32	ND	-	-	1
Aniridia		-	16	26	11	ND	1	1	1
Outras alterações		1	193	26	156	ND	1	1	2
<b>SÍNDROMES</b>									
Anemia de Fanconi		-	-	ND	ND	ND	ND	ND	-
Beckwith-Wiedemann		-	4	ND	ND	ND	ND	ND	-
<b>DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS</b>									
Volume tumoral pré-tratamento		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>LATERALIDADE</b>									
Unilateral		14	1802	3201	997	36	102	32	169
Bilateral		-	103	241	43	1	4	2	6
<b>DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS</b>									
Média do volume tumoral pré-tratamento (em cm <sup>3</sup> )		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>ESTADIAMENTO</b>									
I		6	ND	ND	ND	ND	10	13	41
II		1	ND	ND	ND	ND	44	4	62
III		6	ND	ND	ND	ND	30	13	57
IV		1	ND	ND	ND	ND	9	2	9
<b>BIÓPSIA</b>									
Confirmação do Tumor de Wilms		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>ANATOMOPATOLÓGICO</b>									
<b>Macroscopia</b>									
Unicentricidade		ND	1669	2824	751	32	ND	ND	ND
Multicentricidade		ND	133	377	140	2	ND	ND	ND
<b>Histologia</b>									
Favorável		ND	ND	ND	ND	35	90	31	57
Anaplasia focal		ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND
Anaplasia difusa		ND	ND	ND	ND	1	ND	ND	ND
Nefroblastomatose		ND	175	533	ND	ND	ND	ND	ND
Metástase em linfonodos regionais		ND	ND	ND	ND	ND	ND	2	ND

N: tamanho amostral; TGU: trato geniturinário; ND: não descrito.

Tabela 3. Estudos desenvolvidos na África que avaliaram o perfil epidemiológico do TW.

VARIÁVEIS	ESTUDOS	Abdallah et al. (2001)	Landolsi et al. (2003)	Ekenze et al. (2006)	Madani et al. (2006)	Davidson et al. (2006)	Uba et al. (2007)	Rogers et al. (2007)	Abuidris et al. (2008)	Wilde et al. (2010)
<b>LOCAL</b>		Kenia	Tunísia	Nigéria	Marrocos	África do Sul	Nigéria	África do Sul	Sudão	Malawi
<b>AMOSTRA (N)</b>		71	35	42	86	188	32	63	37	40
<b>DEMOGRÁFICAS</b>										
Sexo (Masculino : Feminino)		1 : 1,1	ND	1,1 : 1	1 : 1	0,6 : 1	1,9 : 1	0,9 : 1	0,9 : 1	1 : 0,9
Idade média ao diagnóstico (meses)		48	45	49	36	39,2	48	44	49	50,4
Etnia										
Eurodescendentes		-	ND	ND	ND	ND	ND	7	ND	ND
<b>MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO</b>										
Massa abdominal		ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Investigação de tumor renal		ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Achado incidental		ND	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Dor abdominal		ND	14	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>CLÍNICAS</b>										
Peso ao nascimento										
Média (em gramas)		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
1000 - 1999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2000 - 2999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
3000 - 3999 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
4000 - 5000 gramas		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Sinais / sintomas ao diagnóstico										
Massa abdominal		71	-	42	84	145	32	47	ND	40
Hipertensão arterial sistêmica		-	14	-	-	32	4	1	ND	-
Dor abdominal		-	8	-	-	48	13	4	ND	6
Febre		-	5	14	-	-	18	2	ND	-
Hematúria		20	-	5	22	18	3	5	ND	6
Perda de peso		-	-	24	-	-	3	-	ND	5
Alteração da coagulação		-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Vômitos		-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Tosse		-	-	-	-	-	9	-	ND	-
Disúria		-	-	-	-	-	-	-	ND	-
Dispneia		-	-	-	-	-	-	-	ND	2
<b>MALFORMAÇÕES</b>										
Total		ND	1	ND	-	-	6	4	-	ND
Criptorquidia / hipospádia		ND	-	ND	-	-	5	3	-	ND
Hemi-hipertrofia		ND	1	ND	-	4	-	-	-	ND
Aniridia		ND	-	ND	-	3	1	1	-	ND
Outras alterações do TGU		ND	-	ND	-	5	-	-	-	ND
Outras alterações		ND	-	ND	-	-	-	-	-	ND
<b>SÍNDROMES</b>										
Anemia de Fanconi		ND	-	ND	ND	1	-	-	-	ND
Beckwith-Wiedemann		ND	-	ND	ND	-	-	-	-	ND
<b>LATERALIDADE</b>										
Unilateral		66	31	42	81	188	32	59	37	38
Bilateral		5	1	-	5	ND	-	4	-	2
<b>DADOS ULTRASSONOGRÁFICOS</b>										
Média do volume tumoral pré-tratamento (em cm <sup>3</sup> )		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>ESTADIAMENTO</b>										
I		1	11	-	38	47	1	11	ND	ND
II		9	17	7	ND	33	8	11	ND	ND
III		25	2	22	ND	60	11	21	ND	ND
IV		28	4	13	13	38	12	16	ND	ND
<b>BIÓPSIA</b>										
Confirmação do tumor de Wilms		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	20
<b>ANATOMOPATOLÓGICO</b>										
<b>Macroscopia</b>										
Unicentricidade		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Multicentricidade		ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>Histologia</b>										
Favorável		ND	32	ND	ND	164	25	59	33	ND
Anaplasia focal		ND	2	ND	ND	11	7	ND	4	ND
Anaplasia difusa		ND	-	ND	ND	13	-	ND	-	ND
Nefroblastomatose		ND	1	ND	ND	24	ND	ND	ND	ND
Metástase em linfonodos regionais		ND	3	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND

N: tamanho amostral; TGU: trato geniturinário; ND: não descrito.

### 1.3 Patogênese

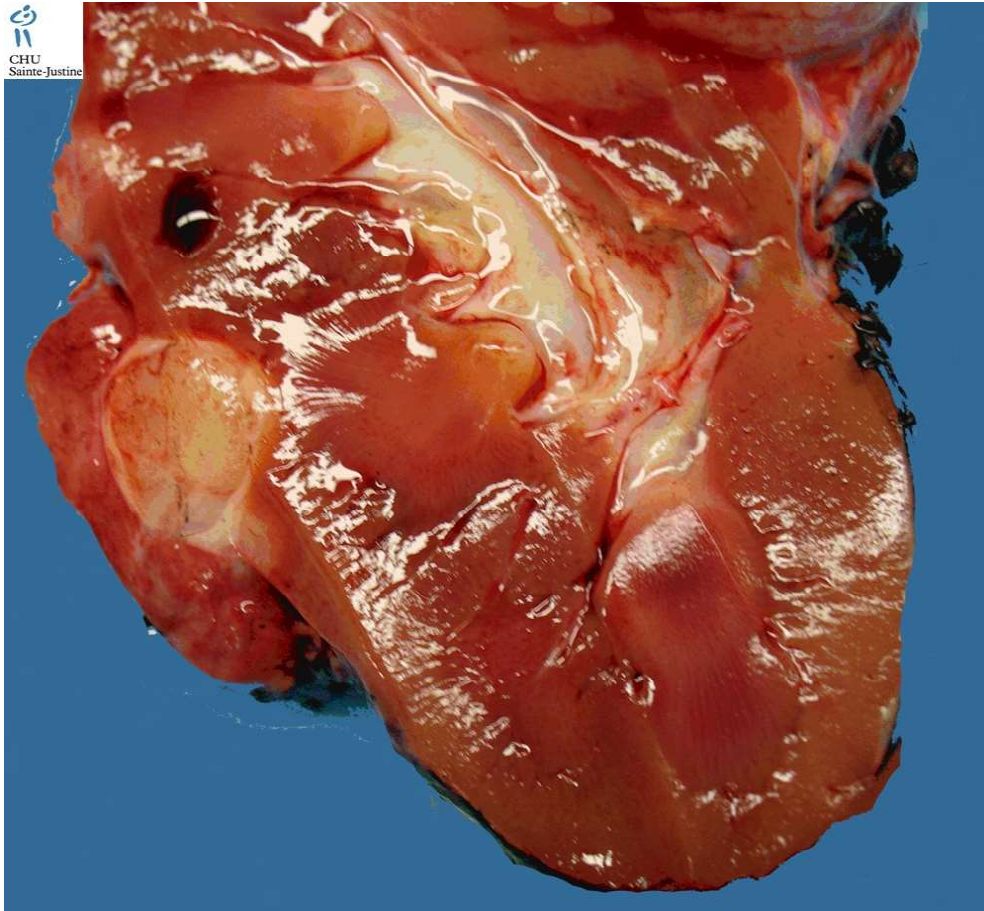
O TW parece ter origem a partir de um desenvolvimento alterado das células renais, resultando na proliferação do blastema metanéfrico sem diferenciação normal. Acredita-se que a neoplasia cresça a partir de restos nefrogênicos, ou seja, de focos de células embrionárias remanescentes, de forma difusa ou multifocal, que persistem além das 36 semanas de gestação (Beckwith e cols., 1990). Os restos nefrogênicos são observados em cerca de 1% dos rins de recém-nascidos avaliados em autópsia, sendo que estes regridem normalmente na infância (Beckwith e cols., 1998). Em contrapartida, eles estão presentes em até 40% dos rins com TW unilateral e em quase todos os rins com doença bilateral (Scott e cols., 2009). Há também uma maior incidência em pacientes com síndrome de Beckwith-Wiedmann (SBW), síndrome de Denys-Drash (SDD) e em casos de aniridia esporádica (Hennigar e cols., 2001).

Os restos nefrogênicos resultam da indução incompleta do blastema metanéfrico, a partir do broto ureteral, em tecido renal maduro. Um foco isolado é denominado resto nefrogênico (Figuras 1 e 3), ao passo que a apresentação múltipla ou difusa é referida como nefroblastomatose (Figura 2). Eles são classificados, histologicamente, com base na sua localização. Quando presentes na periferia do córtex renal, ao redor dos lóbulos renais maduros, são denominados perilobares (Figura 4) e, quando em qualquer lugar dentro do lobo, são denominados intralobares (Figura 5). Os intralobares são menos comuns, mas exibem maior associação com o TW. Existe 1 a 2% de risco de TW na presença de restos perilobares e 4 a 5% com os intralobares (Beckwith e cols., 1993). Cerca de 90% dos tumores multifocais ocorrem na presença de



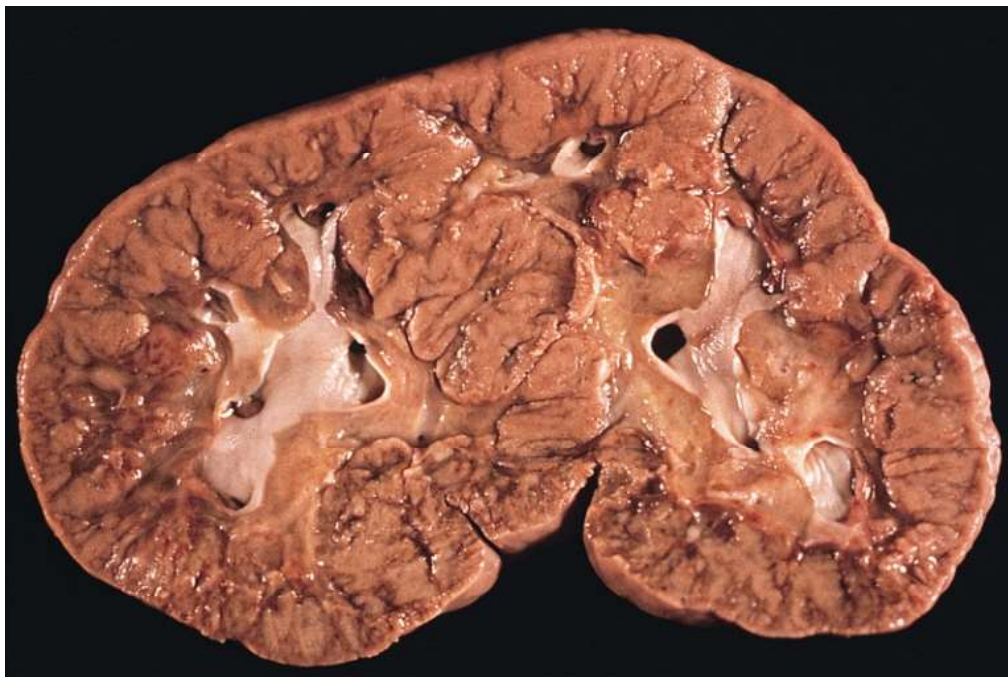
restos nefrogênicos de qualquer tipo (Breslow e cols., 2006). No Brasil apenas os estudos de Franco e cols. (1991) e Teixeira e cols. (2001) reportaram frequências de restos nefrogênicos em suas amostras. Para o primeiro trabalho foi de 7,4% e , para o segundo, de 55,5%.

Figura 1. Resto nefrogênico perilobar.



Fonte: <http://www.pathologyoutlines.com>

Figura 2. Nefroblastomose difusa.



Fonte: <http://www.drugline.org/medic/term/nephroblastomatosis/>

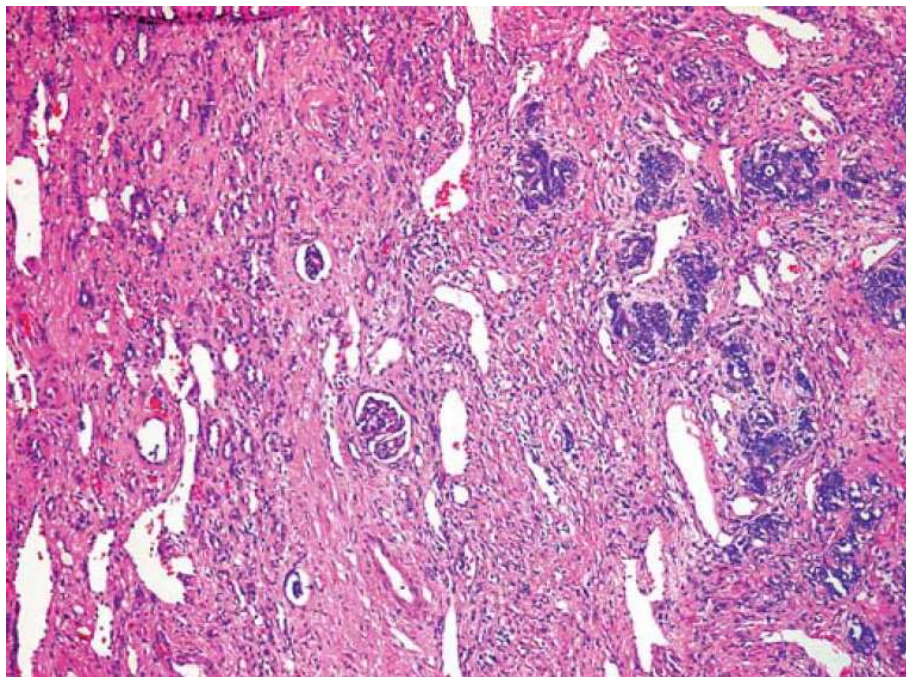
Figura 3. Resto nefrogênico perilobar.



Fonte: <http://www.pathologyoutlines.com>

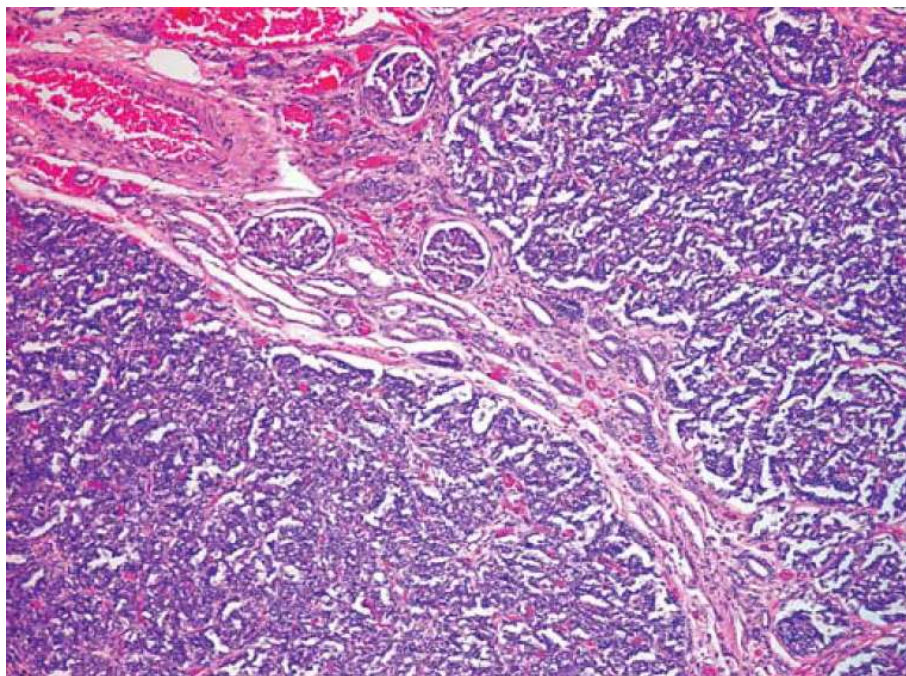


Figura 4. Nefroblastomatose intralobar.



Fonte: Rosai, 2004.

Figura 5. Nefroblastomatose perilobar.



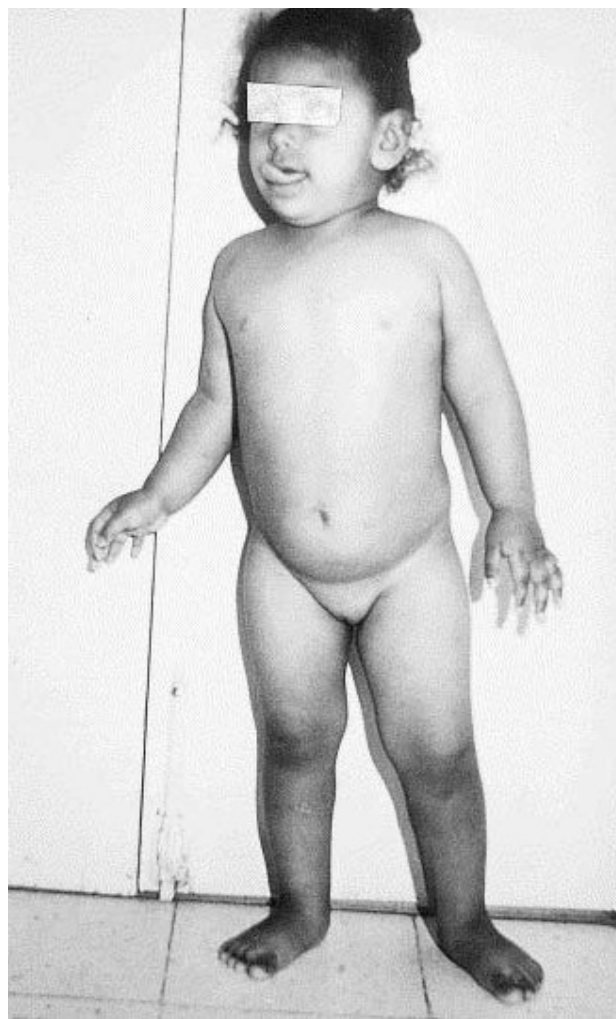
Fonte: Rosai, 2004.

Sabe-se que a tumorigênese do TW está relacionada a alterações em múltiplos genes relacionados ao crescimento, diferenciação e proliferação celular, sendo mais complexa do que apenas a perda de função de um único gene (Coppes e cols., 1994). Os genes supressores tumorais envolvidos na gênese do TW são o *WT1* e o *WT2*. O *WT1* está localizado na região 13 do braço curto do cromossomo 11 e parece ter papel importante na diferenciação e no desenvolvimento dos tecidos genitourinários (Kreidberg e cols., 1993). Alterações neste gene estão fortemente associadas aos casos síndromicos. No entanto estima-se que ocorram em cerca de 20% dos tumores esporádicos, sendo que um terço demonstram deleção no locus e apenas 10% mutações no gene *WT1*. Mutações no locus do gene *WT2* (região 15.5 do braço curto do cromossomo 11), que representa uma região reguladora do crescimento, foram identificadas em 40% dos casos esporádicos e em síndromes caracterizadas tanto por retardo do crescimento, quanto supercrescimento, como a SBW (Chu e cols., 2010).

Cerca de 10% dos casos de TW se desenvolvem em associação com uma síndrome dismórfica bem caracterizada (Green e cols., 1993; Coppes e cols., 1994). Entre as síndromes e alterações isoladas que mais conferem risco estão a síndrome de WAGR (Tumor de Wilms, aniridia, malformação genitourinária e retardo mental), a SBW, a SDD, a hemi-hipertrofia isolada (Figura 6) e o TW familiar. A síndrome de WAGR exibe risco de 30% de surgimento da neoplasia. Nesta síndrome ocorre deleção, nas células somáticas, da região 13 do braço curto do cromossomo 11, envolvendo o gene *WT1*, que possui papel fundamental no desenvolvimento renal e gonadal. A SDD (tríade de doença renal progressiva com esclerose mesangial, pseudo-

hermafroditismo masculino e tumor de Wilms) é outra condição que exibe risco de 90% de apresentar o TW. Seus pacientes apresentam mutações pontuais de inativação de uma das cópias do gene *WT1* nas células germinais, exibindo perda do alelo normal nas células tumorais (Pelletier e cols., 1991). Na SBW os pacientes têm risco entre 5 e 10% de apresentarem TW, causado por mutações no gene *WT1* (Lapunzina e cols., 2005). As características clínicas maiores desta síndrome são: macrossomia, macroglossia, onfalocele, olhos e orelhas proeminentes, rins volumosos, hiperplasia pancreática e hemi-hipertrofia.

Figura 6. Hemi-hipertrofia corporal à esquerda.



Fonte: Landolsi e cols., 2003.

Scott e cols. (2006a), em estudo de revisão, cujo objetivo foi documentar as síndromes, as anomalias congênitas e as alterações cromossômicas constitucionais que são reportadas em associação com o TW, classificou em alto, moderado e baixo risco as condições que apresentam evidência conclusiva de risco aumentado para o desenvolvimento do TW (Tabela 4).

**Tabela 4.** Condições com risco aumentado de TW.

---

<b>Risco alto (&gt; 20%)</b>
Deleções do gene <i>WT1</i> (incluindo a síndrome WAGR)
Mutações missense do gene <i>WT1</i> (incluindo a síndrome Denys-Drash)
Tumor de Wilms familiar
Síndrome de Perlman
Aneuploidia variada em mosaico
Anemia de Fanconi D1/mutações bialélicas no gene <i>BRCA2</i>
<b>Risco moderado (5 – 20%)</b>
Síndrome de Frasier (mutação splice de <i>WT1</i> no intron 9)
Síndrome de Beckwith-Wiedmann
Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel
<b>Risco baixo (&lt; 5%)</b>
Hemi-hipertrofia isolada*
Síndrome de Bloom
Síndrome de Li-Fraumeni/Síndrome tipo Li-Fraumeni
Síndrome do hiperparatireoidismo hereditário – tumor maxilar
Nanismo Mulibrey
Trissomia do cromossomo 18
Trissomia do cromossomo 13
Deleções 2q37

---

WAGR: TW, aniridia, anormalidades genitourinárias e retardo mental.

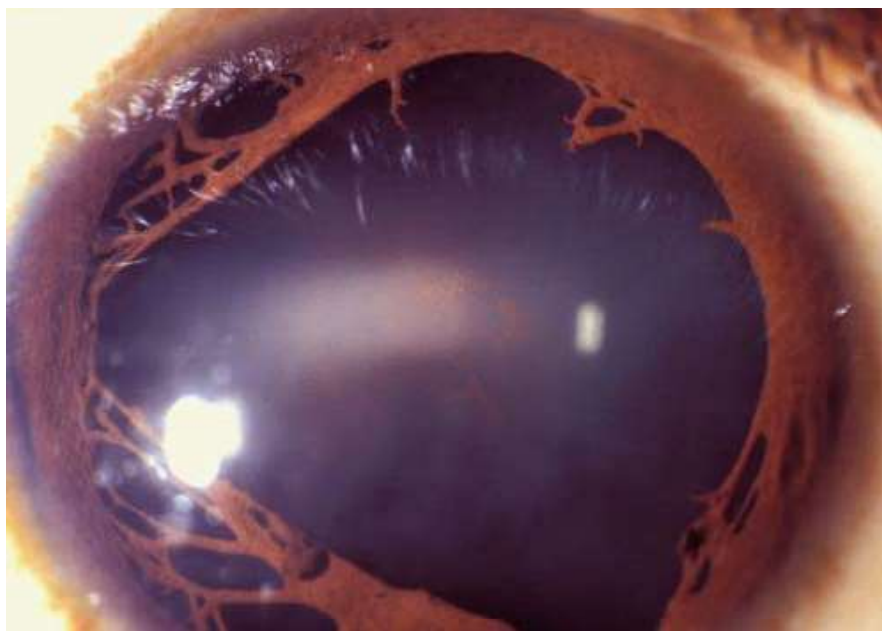
\* Pacientes com hemi-hipertrofia causada por dissomia uniparental do 11p15 ou hipermetilação isolada de H19 exibem risco moderado para tumor de Wilms.

Fonte: Scott e cols., 2006a.

No grupo de alto risco, incluíram-se alterações com deleção do *WT1* (incluindo a síndrome de WAGR), alterações com mutações do *WT1* (incluindo a SDD), TW familiar, síndrome de Perlman, aneuploidia variada em mosaico e mutações bialélicas do *BRCA2* (anemia de Fanconi D1). Pacientes com outras

síndromes (síndromes de Sotos, Simpson-Golabi-Behmel, Frasier, Klippel-Trenaunay, Bloom e Li-Fraumeni, trissomia dos cromossomos 13 e 18, e neurofibromatose), assim como anomalias isoladas (aniridia e alterações geniturinárias como criptorquidia, hipospádia, disgenesia gonadal, dismorfismos uterinos, ectopia renal, rim em ferradura e duplicação do sistema coletor renal) também apresentam risco, porém menor (Figura 7). O Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW) observou a ocorrência de anomalias congênitas de forma semelhante aos grupos cooperativos *NWTS* e *SIOP* (9,1%) (Franco e cols., 1991), como pode ser observado na Tabela 1.

Figura 7. Aniridia.



Fonte: <http://www.tumblr.com/tagged/aniridia>

O TW familiar é responsável por apenas 1 a 2% dos casos. Estes pacientes usualmente apresentam a neoplasia em idade mais precoce que o habitual e uma frequência aumentada de envolvimento bilateral. A herança parece ser autossômica dominante com penetrância variável. Nestas famílias



não ocorre associação com mutações no gene *WT1*. Foi demonstrada ligação com os genes *FWT1* (no loco 17q12-q21) e *FTW2* (no loco 19q13.3-q13.4) (Ruteshouser e cols., 2004).

O gene *WTX*, localizado no cromossomo X, desempenha função na via de sinalização Wnt/beta-catenin. Recentemente foi caracterizado como supressor tumoral e é conhecido como um dos genes do TW (Ko e cols., 2009). Segundo estudo de Ruterhouser e cols. (2008), mutações nos genes *WT1* e *WTX* ocorrem com frequência similar, sendo que elas parcialmente se sobrepõem, e que mutações em *WT1*, *WTX*, e *CTNNB1*/beta-catenina fazem parte da base genética de cerca de um terço dos casos de TW.

Mutação no gene supressor tumoral *p53* é frequentemente encontrada nos pacientes com TW, e está associada tanto com histologia favorável, quanto desfavorável. Nos tumores desfavoráveis, a mutação é detectada em aproximadamente 75% dos casos (Malkin e cols., 1994; Bardeesy e cols., 1994).

A perda de heterozigosidade (*LOH*) para marcadores na porção distal do braço longo do cromossomo 16 é encontrada em aproximadamente 20% dos TW e perda do braço curto do cromossomo 1 em cerca de 10% dos casos (Grundy e cols., 1994). Ambos os loci são implicados em outros tipos de câncer. Além disso, associam-se a prognóstico adverso em alguns pacientes com histologia favorável, aumentando seu risco de recidiva e morte (Grundy e cols., 2005). Essa descoberta está sendo usada como fator prognóstico independente em conjunto com o estadiamento, para nortear a intensificação no tratamento das crianças portadoras dessa alteração genética no protocolo atual do COG.



Segundo o *Wilms Tumor Surveillance Working Group* do Reino Unido, deve-se fazer rastreamento quando uma determinada condição clínica apresenta incidência de TW maior que 5% (Quadro 1).

**Quadro 1.** Anormalidades moleculares e fenotípicas com risco maior que 5% de desenvolver TW.

GENE	FENÓTIPO	TESTE	PACIENTES ALVO PARA VIGILÂNCIA CLÍNICA
<i>WT1</i>	WAGR Aniridia Denys-Drash Frasier TW isolado TW familiar Nefropatia isolada	Cariotipagem FISH 11p13 Triagem para mutações	Todos
<i>FWT1/FWT2/</i> Outros genes	TW familiar	Nenhum	Todos os potenciais carreadores
<i>BRCA2</i> (bialelico)	Anemia de Fanconi Alguns grupos de câncer da infância	Triagem para mutações	Todos
<i>BUB1B</i>	Aneuploidia variada em mosaico	Triagem para mutações (em pesquisa)	Todos
Alterações em 11p15	Beckwith-Wiedemann Alguns casos de hemi-hipertrofia	Cariotipagem Metilação <i>KvDMR1</i> , dissomia 11p15 uniparental <i>CDKN1C</i> (pesquisa)	Não para <i>KvDMR1</i> Não para <i>CDKN1C</i> Sim para todos os demais
<i>GPC3</i>	Simpson-Golabi-Behmel Alguns casos de Síndrome de Perlman	Screening para mutações	Todos
Desconhecido	Síndrome de Perlman	Nenhum	Todos

Fonte: <http://www.bshg.org.uk>.

Assim, o paciente deve ser submetido à ecografia abdominal no momento do diagnóstico do sinal ou síndrome associada ao risco de desenvolvimento do TW até os 5 anos de idade, com frequência de 3 a 4 meses. Aqueles que apresentam SBW, TW familiar e síndrome de Simpson-Golabi-Behmel devem continuar o rastreamento até os 7 anos (Scott e cols., 2006b). Deve-se ressaltar que não há estudo que comprove maior sobrevivência desses pacientes com o rastreamento, mas a detecção precoce pode dar a

oportunidade para a realização de uma nefrectomia parcial com preservação da função renal, pois estas crianças apresentam maior risco de desenvolver doença bilateral.

Eventos epigenéticos também estão envolvidos na patogênese do TW, envolvendo o fator de crescimento de insulina do tipo 2 (*IGF2*) e *H19* no loco do gene *WT2*. A perda do *imprinting* resulta em expressão bialélica do gene *IGF2* e hipermetilação e silenciamento do *H19*. A expressão bialélica do *IGF2* foi demonstrada em 26 a 77%, e a hipermetilação, em 26 a 75% dos tumores sem *LOH* (Chu e cols., 2010).

Pouco ou quase nada se conhece a respeito de fatores de risco ambientais e perinatais. Chu e cols. (2010), em uma metanálise com limitações metodológicas, observaram um aumento no risco de desenvolver TW em casos em que houve exposição materna a pesticidas no período pré-natal, ter sido recém-nascido grande para a idade gestacional, em crianças prematuras e não ter sido o primeiro filho. Pesquisaram também a relação com hipertensão materna na gestação, mas não se encontrou um resultado estatisticamente significativo. Os autores ressaltam a dificuldade de se delinear estudos com a finalidade de encontrar fatores de risco ambientais para o TW, em virtude da neoplasia ser incomum e, assim, não se conseguir reunir uma amostra suficiente para que sejam obtidos resultados estatisticamente relevantes.

No Brasil e no restante da América Latina, são muito poucos os estudos que pesquisaram possíveis fatores ambientais associados ao TW. Em dois pequenos estudos de caso-controle, conduzidos em diferentes cidades do Brasil, encontrou-se associação positiva entre exposição paterna a pesticidas anteriormente ao nascimento e exposição materna à dipirona durante a

gestação (Sharpe e cols., 1995 e 1996). No México, o peso ao nascimento foi avaliado apenas por Hernández-Cruz e cols. (1996), que observaram, em uma amostra de 55 casos de crianças que desenvolveram o TW, uma maior frequência de peso ao nascimento entre 3000 e 3999 gramas (51%). Alto peso (> 4000 gramas) foi verificado em 12 casos (21,8%) (Tabela 1).

#### **1.4 Manifestações clínicas**

A forma de apresentação clássica do TW é de massa abdominal assintomática, descoberta pelos pais ou em consulta de rotina em cerca de 90% dos casos (Ko e cols., 2009). Durante o exame físico, é importante notar a localização, o tamanho e a movimentação da lesão conforme os movimentos respiratórios. Isso auxilia no diagnóstico diferencial com a esplenomegalia e o neuroblastoma. O neuroblastoma frequentemente cruza a linha média, em virtude do envolvimento nodal. A presença de varicocele persistente na posição supina é altamente sugestiva de obstrução venosa secundária a trombo tumoral na veia renal ou na veia cava inferior. Cerca de um terço dos pacientes apresentam dor abdominal, hipertensão arterial sistêmica, anorexia, hematúria, vômitos, febre ou uma combinação dos mesmos (Green e cols., 1996; Kalapurakal, 2004). A hipertensão arterial sistêmica ocorre em cerca de 25% dos casos (Kalapurakal, 2004) e é relatada como resultante da secreção de renina pelo tumor ou secundária à compressão extrínseca do tumor sobre a artéria renal, com desencadeamento do sistema renina-angiotensina (Maas e cols., 2007). Ocasionalmente pode ocorrer dor abdominal, febre e anemia provocadas pela necrose com hemorragia intratumoral ou subcapsular (Davidoff e cols, 1998). Algumas vezes o primeiro sintoma pode estar

relacionado à ruptura tumoral traumática retro ou intraperitoneal. É importante salientar que se deve sempre pesquisar sinais de anormalidades genéticas ou síndromes associadas ao TW, incluindo aniridia, hemi-hipertrofia e anormalidades genitourinárias, como criptorquidia e hipospádia (Green e cols., 1996).

Nas Tabelas 1, 2 e 3 reúnem-se os sinais e sintomas, além dos motivos de encaminhamento do TW em estudos mundiais.

### **1.5 Avaliação inicial do paciente com TW**

A ecografia abdominal é o exame de imagem de escolha para avaliação inicial de toda a massa abdominal. Ela é útil para estabelecer o órgão de origem da lesão e se esta é sólida ou cística. Nos pacientes suspeitos de terem neoplasia renal, a ecografia com dopplerfluxometria deve ser um exame complementar, a fim de investigar infiltração tumoral na veia renal e na veia cava inferior e, também, para estabelecer a patência do fluxo sanguíneo (Brisse e cols., 2008a). A tomografia computadorizada (TC) com contraste tem a função de melhor avaliar a natureza da lesão e sua extensão (Ko e cols., 2009). A TC também é capaz de detectar lesões tumorais menores, metástases hepáticas, linfonodos regionais suspeitos para metástase e restos nefrogênicos no rim contralateral, que não foram identificados através da ecografia. Ainda, é um método de imagem altamente sensível para a detecção de sangramento agudo em casos com e sem terapia neoadjuvante. Numa série de 57 casos classificados como tendo ruptura tumoral, estudada por Brisse e cols., (2008b), sinais clínicos de uma possível ruptura (dor abdominal, queda do valor da hemoglobina e história de trauma abdominal) foram observados em

68% dos casos. Quase todos (55 pacientes) exibiram comprovação radiológica da mesma, e, destes, 33% eram assintomáticos.

Há controvérsias sobre qual seria o melhor método de imagem para detecção de metástase pulmonar, embora tradicionalmente utilize-se da radiografia de tórax inicialmente e da TC de tórax para confirmação de imagens suspeitas, mas não conclusivas à radiografia (Green e cols., 1996; Brisse e cols., 2008a). Tem-se comprovado que a TC de tórax é mais sensível no estadiamento do TW (Owens e cols., 2002), porém há dúvidas de qual seria o real significado destas lesões detectadas apenas neste exame, já que os dados atuais em relação à sobrevida são baseados no estadiamento realizado através de radiografia torácica. Muito recentemente, em um estudo retrospectivo que reuniu 103 pacientes, a *SIOF* não encontrou benefício com a TC de tórax de rotina, no momento do diagnóstico, para pacientes com TW unilateral (Smets e cols., 2012). As tomografias possuem o inconveniente de, geralmente, necessitarem de anestesia geral. Em contrapartida, um estudo retrospectivo de 417 pacientes, realizado pelo *COG* (Grundy e cols., 2012), verificou que, em 186 pacientes, as lesões pulmonares foram detectadas somente pela TC. Naqueles casos em que se acrescentou doxorrubicina (DOX) ao regime quimioterápico, com ou sem RXT associada, houve melhora na sobrevida livre de doença (SLD) em 5 anos, comparado ao grupo que não recebeu a DOX. Isso sugere que um tratamento mais intensivo nos pacientes cuja metástase pulmonar é detectada somente na TC pode fazer diferença.

A ressonância magnética (RM) é o melhor exame para estudar invasão vascular, incluindo extensão intracardíaca, mas apresenta as desvantagens do alto custo e necessidade de anestesia geral (Brisse e cols., 2008a). Estudos

recentes indicam que a RM pode ser útil na distinção entre TW e nefroblastomatose (Kalapurakal, 2004).

Também fazem parte da investigação diagnóstica os exames laboratoriais como hemograma, funções renal e hepática, provas de coagulação, exame comum de urina e eletrólitos (Green e cols., 1996). As provas de coagulação são necessárias, pois, em cerca de 8% dos pacientes com TW, podem ocorrer distúrbios de coagulação ou doença de von Willebrand (Leung e cols., 2004). Indica-se ecocardiograma para aqueles pacientes que farão uso da DOX, um quimioterápico cardiotoxico (Puma e cols., 2008).

## **1.6 Características histopatológicas**

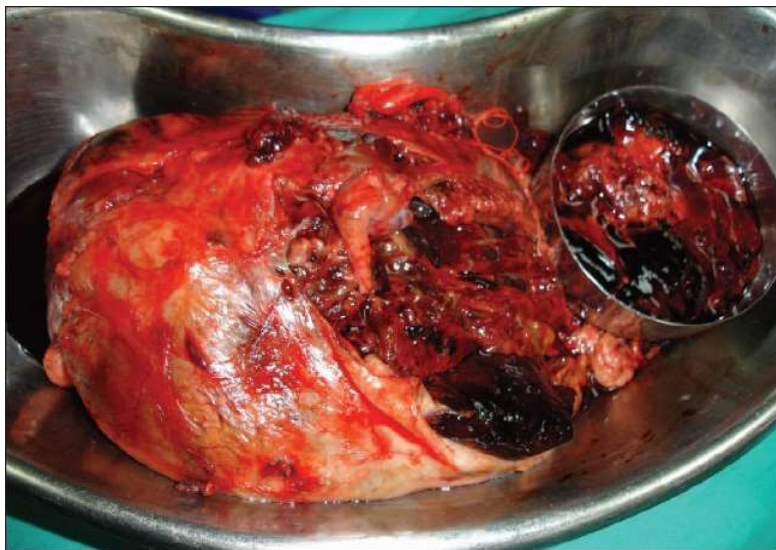
### **1.6.1 Macroscopia**

A maioria dos TWs é unicêntrica e solitária. Cerca de 12% são multicêntricos e 7% bilaterais (Breslow e cols., 1988). Usualmente são lesões ovaladas ou redondas, bem demarcadas no parênquima renal, adjacente a uma pseudocápsula fibrosa peritumoral. O tumor raramente infiltra a pelve renal. Esse detalhe ajuda a distinguir o TW de outros tumores renais, como o nefroma mesoblástico, o tumor rabdoide, o tumor de células claras e o linfoma, que se apresentam com bordas infiltrativas (Brisse e cols., 2008a). Geralmente, são lesões brancoacinzentadas e com consistência macia ou friável, mas podem apresentar hemorragia e necrose. Se o componente estromal for predominante, pode ter uma consistência elástica. Raramente o TW apresenta-se como uma lesão totalmente cística, constituída por delicados septos, em crianças muito jovens (menores de 2 anos). Tal forma é denominada

“nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado”. Tumores extrarrenais são muito infrequentes e, geralmente, originam-se no retroperitônio adjacente, mas não conectados ao rim (Andrews e cols., 1992).

O exame macroscópico do espécime de nefrectomia por TW exhibe particularidades que não são comuns a todos os tipos de tumor renal. O exame deve ser orientado segundo o protocolo de tratamento seguido por cada centro, seja o recomendado pelo *COG* ou pela *SIOF*. Segundo o protocolo americano (*COG*), no qual a nefrectomia é imediata após o diagnóstico (Figuras 8 e 9), o patologista deve atentar para realizar vários cortes randômicos, para fins de diagnóstico e estadiamento (Perlman, 2005). No protocolo da *SIOF*, que utiliza a quimioterapia neoadjuvante (Figuras 10 e 11), o papel do patologista é de conferir, através do exame histopatológico, não apenas o estadiamento, mas também o grau de risco da neoplasia, que estratificará os pacientes para suas diferentes modalidades terapêuticas (Vujanic e cols., 2002). Ambos os protocolos estabelecem que se realizem cortes representativos da periferia da lesão, incluindo cortes da cápsula renal e pseudocápsula tumoral, da transição do tumor com o parênquima normal e cortes que demonstrem muito bem o seio renal. Devem ser submetidos cortes que representem, ao mesmo tempo, a pseudocápsula tumoral intrarrenal, a extrarrenal e a própria cápsula renal. Isso ajudará a interpretar se a cápsula renal está íntegra ou não. A identificação do seio renal é extremamente importante. O seio renal é a região côncava na porção medial do rim, constituído por tecidos conjuntivo e adiposo, que contém a maioria do sistema pielocalicinal, e é por onde passam os nervos e os vasos renais (Figura 12). Sua identificação muitas vezes é difícil, pois exhibe porções intra e extrarrenal (Perlman, 2005).

Figura 8. TW com ruptura tumoral (pacientes tratado conforme protocolo *NWTS*).



Fonte: Bhatnagar, 2009.

Figura 9. Incisão coronal de um TW sem tratamento quimioterápico pré-operatório



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.



Figura 10. TW pós-tratamento quimioterápico pelo protocolo *SIOP*.



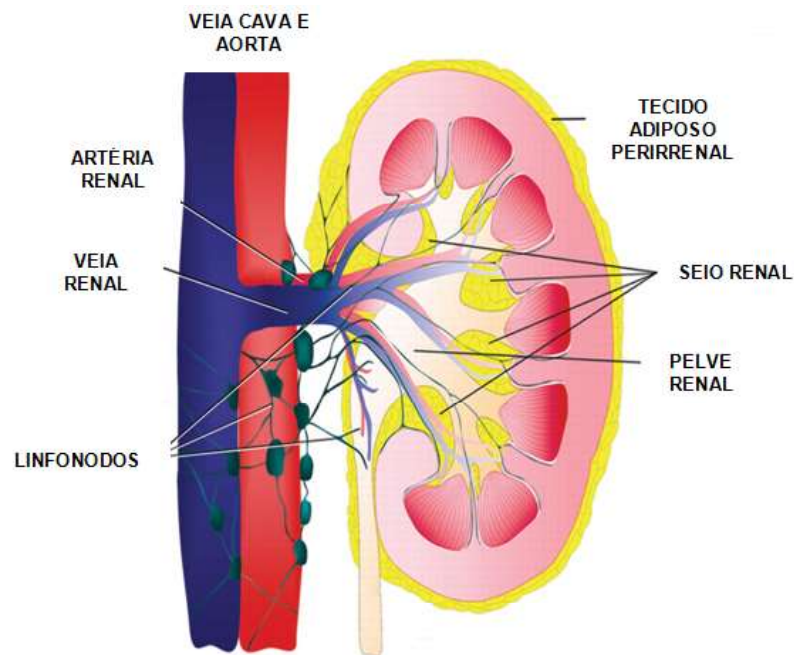
Fonte: Bhatnagar, 2009.

Figura 11. Incisão coronal de um TW com tratamento quimioterápico pré-operatório.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

Figura 12. Seio renal.

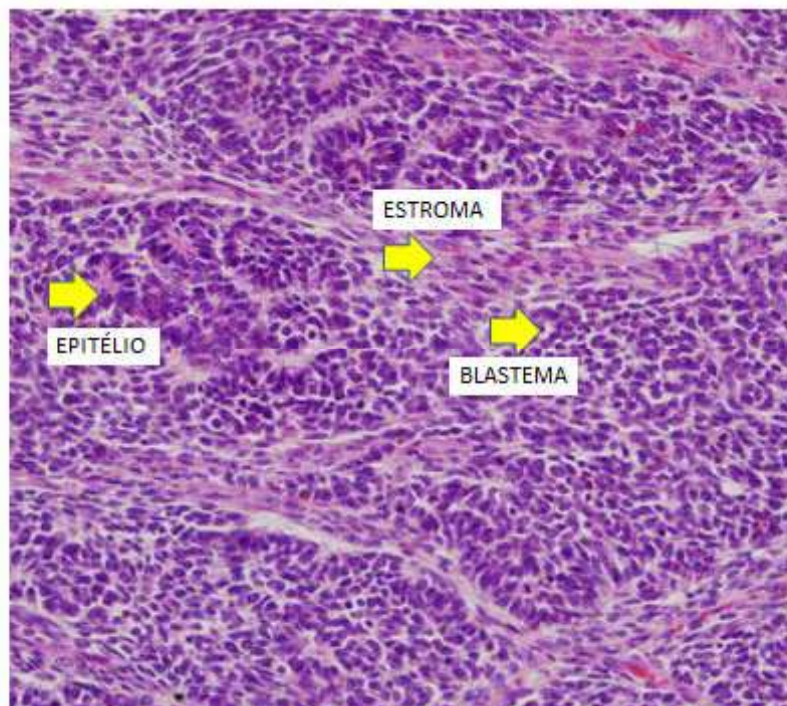


Fonte: Rha e cols., 2004.

### 1.6.2 Microscopia

O TW exibe três componentes celulares: o blastema indiferenciado e os tecidos estromal e epitelial. A maioria dos tumores é trifásico (Figura 13), mas a proporção de cada elemento varia muito entre os casos e, algumas vezes, de região para região, dentro do mesmo tumor. Praticamente todos os segmentos de um néfron podem ser observados, de forma primitiva, na neoplasia.

Figura 13. TW trifásico.

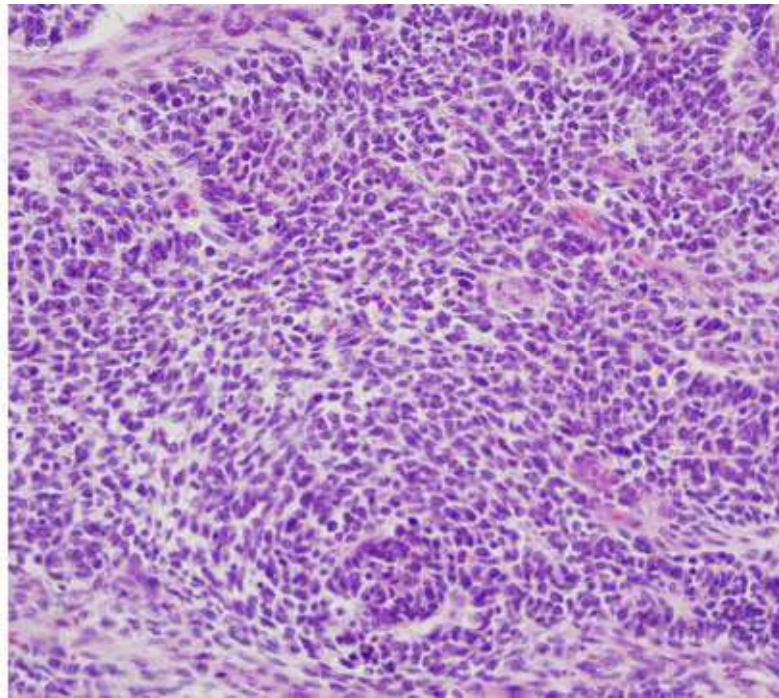


Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

As neoplasias podem ser bi ou monofásicas. As células blastematosas são pequenas, ovaladas ou redondas e com escasso citoplasma. Ocorrem muito agrupadas e podem exibir padrão de crescimento difuso, nodular, em forma de cordões ou basaloide (com paliçada periférica). O padrão difuso é caracterizado por falta de coesividade e maior predisposição à infiltração dos tecidos moles adjacentes e dos vasos. São células com índice mitótico elevado. Este padrão celular pode ser confundido com qualquer outro dos tumores de pequenas células da infância, entre eles o neuroblastoma (Figura 14).



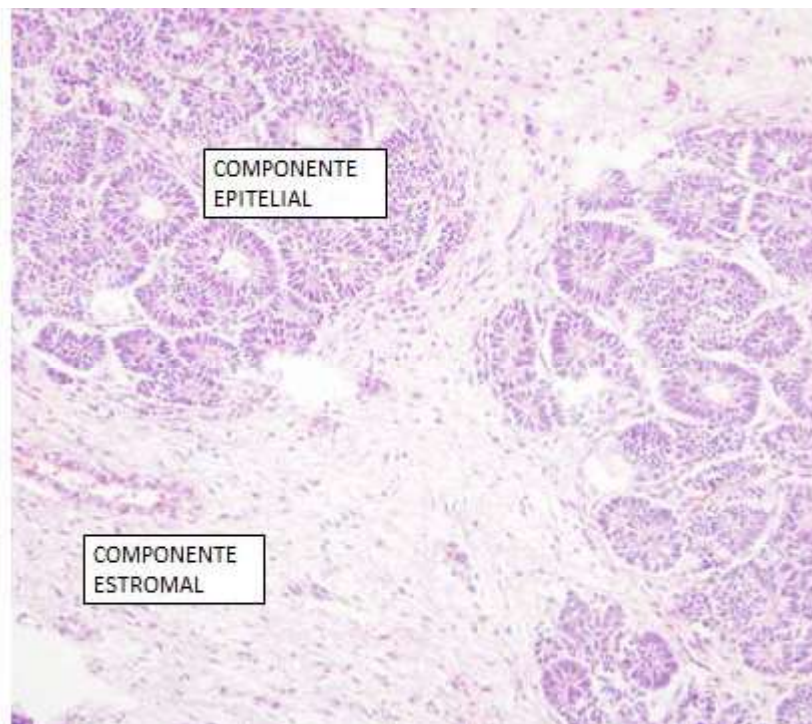
Figura 14. Componente blastematoso.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

As células mesenquimais usualmente são fusiformes, com configuração tipo fibroblasto, mas que podem apresentar diferenciação rabdomioblásticas ou muscular lisa. O componente estromal heterólogo mais comum é a célula muscular esquelética. Outros componentes heterólogos podem estar presentes, como tecidos ósseo, cartilaginoso, adiposo, células ganglionares e neuroglia (Figura 15).

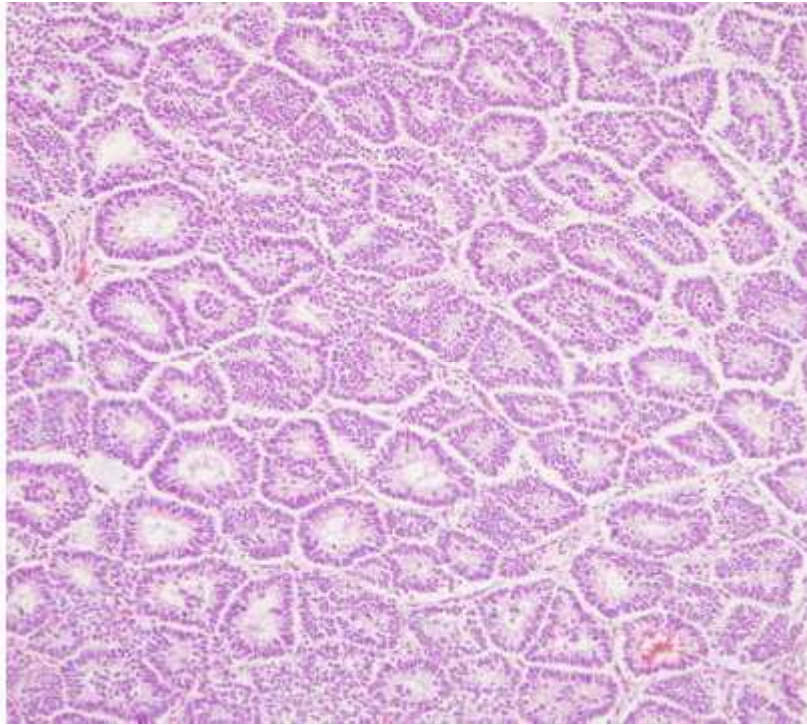
Figura 15. Componentes estromal e epitelial.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

O componente epitelial é constituído por células embrionárias tubulares, sob forma de estruturas tipo rosetas primitivas, elementos tubulares mais desenvolvidos e outros papilares (glomeruloides), que recapitulam diferentes estágios da nefrogênese normal. Podem ocorrer elementos epiteliais heterólogos, como epitélio mucinoso ou escamoso (Figura 16).

Figura 16. Componente epitelial.

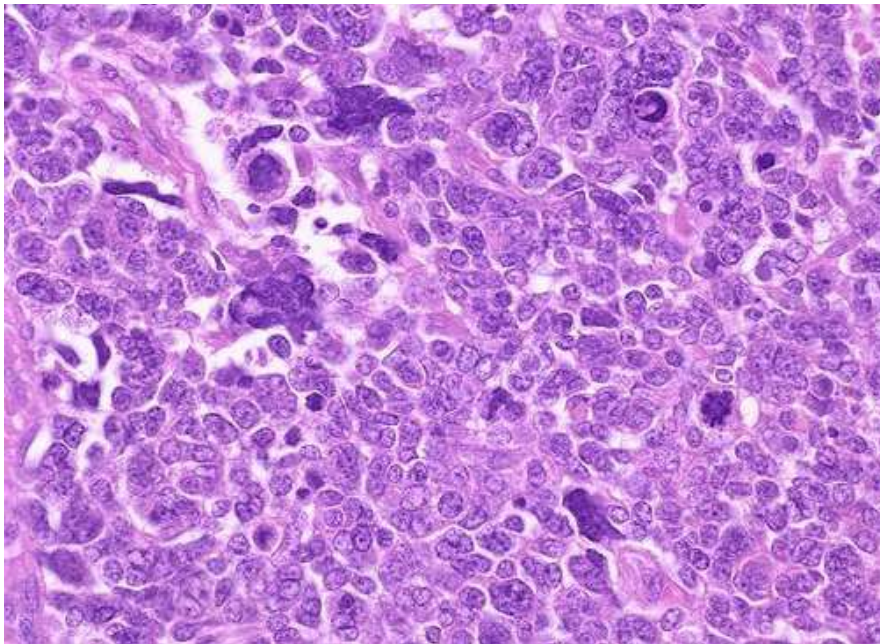


Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

Um elemento importante a ser observado é a anaplasia. Ela é definida pela presença focal ou difusa de células blastemais, estromais ou epiteliais com os três seguintes critérios: 1) marcado aumento nuclear e hipercromasia (o núcleo deve medir, pelo menos, três vezes mais o tamanho de um núcleo não-anaplásico); 2) o aumento nuclear deve ser uniforme em todo o núcleo, não podendo ser confundido com um simples alongamento do mesmo; 3) figura de mitose multipolar (Breslow e cols., 1986; Zuppan e cols., 1988; Vujanic e cols., 2010). Os tumores não-anaplásicos são ditos de “histologia favorável” e, o oposto, de “histologia desfavorável” (Figura 17).



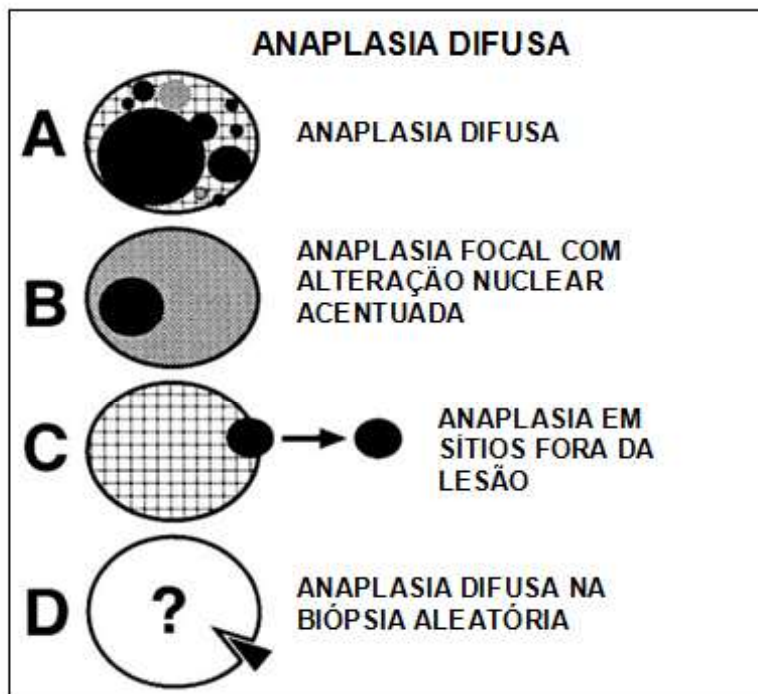
Figura 17. Anaplasia.



Fonte: <http://webpathology.com>

Ainda, a anaplasia é classificada como “focal”, quando ocorre em um ou poucos focos em regiões bem localizadas no tumor restrito ao rim, não podendo haver anaplasia em tumor extrarrenal ou em espaços vasculares. Os tumores anaplásicos que não exibem estas características são classificados como tipo difuso (Faria e cols., 1996) (Figura 18). O tipo difuso também é considerado caso a anaplasia esteja presente no espécime de biópsia. A anaplasia ocorre em cerca de 5% dos casos de TW e é rara antes dos dois anos de idade. A quimioterapia pré-operatória não altera seu estado. Já foi demonstrado que ela se correlaciona com pior resposta ao tratamento quimioterápico ao invés de agressividade (Vujanic e cols., 1999 e 2010). Ela também está relacionada a um pior prognóstico, quando difusamente distribuída e quando presente em estádios avançados (Faria e cols., 1996).

Figura 18. Esquema diagnóstico que resume os critérios histológicos de anaplasia difusa. Qualquer um deles é diagnóstico da mesma. A zona preta indica anaplasia, a cinza indica alteração nuclear acentuada, a quadriculada representa lesão sem anaplasia ou alteração nuclear acentuada.



Fonte: Faria e cols., 1996.

A avaliação microscópica do TW depende da escolha do protocolo de tratamento (*COG* ou *S/OP*). Devido às diferenças de escolha para o tratamento entre estes grupos de estudo, ocorrem, conseqüentemente, diferenças na subclassificação histológica e no estadiamento. Como anteriormente falado, no *COG*, o estudo da anatomia patológica tem como finalidades o diagnóstico e o estadiamento. Beckwith e Palmer (1978) introduziram uma classificação histológica para os tumores que fossem submetidos à nefrectomia primária. Nela os tumores eram divididos em anaplásicos e não-anaplásicos. Ela se tornou a base para o tratamento do TW nos ensaios clínicos do *NWTS/COG*.



No protocolo da *S/OP*, o papel do patologista é fundamental para estabelecer um diagnóstico acurado, fornecer o subtipo histológico e a classificação de risco dos pacientes e avaliar precisamente o estadiamento abdominal, mesmo em crianças com metástase à distância (estádio IV), que necessitarão ou não de RXT abdominal (Vujanic e cols., 2010). Como na *S/OP*, usa-se a quimioterapia neoadjuvante, com as finalidades de citorredução (reduzindo assim os riscos de ruptura tumoral no transoperatório) e de obtenção de uma melhor distribuição nos estádios favoráveis (necessitando assim de menos tratamento pós-operatório). Como consequência, existem alterações histológicas no tumor, que, ao longo do tempo, foram sendo revisadas e incluídas num sistema de estratificação em grupos prognósticos (de risco) (Vujanic e cols., 2002). Segundo esta classificação, o patologista deve identificar três tipos principais de TW: o completamente necrótico (baixo risco), o blastematoso (alto risco) e os demais (risco intermediário) (Quadro 2).

Para subtipar o TW, o patologista deve identificar e calcular a percentagem de necrose e/ou das alterações regressivas secundárias à quimioterapia. Alterações regressivas incluem necrose, reação xantogranulomatosa, depósitos de hemossiderina e fibrose (Figuras 19 e 20). Caso se identifique apenas necrose e/ou alterações regressivas, sem neoplasia viável, a lesão é classificada como TW completamente necrótico. Caso as alterações regressivas perfaçam mais de dois-terços (66%) da massa tumoral, ele é classificado como TW do tipo regressivo. Se perfizerem menos de dois-terços, a neoplasia é classificada de acordo com o tipo tumoral viável (epitelial, estromal, blastemal ou misto).

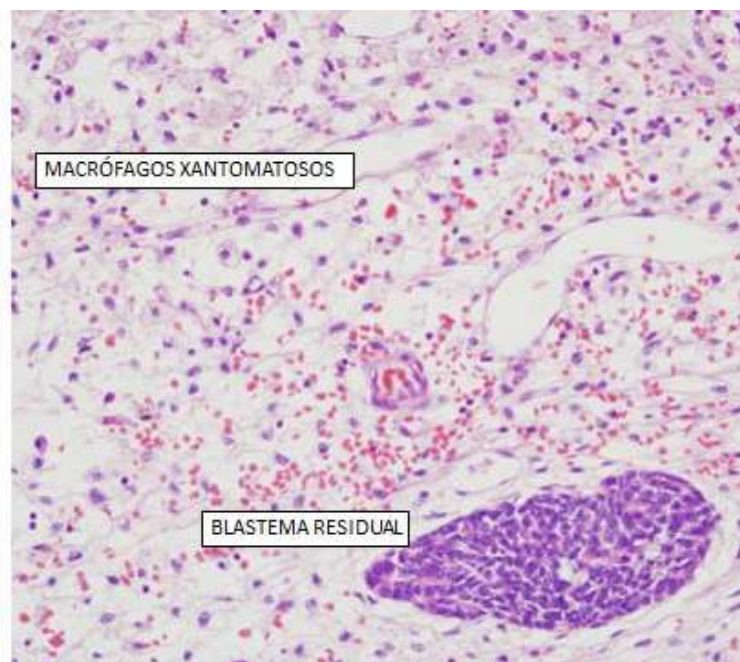
**Quadro 2.** Classificação revisada da *SIOP* para o TW.

<b>Tumores de baixo risco</b>  Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado  Nefroblastoma completamente necrótico (pós-quimioterapia neoadjuvante)
<b>Tumores de risco intermediário</b>  Nefroblastoma tipo epitelial  Nefroblastoma tipo estromal  Nefroblastoma tipo misto  Nefroblastoma tipo regressivo  Nefroblastoma com anaplasia focal
<b>Tumores de alto risco</b>  Nefroblastoma tipo blastematoso  Nefroblastoma com anaplasia difusa

*SIOP: Société Internationale D'oncologie Pédiatrique.*

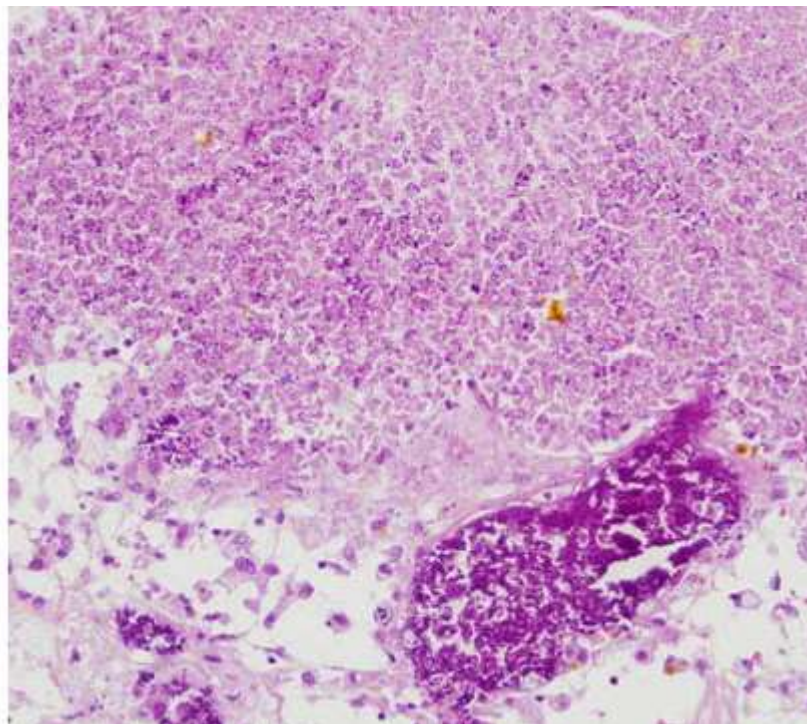
Fonte: Vujanic e cols., 2002.

Figura 19. Área de regressão tumoral pós-quimioterapia pré-operatória.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

Figura 20. Área de necrose tumoral pós-quimioterapia pré-operatória.



Fonte: Imagem cedida pelo Laboratório de Patologia do Grupo Hospitalar Conceição.

Se anaplasia focal for encontrada, o tumor ainda deve ser subclassificado com base nos demais componentes. Para se subclassificar a lesão em tipos epitelial ou estromal é necessário que tais componentes perfaçam mais de dois-terços do tumor viável. Mas, para tanto, o restante da neoplasia deve conter, no máximo, 10% de componente blastematoso (se apresentar mais, é classificada como mista). Os critérios histopatológicos para subtipagem estão apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5.** Critérios histopatológicos para subtipagem do TW segundo o ensaio clínico *SIOP-2001*.

Tipo tumoral	AIQ (%)	Características histopatológicas (%)		
		Epitelial	Estromal	Blastematoso
Totalmente necrótico	100	0	0	0
Regressivo	>66	0 – 33	0 – 33	0 – 33
Misto	<66	0 – 65	0 – 65	0 – 65
Epitelial	<66	66 – 100	0 – 33	0 – 10
Estromal	<66	0 – 33	66 – 100	0 – 10
Blastematoso	<66	0 – 33	0 – 33	66 – 100

*SIOP*: *Société Internationale D'oncologie Pédiatrique*; AIQ: Alterações induzidas pela quimioterapia.

Fonte: Vujanic e cols., 2010.

## 1.7 Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial de tumor renal na criança engloba lesões benignas e malignas. A causa mais comum de tumor renal é o TW, seguido de outras neoplasias bem menos comuns, como o sarcoma de células claras, responsável por cerca de 3% dos casos, o tumor rabdoide, que ocorre em cerca de 2%, o nefroma mesoblástico congênito em 2% e o carcinoma renal em aproximadamente 5%.

O sarcoma de células claras não está relacionado a restos nefrogênicos ou às síndromes associadas ao TW. É altamente propenso a metastatizar para o tecido ósseo. Diferentemente do TW, metastatiza para sítios não usuais, como cérebro, tecidos moles e órbita. Frequentemente recorre no osso (Argani e cols., 2000). O tumor rabdoide renal é uma neoplasia altamente invasiva e letal, com cerca de 80% dos pacientes evoluindo para o óbito dentro de dois anos após o diagnóstico. Oitenta por cento dos pacientes estão abaixo dos dois

anos de idade e um número significativo dos casos apresenta-se disseminado ao diagnóstico (Weeks e cols., 1989). Os carcinomas renais pediátricos compreendem um grupo heterogêneo de neoplasias. Nele encontramos o carcinoma renal de células claras, que compreende um subgrupo com diversidade genética, incluindo o carcinoma renal de células claras convencional, semelhante ao do adulto, carcinoma com anormalidade em 3p25 (loco *VHL*) e tumores de pacientes com esclerose tuberosa. Ainda, destacam-se os carcinomas associados às translocações envolvendo a região 11.2 do braço curto do cromossomo X (todas resultando em fusões envolvendo o gene *TFE3*), o carcinoma papilar, que mostra as mesmas características genéticas das lesões de adulto, e o carcinoma medular, que é muito raro e praticamente ocorre apenas em pacientes com traço falciforme (Perlman, 2005). Muito pouco se sabe sobre o prognóstico dos pacientes com carcinoma renal associado à translocação. Já o prognóstico do carcinoma medular é muito ruim, sendo que, tanto a quimio, quanto a RXT não alteram o curso da doença metastática (Swartz e cols., 2002). O nefroma mesoblástico congênito é um sarcoma fibroblástico de baixo grau que, quando completamente excisado, exibe um excelente prognóstico. A recorrência está relacionada à ressecção incompleta.

Macroscopicamente, muitos tumores podem apresentar áreas císticas, mas somente os nefromas císticos e os nefroblastomas císticos parcialmente diferenciados são inteiramente císticos, sem áreas sólidas. São achados exclusivos do TW: a) bilateralidade; b) presença de restos nefrogênicos; c) presença de componente heterólogo, como tecido muscular esquelético, tecido adiposo e túbulos neoplásicos.

Não se pode esquecer do neuroblastoma, que também apresenta-se como massa abdominal, originado na glândula suprarrenal ou na cadeia simpática paravertebral. Da mesma forma, lesões benignas como hidronefrose, abscesso e doença policística podem mimetizar clínica e radiologicamente uma neoplasia renal.

## 1.8 Estadiamento

Atualmente, existem dois sistemas de estadiamento, o do *COG*, que integra o anterior *NWTS* e o sistema da *SIOF* (Quadro 3). Embora exibam filosofias de tratamento diferentes, seus resultados, em termos de sobrevida global (SG) e SLD são semelhantes (D'Angio, 2003; Bhatnagar, 2009).

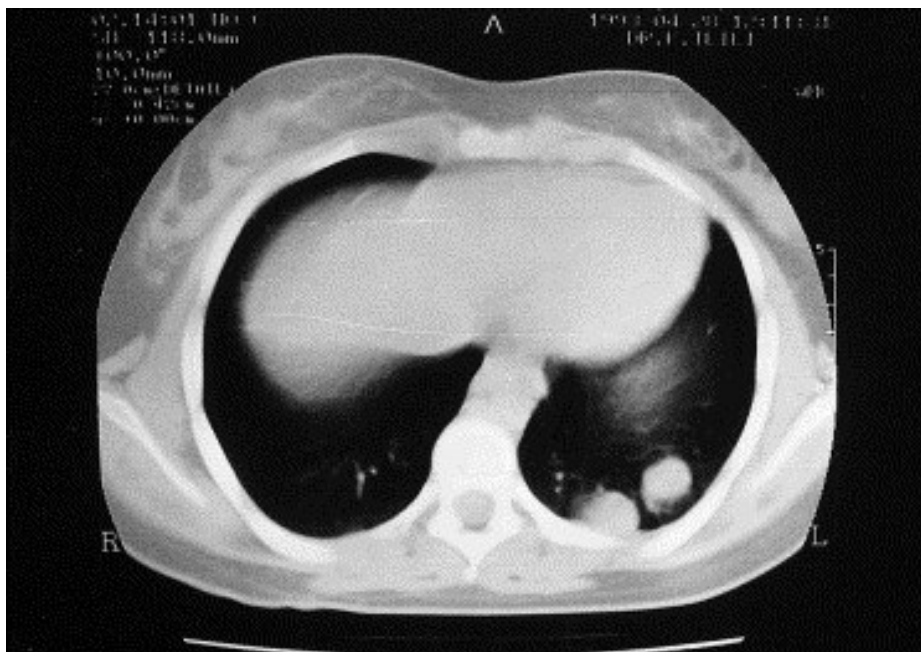
Os critérios de estadiamento inicial, para ambos os protocolos, são baseados na extensão anatômica do tumor, sem considerar dados histológicos, genéticos e marcadores biológicos (Metzger e cols., 2005). Inicialmente, a *SIOF* classifica a doença em localizada ou metastática, para decidir o braço de quimioterapia pré-operatória a ser seguido. O estadiamento final pela *SIOF* necessita da análise histológica do espécime de nefrectomia e dos linfonodos regionais, para definição entre os estádios I e III. A avaliação histológica, como anteriormente citada, é de crucial importância na definição da estratégia de tratamento pós-operatório, para qualquer estágio, pois, a partir dela, dar-se-á a classificação de risco, em que se baseiam os esquemas de quimio e RXT complementares. Para o *COG*, o estadiamento final depende da análise do espécime de nefrectomia, sem o uso de quimioterapia prévia.

**Quadro 3.** Estadiamento dos tumores renais pediátricos segundo o *COG* e a *SIOP*.

<b>ESTÁDIO</b>		<b>DEFINIÇÃO</b>
<b>I</b>	<b>COG</b>	Lesão limitada ao rim e completamente ressecada. Cápsula renal intacta.
	<b>SIOP</b>	Lesão limitada ao rim ou circundada por pseudocápsula, localizada fora do contorno normal do rim. Tumor necrótico ou alterações secundárias à quimioterapia no seio renal ou nos tecidos moles extrarrenais não aumentam o estadio.
	<b>COG E SIOP</b>	Os tecidos moles do seio renal podem estar minimamente infiltrados, sem o envolvimento dos vasos do seio renal. O tumor pode protruir na pelve renal, sem infiltrar a parede do ureter. Vasos intrarrenais podem estar envolvidos. Aspiração por agulha fina não aumenta o estágio.
<b>II</b>	<b>COG E SIOP</b>	O tumor infiltra além do rim, mas foi completamente ressecado. O tumor penetra a cápsula renal ou infiltra vaso do seio renal (incluindo a extensão intrarrenais do seio). O tumor infiltra órgãos adjacentes ou a veia cava, mas foi completamente ressecado. Inclui tumores com biópsia prévia por agulha grossa ou biópsia por agulha por via aberta. Pode incluir tumores com ruptura local confinada ao flanco.
	<b>SIOP</b>	Presença de tumor necrótico ou de alterações secundárias à quimioterapia em linfonodo ou na margem de ressecção.
<b>III</b>	<b>COG E SIOP</b>	Tumor residual macro ou microscopicamente confinado ao abdômen , que inclui: a) comprometimento de margens de ressecção; b) metástase em linfonodos abdominais; c) contaminação peritoneal difusa, seja por crescimento tumoral direto, implantes tumorais ou ruptura tumoral antes ou durante a cirurgia; d) tumor residual no abdômen; e) tumor removido de forma descontínua; f) biópsia cirúrgica antes da quimioterapia pre-operatória
	<b>SIOP</b>	Presença de tumor necrótico ou de alterações secundárias à quimioterapia em linfonodo ou na margem de ressecção.
<b>IV</b>	<b>COG E SIOP</b>	Metástase hematogênica ou em linfonodos fora da região abdominopélvica.
<b>V</b>	<b>COG E SIOP</b>	Lesão bilateral ao diagnóstico. O tumor de cada rim deve ser subestadiado separadamente.

Os sítios mais comuns de metástase são o pulmão (Figura 21), os linfonodos regionais e o fígado. Nos estudos do *NWTS*, em cerca de 80% dos casos, o pulmão é o sítio mais afetado. O fígado, com ou sem metástase pulmonar, é comprometido em 15% dos casos. Sítios muito menos comuns incluem ossos e cérebro (Breslow e cols., 1986).

Figura 21. Metástases subpleurais de tumor de Wilms.



Fonte: Landolsi e cols., 2003.

## 1.9 Tratamento

O tratamento do TW é direcionado a cada paciente de acordo com seu risco de recorrência. Há três grandes grupos de pesquisa em TW, cujos ensaios clínicos trouxeram grande impacto no tratamento desta neoplasia: o *NWTS/COG*, a *SIOP* e o *United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG)*. Outros grupos também contribuíram significativamente nas pesquisas: o *GCBTTW*, o *German Pediatric Oncology Group (GPOH)*, a *French Société d'Oncologie Pédiatrique (SFOP)* e a *Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP)*.

O COG preconiza a nefrectomia no momento do diagnóstico e utiliza a classificação histológica da neoplasia em lesão favorável e desfavorável (presença de anaplasia) para estratificar a terapêutica. Os estudos atuais do COG estão utilizando o marcador biológico da *LOH* de 16q e de 1p para



estratificar os pacientes de acordo com seu risco de recorrência e mortalidade. A *SIOF* utiliza a quimioterapia neoadjuvante com o objetivo de reduzir o volume tumoral e o risco de ruptura transoperatória. O grupo reportou uma menor taxa de complicações operatórias, quando a nefrectomia é realizada após alguns ciclos de quimioterapia. Outro objetivo dos estudos da *SIOF* é obter estadiamentos mais precoces após estes ciclos iniciais de tratamento, devido ao desaparecimento das micrometástases. Assim, acredita-se que haja vantagem no sentido de reduzir a morbidade dos tratamentos pós-cirúrgicos quimio e, principalmente, radioterápico. Ainda assim, o protocolo da *SIOF* objetiva selecionar os bons respondedores entre os pacientes com doença metastática (estádio IV) (Ko e cols., 2009). A crítica a esta abordagem, realizada pelos defensores do protocolo *COG*, é de que ela faz com que se percam informações importantes de estadiamento. Esta crítica muito se baseia no resultado do estudo *SIOF-6*, que relatou maior recorrência local em casos com estágio II, com linfonodos negativos para metástase, que não receberam RXT local. Supostamente tais pacientes tinham doença metastática em linfonodos regionais ou lesão residual primeiramente não detectada (estádio III). Acredita-se que o real estadiamento da doença é mascarado pela quimioterapia neoadjuvante (Green, 2007). Segundo Ahrmed e cols. (2007), as diferenças de SLD e SG aparecem quando se comparam os resultados do *SIOF-6* aos do *NWTS-3* entre os pacientes com estágio III e os com estágio I e II agrupados, que receberam exclusivamente ACT e VCR. A taxa de SLD foi de 74% para o *SIOF-6* e 90% para o *NWTS-3*. A taxa de SG foi de 85% para o *SIOF-6* e 95% para o *NWTS-3*.

Os ensaios clínicos do *UKCCSG* também utilizam a quimioterapia pré-nefrectomia. Entretanto, realizam a biópsia prévia, para evitar um tratamento quimioterápico em pacientes com lesões benignas ou com outras neoplasias malignas. O grupo realizou um ensaio clínico randomizado (*UKW3*), que procurou comparar seis semanas de quimioterapia pré-nefrectomia com a nefrectomia imediata. O resultado revelou não haver diferença significativa em termos de SLD e mortalidade. Assim, este grupo adota a intervenção cirúrgica após a quimioterapia neoadjuvante, como do grupo *SIOF*, para pacientes com doença não-metastática (Mitchell e cols., 2006).

No Brasil, o *GCBTTW* foi formado em 1986 com o objetivo de reunir informações sobre a epidemiologia, as características clínicas e anatomopatológicas do TW no Brasil. O grupo conduziu um ensaio clínico publicado em 1994 (de Camargo e cols., 1994), que registrou 25% dos casos estimados de TW no país. O estudo trouxe uma grande contribuição terapêutica: demonstrou que, com o regime de dose única de ACT, pode-se reduzir os inconvenientes para o paciente e seus pais e os custos relacionados às internações decorrentes da quimioterapia. Este grupo, atualmente, preconiza o protocolo da *SIOF*.

### 1.9.1 Tratamento cirúrgico

O tratamento cirúrgico convencional é a nefrectomia radical transperitoneal. Deve-se ter o maior cuidado para evitar contaminação secundária à ruptura tumoral, o que eleva em seis vezes o risco de recorrência local (Ko e cols., 2009). Entretanto, embora a contaminação tumoral da

cavidade abdominal diminua a SLD e aumente o custo com tratamento complementar e a morbidade, ela não aumenta a mortalidade geral (D'Angio, 2003). Se exames de imagem, como a TC ou a RM, demonstram que não há lesão no rim contralateral, este não precisa ser explorado durante a cirurgia. Além da nefrectomia é necessária a amostragem de linfonodos hilar e periaórticos ou pericavais. A não amostragem implica que o paciente terá que ser tratado como estágio III. Pacientes inoperáveis também são considerados estágio III. A ressecabilidade é determinada no transoperatório, com exceção da identificação, por imagem, da extensão tumoral à veia cava inferior, acima do nível das veias hepáticas. Neste caso, a quimioterapia pré-operatória pode facilitar a ressecção cirúrgica, diminuindo a extensão do trombo (Shamberger e cols., 2001).

A nefrectomia parcial é indicada para pacientes com rim único ou que apresentem TW bilateral sincrônico. Sua desvantagem está em exibir risco de deixar margem cirúrgica comprometida e, conseqüentemente, risco de recorrência. Segundo o estudo *NTWS-4*, o risco de recorrência local é em torno de 8% para pacientes com TW bilateral, que foram submetidos à nefrectomia parcial. Esta técnica é controversa em pacientes com doença unilateral. Ela pode ser considerada caso a neoplasia envolva apenas um polo renal, seja circunscrita e não comprometa os sistemas pielocalicinal e vascular. Ainda assim, o rim afetado deve exibir boa funcionalidade (Ko e cols., 2009). Apenas 5% dos pacientes com doença unilateral se beneficiam deste procedimento (Wilimas e cols., 1991).

Em pacientes com TW bilateral o risco de insuficiência renal pós-cirúrgica é considerável. Em uma revisão dos pacientes tratados pelos

protocolos do *NWTS/COG*, identificou-se uma taxa de 9,1% de insuficiência renal. Em 74% deles, a causa foi nefrectomia bilateral secundária a tumor persistente ou recorrente no rim remanescente, após a nefrectomia inicial (Ritchev e cols., 1996). Em uma criança com suspeita de doença bilateral sincrônica, a primeira conduta cirúrgica deve ser biopsiar ambos os rins. A seguir, deve-se evitar ao máximo o risco cirúrgico de ruptura tumoral. Assim, preconiza-se quimioterapia neoadjuvante. O paciente, a seguir, será avaliado com exames de imagem, com vistas a realizar a nefrectomia parcial. Recomenda-se inspeção transoperatória, para se ter certeza da indicação do procedimento, que se dará entre 6 e 12 semanas pós-quimioterapia. A nefrectomia parcial deve garantir margens cirúrgicas sem qualquer evidência de neoplasia remanescente e deixar parênquima renal íntegro e em quantidade suficiente, para se preservar a função renal. Pode ser necessário dar-se continuidade à quimioterapia neoadjuvante, para maior citorredução. Nova biópsia é recomendada, quando há pouca ou nenhuma redução da lesão. Lesões completamente necróticas ou com extensas alterações regressivas pós-quimioterapia podem não reduzir e até aumentar de volume. Da mesma forma, os tumores podem se diferenciar durante a quimioterapia, resultando em tipos predominantes estromal e epitelial. Estas lesões são más respondedoras clinicamente, mas seus tipos histológicos são de bom prognóstico, quando completamente ressecadas (Ehrlich, 2007). A biópsia também é necessária para excluir anaplasia, que ocorre em 10% das lesões bilaterais (Hamilton e cols., 2006). A enucleação não está indicada em casos de anaplasia. Da mesma forma, o estudo brasileiro organizado pelo GCBTTW (Alfer e cols., 1993) enfatiza que, uma vez diagnosticada a doença bilateral, deve haver um

esforço multidisciplinar, a fim de delinear o melhor esquema de tratamento possível. Outro grupo de crianças que apresentam indicação de ressecção parcial são aquelas que exibem risco de desenvolver lesão metacrônica, como portadores de aniridia, hemi-hipertrofia e SBW (Ehrlich, 2007).

O maior risco transoperatório é o sangramento, enquanto que, no pós-operatório, pode ocorrer obstrução intestinal e ascite quilosa. Os maiores fatores de risco para complicações cirúrgicas são o tamanho tumoral (acima de 10 cm de diâmetro) e presença de trombo venoso estendendo-se para a veia cava ou o átrio direito. Segundo relatos do *NWTS*, a taxa de complicações transoperatórias diminuiu de 19,8% para 12,7% entre os estudos *NWTS-3* e *NWTS-4* (Ritchev e cols., 2001). Segundo revisão de Ritchev e cols. (2004), fazendo uma comparação entre as taxas de complicações transoperatórias entre os grupos *NWTS* e *SIOP*, encontraram que estas foram maiores no estudo *NWTS-5* do que no *SIOP 93-01*. O segundo reportou menor taxa de ruptura tumoral durante a cirurgia (2,2% *versus* 15,3%), de obstrução intestinal (1,1% *versus* 4,3%), de pacientes com estágio final III (14,2% *versus* 30,4%) e menor necessidade de ressecção de outros órgãos em conjunto (6,9% *versus* 15%).

Pode-se realizar a metastasectomia pulmonar nos casos em que não houve resposta da lesão à quimioterapia. Pacientes com lesões estáveis ou em progressão não são bons candidatos a este procedimento. A técnica constitui em uma ressecção em cunha (Kaste e cols., 2008).

### 1.9.2 Tratamento quimioterápico

Utilizam-se três drogas altamente eficazes como quimioterapia de primeira linha no tratamento do TW: VCR, ACT e a DOX. Outras quatro drogas são utilizadas em pacientes que recidivam ou que não respondem ao primeiro regime. São elas: ciclofosfamida (CICLO), ifosfamida, carboplatina (CARBO) e etoposide (VP16). A forma como são administradas varia de acordo com o protocolo seguido pelas equipes oncológicas.

#### **1.9.2.1 Protocolo da SIOP**

Todos os protocolos da *SIOP* tiveram como objetivo maximizar a cura e, ao mesmo tempo, reduzir a toxicidade do tratamento. Como anteriormente citado, a *SIOP* utiliza a quimioterapia neoadjuvante por algumas semanas, com o objetivo de reduzir o risco cirúrgico de ruptura tumoral, de obter estadiamento local mais baixo (os estudos do grupo acabam reportando maior quantidade de lesões com estágio I e menor com estágio III, comparados aos estudos do *NWTS*) e de poder estratificar os pacientes em bons e maus respondedores à quimioterapia inicial (Ko e cols., 2009). Esta resposta permite que aqueles pacientes cujo tumor não respondeu bem à neoadjuvância possam se beneficiar de um tratamento quimioterápico diferenciado após a nefrectomia. A desvantagem deste sistema, amplamente discutida, seria de que as drogas são administradas sem a comprovação histológica. No estudo *SIOP-9* a taxa de erro diagnóstico foi de 5%, que é considerada baixa. Vinte dos 28 pacientes com outras lesões renais apresentaram outra neoplasia maligna, enquanto que

apenas 8 tinham lesões benignas (Tournade e cols., 2001). No estudo do grupo inglês (*UKCCSG*), que advoga a favor da biópsia pré-tratamento, esta não foi diagnóstica em apenas 4% da coorte (9 de 241 pacientes) e 28 (12%) tinham outros tumores renais (Vujanic e cols., 2003). Segundo D'Angio (2003), é muito baixa a probabilidade de tratar uma criança inapropriadamente com ACT e VCR no período pré-operatório. O risco é tolerável, não sendo um impedimento, já que os poucos efeitos tóxicos agudos relacionados a estas drogas, como alteração de função hepática moderada (em 8% dos casos) e plaquetopenia (em 4%) podem ser bem manejados em mãos experientes e não há efeitos adversos conhecidos a longo prazo (Graf e cols., 2000).

Até o momento, a *SIOP* reportou seis estudos. São eles:

***SIOP-1***: realizado no período de setembro de 1971 a outubro de 1974, registrando 398 pacientes. Primeiramente um grupo de crianças foi randomizado para receber RXT pré-operatória ou cirurgia imediata. Após, os pacientes foram randomizados para receberem um ou seis cursos de ACT. Concluiu-se que o tratamento pré-operatório reduz o número de rupturas e favorece a distribuição do estadiamento após a cirurgia. Não há evidência de que a administração prolongada da ACT, após a cirurgia, contribua para uma melhor sobrevida (Lemerle e cols., 1976).

***SIOP-2***: desenvolvido no período de outubro de 1974 a dezembro de 1976, registrando 138 pacientes. O estudo não foi randomizado e tinha como finalidade confirmar os achados do estudo anterior. Ratificaram-se as conclusões do estudo *SIOP-1* e, ainda, concluiu-se que não são necessárias

duas drogas, a VCR e a ACT por mais de 9 meses após a cirurgia (Voûte e cols., 1978).

**SIOP-5:** realizado no período de janeiro de 1977 a julho de 1979, registrando 433 pacientes. Tinha como objetivo verificar se a quimioterapia pré-operatória poderia ser tão eficiente quanto a RXT. Concluiu-se que o uso de quimioterapia com VCR e ACT é semelhante ao uso da RXT e ACT na prevenção de ruptura tumoral. Devido aos efeitos colaterais, é preferível utilizar quimioterapia ao invés de RXT (Lemerle e cols., 1983).

**SIOP-6:** realizado no período de julho de 1980 a outubro de 1987 (exceto para os estádios II-N0, para os quais se interrompeu o tratamento em abril de 1986). Foram incluídos 1095 pacientes neste estudo randomizado. Havia três perguntas em relação à redução do tratamento pós-operatório: 1) a duração no estágio I; 2) a necessidade dos antracíclicos nos estádios II-N1/ III no tratamento pós-operatório, e 3) a necessidade de RXT nos estádios II-N0. Concluiu-se que, após quimioterapia e cirurgia, o regime de 17 semanas de tratamento é tão efetivo quanto 38 semanas no pós-operatório com ACT e VCR no estágio I (SLD em 2 anos de 92% *versus* 88%). No estágio II-N0, foi interrompida a randomização, pois houve um aumento aparente de recaídas abdominais no grupo não-irradiado. Todavia, na análise final, a SLD foi de 72% *versus* 78% em 2 anos, para os pacientes estágio II N0 que receberam RXT (n= 64) e os que não receberam a mesma (n= 59). Para os pacientes estádios II-N1 e III, o braço com DOX apresentou uma SLD de 2 anos melhor (74% *versus* 49%) mas a SG foi equivalente (80% *versus* 77%). Outros fatores, tais



como a intensidade geral das doses dos agentes quimioterápicos, podem explicar essa diferença: o braço com VCR intensivo recebeu ACT somente nas semanas 7-9 (total de 6 cursos em 40 semanas), enquanto que o braço com DOX recebeu esta droga a cada 3 semanas durante as primeiras 15 semanas (6 cursos) de tratamento pós-operatório (total de 11 cursos em 38). (Tournade e cols., 1993).

**SIOP-9:** desenvolvido no período de novembro de 1987 a novembro de 1991, registrando 852 pacientes. O objetivo do estudo foi encontrar o tempo ótimo de duração da quimioterapia pré-operatória, para aumentar o número de tumores em estágio I e reduzir aqueles com estádios II e III que requerem terapêutica mais agressiva. Concluiu-se que, em relação à proporção de estádios I (64% *versus* 62%), ruptura intraoperatória (1% *versus* 3%), SLD (2 anos) (84% *versus* 83%) e SG (5 anos) (92% *versus* 87%), a administração de quatro semanas de quimioterapia pré-operatória foi equivalente a 8 semanas para os tumores localizados. Entre aqueles pacientes com estágio II-N0, a taxa de recorrência abdominal foi reduzida com o acréscimo da epirrubicina sem a RXT (Tournade e cols., 2001).

**SIOP 93-01:** desenvolvido no período de julho de 1993 a agosto de 1999, registrando 1104 pacientes. O estudo questionava sobre a duração da quimioterapia pós-operatória no estágio I com histologia de “risco intermediário” ou com histologia com anaplasia. Neste estudo, a terapia pós-operatória baseou-se no estadiamento e na resposta patológica à quimioterapia neoadjuvante. Na avaliação do espécime de nefrectomia, estratificou-se os

tumores em riscos baixo, intermediário e alto, de acordo com a classificação de Stockholm para tumores renais (Delemarre e cols., 1996). Concluiu-se que uma redução na duração da quimioterapia pós-operatória de 18 para 4 semanas parece seguro nesse grupo de pacientes. A histologia e a redução do volume tumoral foram identificados como possíveis marcadores prognósticos (Reinhard e cols., 2004).

Atualmente, o protocolo *SIOP-2001*, que finalizou a randomização em 2009, investiga se as alterações histológicas induzidas pela quimioterapia neoadjuvante podem ajudar na decisão terapêutica pós-operatória. A partir da definição do estadiamento local na peça de nefrectomia e das características histopatológicas da lesão, que classificam o TW em riscos baixo, intermediário e alto, é definida a estratégia terapêutica da quimioterapia pós-operatória (Quadros 4 e 5) Neste protocolo, o estágio III passa a englobar o antigo estágio II-N1 (qualquer linfonodo local positivo), permitindo comparação com os estudos do *NWTS*. A questão mais importante que pretende ser respondida com a investigação é se os pacientes com estádios II e III com tumores de risco intermediário podem ser seguramente tratados com DOX. Os pacientes com estágio II ou mais, que apresentarem neoplasia de alto risco, serão tratados com regime quimioterápico pós-cirúrgico mais intenso, incluindo uma combinação de CICLO, CARBO, VP16 e DOX (Ko e cols., 2009).

No caso dos pacientes com doença metastática (estádio IV) no diagnóstico, o protocolo *SIOP-2001* preconiza o uso de ACT, VCR e DOX por 6 semanas antes da cirurgia. No pós-operatório a estratégia será seguida conforme o estadiamento local do TW e o risco histológico.

**Quadro 4.** Protocolo *SIOP-2001*: tratamento pós-operatório para doença localizada.

	RISCO	TRATAMENTO		
<b>ESTÁDIO I</b>	Baixo	Nenhum		
	Intermediário	AV1		
	Alto	AVD		
<b>ESTÁDIO II</b>	Baixo	AV2		
	Intermediário	Randomização		Sem DOX
	Alto	Protocolo alto risco com RXT local		
<b>ESTÁDIO III</b>	Baixo	AV2	RXT local com DOX	
	Intermediário	Randomização	RXT local sem DOX	
	Alto	Protocolo alto risco com RXT local		

AV1: actinomicina-D e vincristina 3 semanas; AVD: vincristina, actinomicina-D e doxorubicina 27 semanas; AV2: vincristina e actinomicina-D 27 semanas; DOX: doxorubicina; RXT: radioterapia.

**Quadro 5.** Protocolo *SIOP-2001*: tratamento pós-operatório para doença metastática.

ESTÁDIO LOCAL	METÁSTASES AUSENTES OU RESSECADAS	METÁSTASES MÚLTIPLAS NÃO OPERÁVEIS OU INCOMPLETAMENTE RESSECADAS	TUMOR DE ALTO RISCO HISTOLÓGICO
<b>I e II</b>	AVD 28 semanas	VP16 + CARBO + CICLO + DOX 34 semanas sem RXT (RXT se não RC na semana 9)	VP16 + CARBO + CICLO + DOX 34 semanas com RXT pulmonar
<b>III</b>	AVD 28 semanas com RXT local	VP16 + CARBO + CICLO + DOX 34 semanas com RXT abdominal	VP16 + CARBO + CICLO + DOX 34 semanas com RXT abdominal e pulmonar

AVD: actinomicina D, vincristina e doxorubicina; VP16: etoposide; CARBO: carboplatina; CICLO: ciclofosfamida; DOX: doxorubicina; RXT: radioterapia; RC: resposta completa.

### 1.9.2.2 Protocolo do COG

O *NWTS* (atual *COG*) realizou cinco estudos sequenciais com o objetivo de aumentar a SLD e a cura dos pacientes, e, ao mesmo tempo, reduzir a intensidade e a duração do tratamento. Desde 2006, foram abertos quatro ensaios clínicos (AREN0532, AREN0533, AREN0321 e AREN0534). Juntos, estes protocolos cobrem todo o espectro do TW e incluem um esquema de estratificação de risco biológico (muito baixo, baixo, padrão e alto), considerando o estadiamento, a idade do paciente no momento do diagnóstico

(< e  $\geq$  2 anos), o peso tumoral (< e  $\geq$  550,0g), a resposta histológica à terapêutica e o *status* alélico dos cromossomos 1p e 16q dos tumores ressecados (Davidoff, 2009).

A terapêutica padrão para o TW, na América do Norte, para os estádios I e II com histologia favorável inclui a ACT e a VCR por 18 semanas, sem RXT. Para os estádios III e IV, adiciona-se a estas drogas a DOX por um total de 24 semanas com irradiação do flanco no estágio III e para os pulmões em caso de metástase (Ehrlich, 2007). Um resumo do protocolo atualmente em vigência pode ser visto no Quadro 6.

**Quadro 6.** Protocolo de tratamento para o TW de acordo com o COG.

ESTADIO/HISTOLOGIA	RADIOTERAPIA	QUIMIOTERAPIA
EI/HF < 2 anos e < 550g	Não	Não
EI/HF > 2 anos e > 550g	Não	Regime EE-4A
EII/HF	Não	Regime EE-4A
EI, EII/HF com LOH 1p, 16q	Não	Regime DD-4A
EIII/HF sem LOH 1p, 16q	Sim	Regime DD-4A
EI-III/AF	Sim	Regime DD-4A
EI/AD	Sim	Regime DD-4A
EIII, EIV/HF com LOH 1p, 16q	Sim	Regime M
EIV/HF		
Metástase pulmonar		
Lesões ressecadas no diagnóstico	Sim	Regime DD-4A
Lesões resolvidas após a 6 <sup>a</sup> semana de quimioterapia	Não	Regime DD-4A
Lesões persistentes após a 6 <sup>a</sup> semana de quimioterapia	Sim	Regime M
EIV/HF metástase não-pulmonar	Sim	Regime M
EII, III/AD	Sim	Regime UH-1
EIV/AD (doença não-mensurável)	Sim	Regime UH-1
EIV/AF	Sim	Regime UH-1
EIV/AF (doença mensurável)	Sim	Regime UH-2

HF: histologia favorável; LOH: perda de heterozigosidade; AF: anaplasia focal; AD: anaplasia difusa; EE-4A: regime pulso-intensivo de actinomicina-D e vincristina por 18 semanas; DD-4A: regime pulso-intensivo de actinomicina-D, vincristina e doxorubicina por 24 semanas; M: actinomicina-D, vincristina e doxorubicina alternando com ciclofosfamida e etoposide por 24 semanas; UH-1: ciclofosfamida, carboplatina e etoposide alternando com vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida por 30 semanas; UH-2: vincristina, doxorubicina e ciclofosfamida alternando com ciclofosfamida, carboplatina, etoposide e vincristina com irinotecan por 30 semanas.

Fonte: Adaptado de Ko e cols., 2009.

Os antigos estudos do *NWTS* concluíram que:

- A combinação de duas drogas (ACT e VCR) é o eixo principal do tratamento;
- A associação de DOX à ACT e à VCR, em pacientes com doença mais avançada, tem melhores resultados em relação à recidiva;
- RXT não é necessária para pacientes com tumor localizado que foi totalmente ressecado;
- A RXT, quando necessária no tratamento multimodal, pode ser usada com eficácia em doses menores do que aquelas usadas no passado;
- A quimioterapia pode ser usada em cursos com dose única, ao invés de doses múltiplas diárias;
- O tempo total de tratamento pode ser reduzido de 15 meses para 28 semanas;
- Marcadores histológicos e genéticos nas células do TW estão associadas com prognóstico mais reservado.

O COG recomenda quimioterapia neoadjuvante para um grupo seletivo de pacientes, como naqueles em que a lesão se estende à veia cava inferior acima das veias hepáticas (Ritchev e cols., 1993a), quando a lesão é irresssecável no momento da exploração cirúrgica (Ritchev e cols., 1994) e em crianças com doença bilateral (Blute e cols., 1987).

### **1.9.2.3 Outros protocolos**

O grupo cooperativo do Reino Unido (*UKCCSG*) realizou três ensaios clínicos. Inicialmente seu protocolo adotava a nefrectomia imediata e seus dois primeiros estudos demonstraram a eficácia de um único agente quimioterápico, a VCR, em pacientes com estágio I e histologia favorável, atingindo uma SLD de 90% e SG de 96% em três anos (Pritchard e cols., 1995). O segundo estudo do grupo (Mitchell e cols., 2000), confirmou estes resultados usando apenas 10 semanas de VCR. Entretanto, em análise de subgrupo, estes resultados não se aplicaram a crianças maiores de 4 anos (Ahmed e cols., 2007). No terceiro ensaio clínico (Mitchell e cols., 2006), o objetivo foi determinar se haveria diferença entre a nefrectomia imediata e o uso de quimioterapia neoadjuvante com VCR e ACT para TW não-metastático, sem afetar os desfechos de sobrevida. Concluiu-se que seis semanas de quimioterapia neoadjuvante resultaram em uma distribuição dos estádios mais vantajosa, reduzindo, assim, o tempo de tratamento, mantendo excelentes SLD e SG neste grupo de pacientes. Assim, cerca de 20% das crianças sobreviventes foram poupadas dos efeitos tardios da DOX ou da RXT. Desta forma, o grupo passou a integrar o protocolo da *SIOP*.

O grupo de estudo brasileiro (*GCBTTW*) iniciou seu primeiro ensaio clínico, que foi de grande contribuição mundial, em outubro de 1986 e foi desenvolvido até fevereiro de 1994. Durante o período de protocolo (outubro de 1986 a dezembro de 1988) foram registrados 634 pacientes de onze estados brasileiros (53 instituições). Destes, 602 foram avaliáveis. O estudo questionava a eficácia da ACT em dose única (o protocolo padrão era em

doses fracionadas). Os resultados não demonstraram diferença entre os dois braços terapêuticos, sendo que a ACT pode ser administrada em dose única a cada 6 semanas, reduzindo o custo do tratamento, sem aumentar sua toxicidade. A SG em 1, 2 e 4 anos foi de, respectivamente, 88%, 80% e 73% (de Camargo, 1994).

### 1.9.3 Tratamento de crianças menores de 6 meses

Para a maioria dos pacientes abaixo de 6 meses de idade indica-se inicialmente a cirurgia, pois, segundo dados da literatura internacional, a maioria dos casos é de lesão com estágio I, sendo facilmente ressecável, não necessitando quimioterapia complementar. Os casos de alto risco são raros. Se necessário, pode-se realizar quimioterapia neoadjuvante com VCR, para minimizar o risco de ruptura tumoral transoperatória. Deve-se ter o cuidado de reduzir a dose de ACT para dois-terços da dose habitual em crianças que necessitam usar esta droga, pois ela causa efeitos adversos consideráveis nesta faixa etária. A RXT é mal tolerada, trazendo muitas sequelas de crescimento e desenvolvimento (Bhatnagar, 2009).

Observou-se, no estudo *NWTS-2*, uma alta frequência de toxicidade e de mortes secundárias à toxicidade em crianças menores de um ano de idade. Isso resultou em diminuição da dosagem das drogas em 50% para esta faixa etária (Jones e cols., 1984; Morgan e cols., 1988), sem aumentar a taxa de recorrência do TW (Corn e cols., 1992). A atual recomendação do COG quanto à irradiação pulmonar em bebês com metástase, é de que ela seja realizada apenas naqueles casos em que a metástase não regrediu completamente após

6 semanas de tratamento quimioterápico. A alternativa seria a ressecção cirúrgica (Green e cols., 1991).

### **1.10 Fatores prognósticos**

Os fatores prognósticos atualmente utilizados no TW são: idade do paciente, estadiamento, histologia e marcadores biológicos.

Os indicadores preditivos de recorrência e mortalidade mais importantes são o estadiamento e a histologia do tumor. A maioria dos TW ocorrem no estágio inicial, exibem histologia favorável e estão associados a um bom prognóstico. Um desfecho favorável pode ser esperado até naqueles tumores com pequeno foco de anaplasia. A maioria dos tumores blastematosos são quimiossensíveis. Entretanto, os tumores que demonstram extenso componente blastematoso pós-quimioterapia neoadjuvante estão associados com pior resposta ao tratamento complementar e, conseqüentemente, menor sobrevida (Weirich e cols., 2001). No protocolo *SIOF* estes são classificados como alto risco e são tratados de forma similar aos tumores anaplásicos. O prognóstico é excelente nos casos com predomínio epitelial e estromal pós-quimioterapia pelo protocolo *SIOF*, especialmente em casos de estágio I. Entretanto, a quimioterapia neoadjuvante não altera o prognóstico destes pacientes. Quanto aos tipos misto e regressivo, o prognóstico também é bom e, ao contrário dos tipos epitelial e estromal, são bons respondedores à quimioterapia pré-operatória (Weirich e cols., 2001). Uma pequena percentagem dos pacientes exhibe tumores anaplásicos quimiorresistentes e pior prognóstico, mesmo quando a lesão está restrita ao rim (Dome e cols., 2006). A anaplasia é o mais importante fator preditivo de pior prognóstico e



está presente em cerca de 5% dos casos de TW, sendo mais comum em crianças mais velhas, atingindo um pico ao redor dos 5 anos (Bonadio e cols., 1985; Zuppan e cols., 1988). Ela também é mais frequente em afrodescendentes (Green e cols., 1994). Em estudo do *NWTS*, observou-se que, embora a anaplasia difusa tenha sido observada em 10% dos pacientes, ela foi responsável por mais de 60% dos óbitos. Neste estudo, verificou-se, ainda, que das 39 crianças que apresentavam anaplasia do tipo focal, apenas 3 recorreram e 1 faleceu. Dos 23 pacientes com anaplasia difusa e estágio IV, 22 foram a óbito devido a causas relacionadas à neoplasia (Faria e cols., 1996).

Mais de um terço dos rins ressecados por TW apresentam restos nefrogênicos. Sua presença pode indicar risco aumentado para o desenvolvimento de lesão contralateral em crianças abaixo de um ano de idade (Coopes e cols., 1999).

Após o quinto ensaio clínico do *NWTS* (*NWTS-5*), o COG passou a utilizar um marcador biológico de risco, que é a *LOH* 1p, 16q e 11p15. Crianças com histologia favorável, independentemente do estágio, e que apresentam esta alteração molecular exibem risco 2,5 vezes maior de recorrência e mortalidade. Segundo o ensaio clínico, cerca de 5% dos pacientes com histologia favorável apresentam este marcador (Grundy e cols., 1994; Grundy e cols., 2005; Perlman e cols., 2011). As pesquisas recentes focam na tentativa de encontrar outros fatores prognósticos na área da biologia molecular, que possam ajudar na estratificação de risco dos pacientes em relação à recorrência, com a finalidade de individualizar melhor o tratamento.

A idade também é um fator prognóstico relevante. Segundo os estudos dos grupos cooperativos, quanto maior a idade do paciente com doença não-

metastática, maior seu risco de recorrência. Um outro subgrupo de pacientes com melhor prognóstico está entre aqueles com idade inferior a dois anos, com estágio I e peso tumoral menor que 550 g (Metzger e cols., 2005).

O volume tumoral observado após a quimioterapia pré-operatória é identificado como um possível fator prognóstico independente após a análise do grupo alemão (*GPOH*) dos pacientes tratados pelos protocolos *SIOP-9* e *SIOP 93-01* (Weirich e cols., 2001; Reinhard e cols., 2004; Weirich e cols., 2004). Nos resultados do *SIOP 93-01* (Reinhard e cols., 2004) verificou-se que pacientes que apresentaram volume tumoral superior a 500 mL apresentaram desfecho significativamente pior (SLD em 5 anos de 70% *versus* 93%). Essa diferença foi mais importante para os subtipos histológicos misto e regressivo, ambos de risco intermediário, que se comportaram à maneira dos tumores de alto risco, quando volumosos. Entretanto, deve-se ter cuidado ao se avaliar esta variável naqueles tumores com predomínio dos componentes histológicos estromal e epitelial, pois eles não exibem boa resposta clínica à quimioterapia neoadjuvante, embora estejam relacionados a um bom desfecho clínico (Verschuur e cols., 2010). O estudo *SIOP 93-01* não verificou influência do volume tumoral nestes subtipos histológicos. A hipótese de que a redução do volume tumoral possa ser um parâmetro de resposta à quimioterapia neoadjuvante e preditor de sobrevida está sendo investigada no atual protocolo *SIOP-2001*.

A SG atinge, atualmente, 90% em casos de doença localizada e ao redor de 70% em doença metastática, nas duas abordagens (*COG* e *SIOP*) (Ahmed e cols., 2007) e menos de 20% sofrem morbidade significativa 20 anos após o diagnóstico (Ko e cols., 2009). Esse sucesso permite que sejam

estudados os efeitos dos tratamentos a longo prazo, no que tange à qualidade de vida destes pacientes. Estas informações são de extrema valia para se pesquisar protocolos terapêuticos ainda mais eficazes e efetivos, e que, ao mesmo tempo, diminuam a morbidade associada, principalmente para os estádios iniciais.

Cotton e cols. (2009), pesquisaram sobre mortalidade precoce e tardia após o diagnóstico do TW em uma amostra de 6185 pacientes participantes dos estudos do *NWTS*, e concluíram que, embora a sobrevida destes pacientes tenha melhorado muito ao longo do tempo, os sobreviventes continuam apresentando um risco elevado de morte até 20 anos após o diagnóstico, principalmente devido aos efeitos adversos tardios relacionados ao tratamento e à ocorrência de neoplasias malignas secundárias. Entretanto, este risco diminui com o passar dos anos. Uma análise final, baseada no quinto ano de sobrevida, sugere que este risco de mortalidade causada pelos efeitos adversos tardios e pelas neoplasias secundárias pode ser menor para aqueles pacientes diagnosticados recentemente. Embora esses resultados não tenham atingido significância estatística, eles fornecem uma evidência preliminar que reforça a filosofia dos estudos do *NWTS* em reduzir o uso da RXT e da quimioterapia necessários para se atingir a cura.

Recentemente, o *Childhood Cancer Survival Study* (Termuhlen e cols., 2011) relatou 25 anos de acompanhamento de pacientes sobreviventes diagnosticados com TW entre 1970 e 1986 dos EUA e do Canadá. A SG, após este período, foi de 93,3% e a razão de mortalidade padronizada global, foi de 4,9. Para os pacientes que receberam, como modalidade de tratamento, a radiação abdominal e torácica, sem quimioterapia com DOX, este índice foi de

6,1 e, com DOX, dobrou para 12,3. Pacientes que sobreviveram à recidiva, também aumentaram este índice.

A sobrevida dos pacientes avaliados através de informações de base populacional reflete não apenas a eficácia do tratamento, mas sua efetividade. Na efetividade inclui-se a política de saúde do país, o acesso ao tratamento, medidas preventivas, métodos de avaliação do diagnóstico e os efeitos adversos relacionados à terapêutica. No Brasil, segundo dados do Instituto Nacional do Câncer (<http://www.inca.gov.br>), a taxa ajustada de mortalidade por milhão de crianças e adolescentes, devido ao câncer renal, entre 2001 e 2005, é de 1,41, enquanto que, para a região Sul, é de 1,36. Para os EUA, segundo o *SEER* (2002 – 2008) a SG em 5 anos, para crianças entre 0 e 14 anos de idade, foi de 89,2% (<http://www.seer.cancer.gov>) e, segundo o *European Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS)*, foi de 84% (Kaatsch, 2010). Nas Tabelas 6, 7 e 8 observam-se as taxas de sobrevida verificadas nos principais ensaio clínicos internacionais e em estudos amostrais brasileiros. No Brasil, não há registro de taxa de SG, conforme reportada pelo *SEER* e pelo *ACCIS*.

**Tabela 6.** Sobrevida global em 2 e 4 anos nos estudos *SIOP-9* e *NWTS-5*.

<b>2 ANOS</b>	<b>ESTUDO SIOP-9</b>	<b>ESTUDO NWTS-5</b>
<b>Estádios I ao III</b>	89%	86%
<b>Estádio IV</b>	70%	72%
<hr/>		
<b>4 ANOS</b>		
<b>Estádios I ao III</b>	87%	86%
<b>Estádio IV</b>	65%	69%

Fonte: Adaptado de D'Angio, 2003.

**Tabela 7.** Sobrevida dos pacientes com TW nos grandes ensaios clínicos internacionais.

<b>ESTUDO</b>	<b>ESTÁDIO</b>	<b>SLD/SLE (%)</b>	<b>SG (%)</b>
<b>NWTS-3</b>		16 anos	16 anos
	I	92,5	97,6
	II	89,6	92,9
	III	80,4	86,2
	IV	76,5	79,5
<b>NWTS-4</b>	I	94,9 (2 anos)	98,7 (2 anos)
	II	83,6 (8 anos)	93,8 (8 anos)
	III	88,9 (8 anos)	93,0 (8 anos)
	IV	80,6 (2 anos)	89,5 (2 anos)
<b>NWTS-5</b>		2 anos	2 anos
	I (idade <24 meses e peso tumoral <550g)	86,5	100
<b>SIOP-9</b>		2 anos	2 anos
	I	88	93
	II N0	85	88
	II N1 e III	71	85
<b>SIOP 93-01</b>		5 anos	5 anos
	I	88,3	97
<b>UKW2/UKW3</b>		4 anos	4 anos
	I	86,5	94,7
	II	82	91
	III	82	84
	IV	70	75
	V	70	78

SLD: sobrevida livre de doença; SLE: sobrevida livre de eventos; SG: sobrevida global; *NWTS: National Wilms' Tumor Study*; *SIOP: Société Internationale D'oncologie Pédiatrique*; N0: sem metástase em linfonodos regionais; N1: com metástase em linfonodos regionais; *UKW: United Kingdom Children's Cancer Study Group*.

Fonte: Adaptado de Metzger e cols., 2005.

**Tabela 8.** Sobrevidas global e livre de doença em estudos amostrais de TW no Brasil.

	Abreu e cols. (1984)	Bittencourt e cols. (1987)	Teixeira e cols. (2001)	Grabois e cols. (2005)	Takamatu e cols. (2007)
<b>Amostra (n)</b>	16	55	39	132	56
<b>Período de seguimento (anos)</b>	> 2	> 2	5	5	5
<b>Sobrevida global (%)</b>	43,75	100 (E I; idade < 2 anos)	89,1	84	68
<b>Sobrevida livre de doença (%)</b>	ND	ND	76,5	ND	ND
<b>Sobrevida global por estágio (%)</b>					
I	ND	ND	94,4 (E I e II)	100	69
II	ND	ND		94,2	71
III	ND	ND	86,2 (E III e IV)	83,2	79
IV	ND	ND		31,3	50
V	ND	ND		ND	40
<b>Sobrevida global por histologia (%)</b>					
Favorável	ND	ND	96,6	89,4	ND
Desfavorável			50		
AF	ND	ND	ND	66,7	ND
AD	ND	ND	ND	40	ND
<b>Sobrevida global por idade (%)</b>					
< 4 anos	ND	ND	93,3	ND	70
> 4 anos	ND	ND	89,2	ND	64

n: número de pacientes do estudo; ND: não descrito; E I: estágio I; E I e II: estágios I e II agrupados; E III e IV: estágios III e IV agrupados; AF: anaplasia focal; AD: anaplasia difusa.

### 1.11 Efeitos tardios do tratamento

As principais sequelas do tratamento do TW são a cardiotoxicidade, problemas musculoesqueléticos, alterações reprodutivas e o desenvolvimento de neoplasias secundárias. O risco de morbidade tardia relacionada ao tratamento correlaciona-se diretamente com a agressividade da terapêutica preconizada para doenças com estadiamento avançado. Os protocolos de tratamento atuais visam reduzir a sua agressividade, para diminuir a morbidade associada, especialmente para os estágios iniciais.

Segundo dados fornecidos pelo *Childhood Cancer Survival Study* (CCSS) (Termuhlen e cols., 2011), a incidência cumulativa de condições

crônicas de saúde (cardíacas e renais) para os sobreviventes aos 25 anos após o diagnóstico do TW, é de 65,4%, e para doenças crônicas graves é de 24,2%.

A DOX pertence ao grupo dos antibióticos antracíclicos e produz efeitos tóxicos como mielossupressão, mucosite e alopecia. Contudo, sua principal toxicidade é a cardíaca, principalmente em combinação com a RXT, que pode ser permanente e progressiva (Puma e cols., 2008). Ela produz hipotrofia miocárdica e disfunção das miofibrilas. Isso leva à redução da contratilidade e, conseqüentemente, à cardiomiopatia com insuficiência cardíaca congestiva, que pode se apresentar de forma aguda ou muitos anos após o tratamento (Steinherz e cols., 1991). A frequência da miotoxicidade aguda está estimada em 1,6%, e a prevalência de dano cardíaco subclínico tardio é relatada como de mais de 57% em uma idade média de 6,4 anos após o tratamento. A incidência de insuficiência cardíaca clínica é em torno de 16% de 0,9 a 4,8 anos após o tratamento. Segundo dados do CCSS, o risco de desenvolver insuficiência cardíaca para os sobreviventes aos 25 anos após o diagnóstico do TW é o dobro quando se associa RXT torácica e DOX, do que quando na ausência deste quimioterápico (Termuhlen e cols., 2011). O risco de mortalidade relacionado a eventos cardíacos para sobreviventes da neoplasia é 8 vezes maior que a população em geral (Kremer e cols., 2004; Puma e cols., 2008). Segundo levantamento dos estudos do *NWTS 1* ao 4, a frequência de insuficiência cardíaca foi de 4,4% (Green e cols., 2003). A dose cumulativa total é o fator de risco mais importante associado à disfunção cardíaca, embora qualquer dose de DOX possa lesar o músculo cardíaco (Kremer e cols., 2002). Os pacientes devem ser investigados para fatores de risco previamente ao

tratamento com a DOX. Os principais fatores de risco estão listados no Quadro 7.

**Quadro 7.** Fatores de risco para cardiomiopatia por uso de DOX.

Função cardíaca de base alterada e/ou hipertensão arterial sistêmica
Dose cumulativa
Idade (pacientes mais novos têm maior toxicidade)
Sexo feminino
Irradiação concomitante
Tratamento quimioterápico adicional (VCR e CICLO)
Raça negra
Trissomia do cromossomo 21
Longo tempo de sobrevivência

Fonte: Adaptado de Puma e cols., 2008.

O tratamento radioterápico também apresenta efeitos deletérios sobre o crescimento e o desenvolvimento dos tecidos, que dependem do total de radiação recebida, idade no momento do tratamento, fracionamento e campo irradiado. O uso da RXT não associado à DOX também é responsável pelo aumento do risco de mortalidade (Termuhlen e cols., 2011). Com as técnicas atuais de RXT, que irradiam todo o corpo vertebral, ocorre redução da incidência de deformidades maiores, embora sigam sendo reportadas taxas de escoliose e cifose entre 10 e 70% (Wright e cols., 2009). Em estudo conduzido por Paulino e cols.(2000) sobre os efeitos tardios da RXT em crianças com TW, mais de dois-terços dos pacientes irradiados desenvolveram graus variados de efeito adverso. Foi observada relação entre o desenvolvimento da escoliose, verificada em 42,9% da amostra, com a dose ministrada, sendo menos incidente na dose inferior a 24000 cGy.



Se os testículos forem irradiados, pode ocorrer hipogonadismo. A produção inadequada de testosterona levará ao atraso na maturação sexual. Em meninas, os ovários podem atrofiar ou desaparecer, pode haver falência ovariana primária e até menopausa prematura. Também ocorre maior incidência de infertilidade e abortos espontâneos (Ko e cols., 2009). Os filhos de sobreviventes podem ter nascimento prematuro e crescimento intrauterino restrito, que pode resultar em baixo peso ao nascer e malformações congênitas (Byrne e cols., 1988).

Pode ocorrer obstrução do intestino delgado, que está relacionada a fatores importantes como estágio local avançado, envolvimento de vasos extrarrenais e ressecção em bloco de órgãos adjacentes ao rim. No estudo *NWTS-3*, os autores encontraram que 6,9% dos 1910 pacientes estudados desenvolveram obstrução intestinal num período médio de seguimento de 5 anos (Ritchey e cols., 1993a).

Da mesma forma, crianças tratadas para TW exibem maior risco de desenvolver neoplasias benignas e malignas subsequentes. As neoplasias incluem: sarcomas ósseo e de tecidos moles, carcinomas de mama e hepático, tumores gastrointestinais, melanoma, linfomas e leucemias agudas (Ko e cols., 2009). A maioria destes eventos ocorre em pacientes submetidos à RXT, e a maioria das lesões surge no campo irradiado. O maior risco ocorre nas crianças que receberam a irradiação no tratamento inicial. Também constitui risco maior a associação da DOX, conhecidamente um agente sensibilizador da radiação (Kalapurakal e cols., 2004).

O *NWTS* reportou 43 casos de neoplasia secundária em 5278 pacientes diagnosticados com TW entre 1969 e 1991, com incidência cumulativa de 1,6%

aos 15 anos do diagnóstico. Em estudo recente conduzido por Breslow e cols. (2010), que incluiu 3 coortes de pacientes, totalizando 13.351 casos, de 1960 a 2004, foram identificados 174 casos de neoplasia sólida e 28 leucemias. Os tumores sólidos mais frequentes foram os gastrointestinais, os de tecidos moles e ósseo, câncer de mama, de tireoide, olhos e sistema nervoso central. Dentre as leucemias, as mieloides e as monocíticas perfizeram 20 casos. A incidência cumulativa de tumores sólidos aos 40 anos, para sobreviventes livres de neoplasia secundária até os 15 anos de idade, foi de 6,7%. O risco de leucemia foi maior nos primeiros 5 anos após o diagnóstico do TW. A incidência de tumores sólidos caiu nos pacientes diagnosticados após 1980, mas a de leucemia aumentou após 1990. Isso provavelmente reflete a diminuição do uso da RXT e o aumento da quimioterapia nos protocolos atuais.

O grupo *SIOF* em seus estudos 1, 2, 5 e 6, descreveu, com 1988 pacientes, a incidência cumulativa, aos 15 anos, de 0,65% (Carli e cols., 1997). Segundo pesquisa do *CCSS* (Termuhlen e cols., 2011), em sua coorte, a incidência cumulativa para o desenvolvimento de neoplasia secundária foi baixa, de 3% aos 25 anos de sobrevida. Neste estudo as neoplasias mais frequentes foram o sarcoma de partes moles e o carcinoma de mama. Outras neoplasias listadas foram: adenocarcinomas, melanoma, neoplasias de tireoide, leucemia linfóide, meduloblastoma e carcinoma de células renais. Segundo o estudo do *NWTS* (Shearer e cols., 2001), que pesquisou sobre os casos de leucemia mieloide aguda (LMA) após o tratamento de TW entre 1969 e 1991, o desenvolvimento da LMA pode refletir a interação dos efeitos do tratamento e uma possível predisposição genética ao câncer. Dos 5.278 pacientes pesquisados, 43 desenvolveram neoplasia secundária, sendo sete

casos de LMA. Cinco deles apresentavam histologia favorável, seis receberam DOX e um VP16. Seis haviam sido irradiados no abdômen. O período médio entre o diagnóstico da lesão renal e o desenvolvimento da LMA foi de 3 anos. Um paciente apresentava a translocação t(9:11)(p22;q23).

A incidência de insuficiência renal após o tratamento do TW unilateral é baixa. Um estudo do *NWTS* reportou que dos 5910 pacientes participantes dos seus estudos, a incidência cumulativa de insuficiência renal 20 anos após o diagnóstico do TW em pacientes sem mutação no gene *WT1* ou anormalidades genitourinárias foi de 0,6% para doença unilateral e 12%, para bilateral (Breslow e cols., 2005). A incidência cumulativa é muito maior em crianças com SDD (74%), que apresentam doença renal intrínseca, síndrome WAGR (36%) e anormalidades genitourinárias (criptorquidia e hipospádia) (7%) (Breslow e cols., 2005). A disfunção pode ser em virtude da mutação do gene *WT1*, que tem papel fundamental no desenvolvimento renal (Ko e cols., 2009).

### **1.12 Recorrência**

A maioria dos pacientes que desenvolve recorrência do TW o fazem nos primeiros 2 anos após o diagnóstico (Grundy e cols., 1989). O sítio mais frequente de recidiva é o pulmonar, seguido pelo leito tumoral, fígado, ossos e linfonodos. A recidiva está estimada em cerca de 15% em pacientes com TW de histologia favorável e em 50% para tumores com anaplasia. Aproximadamente 1% apresenta lesão no rim contralateral seis anos após o diagnóstico inicial, com a grande maioria (90%) surgindo nos primeiros 2 anos (Green e cols., 1998). As taxas de sobrevida aos 3 e 5 anos, após a recidiva,

são de 50% e 60%, respectivamente (Abu-Ghosh e cols., 2002; Dome e cols., 2002).

O prognóstico é variável, dependendo dos seguintes fatores: estadiamento inicial, tipo histológico, local da recidiva, tempo do diagnóstico até o momento da recidiva, ruptura tumoral e tipo de tratamento prévio (Shamberger e cols., 1999). Os fatores prognósticos identificados como favoráveis são: baixo estadiamento inicial, histologia favorável, ressecção completa do tumor original, quimioterapia prévia sem DOX, recorrência após 12 meses do diagnóstico, poucos nódulos pulmonares, recidiva subdiafragmática em pacientes não submetidos previamente à RXT e baixo nível de expressão da RNA telomerase (Grundy e cols., 1989; Dome e cols., 2002; Dome e cols., 2005).

A recidiva está associada com uma taxa de mortalidade de 57% em crianças que desenvolvem recorrência abdominal (Shamberger e cols., 1999). Os regimes quimioterápicos devem incluir drogas não utilizadas anteriormente. Os esquemas considerados de primeira linha para recidiva incluem ifosfamida-carboplatina-etoposide (ICE), ciclofosfamida-etoposide e caroplatina-etoposide. Embora deva-se confirmar a recorrência através de exame anatomopatológico, para se evitar danos pela quimioterapia desnecessária, a ressecção cirúrgica das metástases não melhora a sobrevida (Green e cols., 1991). Com o advento de novos regimes terapêuticos para as recidivas, a melhora dos pacientes está estimada entre 50 e 60%. Resultados promissores são obtidos com altas doses de quimioterapia seguidas de transplante de medula óssea, mas autores reportam não haver diferença quando este tipo de

intervenção é comparado ao uso de quimioterapia intensiva (Kaste e cols., 2008).

### **1.13 Seguimento dos pacientes**

Os protocolos de seguimento incluem exame físico regular por especialista que esteja familiarizado com a história natural do TW e as complicações do seu tratamento. A palpação da região abdominal é fundamental no exame físico, para detecção de recidiva local, hepática ou desenvolvimento de lesão no rim contralateral. Qualquer suspeita deve ser confirmada por exame de imagem. Com base no fato de que a maioria das recidivas ocorre dentro de dois anos a partir do diagnóstico, recomenda-se o esquema exposto no Quadro 8, para acompanhamento dos pacientes após o término do tratamento. Não existem até o momento estudos que avaliaram o esquema mais efetivo.

Pacientes que receberam irradiação pulmonar devem ser rastreados, regularmente nos primeiros 5 anos, com exames de função da tireoide para pesquisar hipotireoidismo. Da mesma forma, é importante a palpação deste órgão, para afastar neoplasia secundária à radiação (Firoozi e cols., 2003).

Para crianças que apresentem qualquer uma das síndromes relacionadas ao TW ou que exibam restos nefrogênicos em um ou ambos os rins, realiza-se ecografia do rim remanescente por um longo período, devido ao risco que apresentam de desenvolver lesão metacrônica. Isso é especialmente importante nas crianças com menos de 12 meses de idade ao diagnóstico (Coppes e cols., 1999).

**Quadro 8.** Exames de imagem recomendados no seguimento dos pacientes com TW.

TIPO TUMORAL	EXAME DE IMAGEM	PLANEJAMENTO
Histologia favorável	RX e TC de tórax	A cada 6 semanas até RC; a seguir, a cada 3 meses (8x); depois, a cada 6 meses (4x)
	Ecografia abdominal	No pós-operatório, após 6 semanas e 3 meses; a seguir a cada 3 meses (8x); depois, a cada 6 meses (4x)
Histologia desfavorável	TC tórax	A cada 6 semanas até a RC; a seguir, a cada 3 meses (8x)
	TC abdominal e pélvica	No pós-operatório, após 6 semanas e 3 meses; a seguir, a cada 3 meses (8x)
	Ecografia abdominal e RX de tórax	A cada 6 meses (4x), iniciando 2 anos após o final do tratamento

RX: radiografia; TC: tomografia computadorizada; RC: remissão completa.

Devido aos efeitos tardios conhecidos, dependendo da modalidade de tratamento recebida, as crianças devem ter monitoradas suas funções hematológica, pulmonar, cardíaca e renal. Embora já tenham sido realizados estudos investigativos, até o momento não há marcador biológico sanguíneo de recidiva para o TW (Firoozi e cols., 2003).

Atualmente observa-se, que, a taxa de SG do TW, tanto dos estudos clínicos principais, quanto nas estatísticas populacionais internacionais, atinge 90%. Em nosso meio essa estatística não é oficialmente conhecida, em virtude de que existem poucos estudos que focaram esse tema e, também, principalmente, porque nunca foi realizado um levantamento nacional. Segundo os estudos encontrados no Brasil, a taxa da SG é variável, estando entre 43,75 e 100%, conforme visto na Tabela 8. Isso se deve a diferenças nas características das amostras e no período estudado. Por outro lado, também são escassos os estudos que avaliam dados epidemiológicos, de prognóstico,

de recidiva e sobre comorbidades. Assim, verifica-se a relevância da realização de estudos visando a avaliação das características clínicas e da evolução de indivíduos portadores de TW, para que possam ser obtidos dados nacionais suficientes que permitam delinear claramente o que acontece com os pacientes durante o manejo desta neoplasia.

## REFERÊNCIAS

- Abdallah FK, Macharia WM. Clinical presentation and treatment outcome in children with nephroblastoma in Kenya. *East Afr Med J*. 2001;78 Suppl 7:S43-7.
- Abreu AC, Menezes DB, Leite AJ, Pinto Filho R, Farias KV. Tumor de Wilms no HIAS. *J Pediatr (Rio J)*. 1984;57:130-4.
- Abu-Ghosh AM, Krailo MD, Goldman SC, Slack RS, Davenport V, Morris E, *et al*. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol*. 2002;13(3):460-9.
- Abuidris DO, Elimam ME, Nugud FM, Elgaili EM, Ahmed ME, Arora RS. Wilms tumour in Sudan. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;50(6):1135-7.
- Ahmed HU, Arya M, Tsiouris A, Sellaturay SV, Shergill IS, Duffy PG, *et al*. An update on the management of Wilms tumour. *EJSO*. 2007;33:824-831.
- Alfer W Jr, De Camargo B, Assuncao MC. Management of synchronous bilateral Wilms tumor: Brazilian Wilms Tumor Study Group experience with 14 cases. *J Urol*. 1993;150(5 Pt 1):1456-9.
- Andrews PE, Kelalis PP, Haase GM. Extrarenal Wilm's tumor: results of the National Wilm's Tumor Study. *J Pediatr Surg*. 1992;27(9):1181-4.
- Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, *et al*. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(1):4-18.
- Axl J, Murphy AJ, Seeley EH, Martin CA, Taylor C, Pierce J *et al*. Race disparities in Wilms Tumor Incidence and Biology. *J Surg Res* 2011;170(1):112-19.
- Baez F, Fossati Bellani F, Ocampo E, Conter V, Flores A, Gutierrez T, *et al*. Treatment of childhood Wilms' tumor without radiotherapy in Nicaragua. 2002 Jun;(6):944-8.
- Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, Nowak M, Zabel B, Adam M. Anaplastic Wilms' tumor, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 1994; 7(1):91-7.
- Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumor. Results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1978;41:1937-48.
- Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors in childhood: an update. *J Urol*. 1986;136:320-4.
- Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:158-68



Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet* 1998;79:268-73.

Bhatnagar S. Management of Wilms tumor: NWTS vs SIOP. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2009;14(1):6-14.

Bittencourt ACL, Fonseca Júnior LE, Mendonça N, Sapucaia JB, Cordeiro CO. Tumor de Wilms: estudo clínico patológico de 55 casos. *J Pediatr (Rio J)*. 1987;63(2):110-4.

Blute ML, Kelalis PP, Offord KP, Breslow N, Beckwith JB, D'Angio GJ. Bilateral Wilms tumor. *J Urol*. 1987;138(4 Pt 2):968-73.

Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ. Anaplastic Wilms tumor: clinical and pathologic studies. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):513-20.

Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst*. 1982;68(3):429-36.

Breslow NE, Langholz B: Childhood cancer incidence: Geographical and temporal variations. *Int J Cancer*. 1983;32:703-16.

Breslow NE, Churchill G, Nesmith B, Thomas PR, Beckwith JB, Othersen HB *et al*. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metastasis at diagnosis. *Cancer*. 1986;58:2501-11.

Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms tumor: report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer Res*. 1988;48:1653-1657.

Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21(3):172-81.

Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. 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*. 2005;174(5):1972-5.

Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, Reeve AE. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):260-7.

Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, Murphy MFG, *et al*. Secondary malignant neoplasms following Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*. 2010;127(3):657-66.

Brisse HJ, Smets AM, Kaste SC, Owens CM. Imaging in unilateral Wilms tumour. *Pediatr Radiol*. 2008a;38(1):18-29.

Brisse HJ, Schleiermacher G, Sarnacki S, Helfre S, Philippe-Chomette P, Boccon-Gibod L, *et al.* Preoperative Wilms tumor rupture: a retrospective study of 57 patients. *Cancer*. 2008b;113(1):202-13.

British Society for Human Genetics [homepage da Internet] Surveillance for Wilms Tumour in at-risk individual- Pragmatic recommendations for best practice [acesso em 10 nov 2012]. Disponível em: <http://www.bshg.org.uk>

Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, *et al.* Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(4):233-40.

Carli M, Frascella E, Tournade MF, de Kraker J, Rey A, Guzzinati S, Burgers JM, Delemarre JF, Masiero L, Simonato L. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29(4):239-44.

Cheah PL, Looi LM, Lin HP. Wilms' tumour in Malaysian children: a histopathological study of cases encountered at the University Hospital, Kuala Lumpur over a 22-year period. *Malays J Pathol*. 1992;14(2):111-5.

Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, *et al.* Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010;24(5):449-69.

Coppes MJ, Haber DA, Grundy PE. Genetic events in the development of Wilms' tumor. *N Eng J Med* 1994;331(9):586-90

Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM, *et al.* Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer*. 1999;85(7):1616-25.

Corn BW, Goldwein JW, Evans I, D'Angio GJ. Outcomes in low-risk babies treated with half-dose chemotherapy according to the Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1992;10(8):1305-9.

Cotton C, Peterson S, Norkool PA, Takashima J, Grigoriev Y, Breslow NE. Early and late mortality diagnosis of Wilms tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1304-1309.

D'Angio GJ. Pre- or post-operative treatment for Wilms tumor? Who, what, when, where, how, why and which. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(6):545-9.

D'Angio, GJ. The National Wilms Tumor Study: a 40 year perspective. *Lifetime Data Anal*. 2007;13 (4):463-70.

Davidoff AM, Soutter AD, Shochat SJ. Wilms tumor presenting with abdominal pain: a special subgroup of patients. *Ann Surg Oncol*. 1998;5(3):213-5.

Davidoff AM. Wilms' Tumor. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(3):357-64.

Davidson A, Hartley P, Desai F, Daubenton J, Rode H, Millar A. Wilms tumour experience in a South African centre. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(4):465-71.

De Camargo B, Franco EL. A randomized clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' tumor. Results after extended follow-up. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Cancer*. 1994;73(12):3081-6.

De Camargo B, Santos MO, Rebelo MS, Reis RS, Ferman S, Noronha CP *et al*. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int J Cancer*. 2010;126:715-20.

De Camargo B, de Oliveira Ferreira JM, de Souza Reis R, Ferman S, de Oliveira Santos M, Pombo-de-Oliveira MS. Socioeconomic status and the incidence of non-central nervous system childhood embryonic tumours in Brazil. *BMC Cancer*. 2011;11:160.

Delemarre, JF, Sandstedt B, Harms D, Boccon-Gibod L, Vujanić GM. The new SIOP (Stockholm) working classification of renal tumours of childhood. *Med Pediatr Oncol*. 1996;26(2):145-6.

Dome JS, Ritchey ML, Kalapurakal J, Perlman EJ, Coppes MJ, Grundy PE. Renal Tumors. In: Pizzo PA, Poplack D, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5<sup>th</sup>. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 905-932.

Dome JS, Liu T, Krasin M, Lott L, Shearer P, Daw NC, *et al*. Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2002;24(3):192-8.

Dome JS, Bockhold CA, Li SM, Baker SD, Green DM, Perlman EJ, *et al*. High telomerase RNA expression level is an adverse prognostic factor for favorable-histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol*. 2005;23(36):9138-45.

Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, *et al*. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 2006;24(15):2352-8.

Drugline.org [homepage da Internet] Medical Dictionary Definitions- Nephroblastomatosis [acesso em 10 nov 2012] Disponível em: <http://www.drugline.org/medic/term/nephroblastomatosis/>

Ehrlich PF. Wilms tumor: progress and considerations for the surgeon. *Surg Oncol*. 2007;16(3):157-71.

Ekenze SO, Agugua-Obianyo NE, Odetunde OA. The challenge of nephroblastoma in a developing country. *Ann Oncol*. 2006;17(10):1598-600.

Faranoush M, Bahoush A, Mehrvar A, Hejazi S, Vossough P, Hedayatiasl AA. Wilms' Tumor: Epidemiology and Survival. *Res J Biol Sci*. 2009;4(1):86-9.

Faria P, Beckwith JB, Michra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N *et al.* Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor – new definitions with prognostic significance : a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol.* 1996;20:909-20.

Firoozi F, Kogan BA. Follow-up and management of recurrent Wilms' tumor. *Urol Clin North Am.* 2003;30(4):869-79.

Franco EL, De Camargo B, Saba L, Marques LA. Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilms' Tumor: results of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Int J Cancer.* 1991;48(5):641-6.

Grabois MF, Mendonça GAS. Prognóstico de pacientes com tumor de Wilms unilateral no Rio de Janeiro, 1990-2000. *Rev Saúde Pública.* 2005; 39(5):731-7.

Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *Urol Clin North Am.* 2000; 27(3):443-54.

Green DM, Breslow NE, li Y, Grundy PE, Shochat SJ, Takashima J, *et al.* The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tumor patients with pulmonary metastases: a report from the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg.* 1991;26(6):728-33.

Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Norkool P. Screening of children with hemihypertrophy, aniridia and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:188-192.

Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ, *et al.* Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1994;12(10):2126-31.

Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, Grundy PE, Ritchey ML, *et al.* Wilms Tumor. *CA Cancer J Clin.* 1996;46(1):46-63.

Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, *et al.* Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3744-51.

Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, *et al.* Correction to "Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor". *J Clin Oncol.* 2003;21(12):2447-8.

Green DM. Controversies in the management of Wilms tumour – immediate nephrectomy or delayed nephrectomy? *Eur J Cancer.* 2007;43(17):2453-6.

Grundy P, Breslow N, Green DM, Sharples K, Evans A, D'Angio GJ. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1989;7(5):638-47.

Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumor predicts an adverse outcome. *Cancer Res*. 1994;54:2331-33

Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, *et al*. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(29):7312-21.

Grundy PE, Green DM, Dirks AC, Berendt AE, Breslow NE, Anderson JR, *et al*. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):631-5.

Hamilton TE, Green DM, Perlman EJ, Argani P, Grundy P, Ritchey ML, Shamberger RC. Bilateral Wilms' tumor with anaplasia: lessons from the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg*. 2006;41(10):1641-4.

Hennigar RA, O'Shea PA, Grattan-Smith JD. Clinicopathologic features of nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Adv Anat Pathol* 2001;8:276-789.

Hernández-Cruz L, Danglot-Banck C, Rosa-Morales V de la, Gómez-Gómez M, Fajardo-Gutiérrez A. Aspectos epidemiológicos del tumor de Wilms, en niños atendidos en hospitales de la ciudad de México. *Revista Mexicana de Pediatría*. 1996;63:212-8.

Instituto Nacional do Cancer [homepage na Internet]. Estatísticas do cancer-Incidência- Câncer no Brasil: dados dos Registros de Base Populacional [acesso em 5 nov 2012]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br>

Jones B, Breslow NE, Takashima J. Toxic deaths in the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1984;2(9):1028-33.

Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Canc Treat Rev*. 2010;36(4):277-85.

Kalapurakal J, Dome JS, Perlman EJ, Mologolowkin M, Haase G, Grundy P, *et al*. Management of Wilms tumour: current practice and future goals. *Lancet*. 2004;5:37-46.

Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, Levitt GA, Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008;38(1):2-17.

Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol* 2009;5(1):56-65.

Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, et al. WT-1 is required for early kidney development. *Cell*. 1993;74(4):679-91

Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Ann Oncol*. 2002;13(6):819-29.

Kremer LC, Caron HN. Anthracycline cardiotoxicity in children. *N Engl J Med*. 2004;351(2):120-1.

Landolsi A, Ben Fatma L, Kallel K, Gharbi O, Zakhama A, Golli M, et al. Étude anatomoclinique et pronostique des néphroblastomes dans le centre tunisien. *Annales d'urologie*. 2003;37(4):164-9.

Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;137C:53-71.

Latorre DGM, Bravo M, Noël GA, Mirkin D, Vildósola C. Tumor de Wilms: Análisis de 23 casos. *Rev Chilena de Pediatría*. 1976;47:51-7.

Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, Delemarre JF, Jereb B, Ahstrom L, 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 (S.I.O.P.). *Cancer*. 1976;38:647-54.

Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JF, Sarrazin D, et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol*. 1983;1:604-9.

Leung RS, Liesner R, Brock P. Coagulopathy as a presenting feature of Wilms tumour. *Eur J Pediatr*. 2004;163(7):369-73.

Maas MH, Cransberg K, van Grotel M, Pieters R, van den Heuvel-Eibrink MM. Renin-Induced hypertension in Wilms tumor patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(5):500-3.

Madani A, Zafad S, Harif M, Yaakoubi M, Zamiati S, Sahraoui S, et al. Treatment of Wilms tumor according to SIOP 9 protocol in Casablanca, Morocco. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;46(4):472-5.

Malkin D, Sexsmith E, Yeger H, Williams BR, Coopes MJ. Mutations of the p53 tumor suppressor gene occur infrequently in Wilms' tumor. *Cancer Res* 1994;54(8):2077-79.

Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist*. 2005;10(10):815-26.

Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, Vujanic GM, Marsden B, Shannon R, *et al*. The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer*. 2000;83(5):602-8.

Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, Hutton C, Stevens S, Machin D, *et al*. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer*. 2006;42(15):2554-62.

Morgan E, Baum E, Breslow N, Takashima J, D'Angio G. Chemotherapy-related toxicity in infants treated according to the Second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1988;6(1):51-5.

Nephroblastoma Clinical Trial and Study – SIOP 2001 Protocol. International Society of Paediatric Oncology. [acesso em 03 Jan 2013]. Disponível em: [http://web.visu.uni-saarland.de/rtsg/fileadmin/templates/logistix/files/SIOP Interim Statistical Report.pdf](http://web.visu.uni-saarland.de/rtsg/fileadmin/templates/logistix/files/SIOP_Interim_Statistical_Report.pdf)

Oak SN, Parelkar SV, editors. Wilms tumor: Saga of a century. 2<sup>nd</sup> ed. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd; 2002.

Owens CM, Veys PA, Pritchard J, Levitt G, Imeson J, Dicks-Mireaux C. Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol*. 2002;20(12):2768-73.

Parkin, DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B, Young JL. International incidence of childhood cancer. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1988. Vol I [IARC Scientific Publications,87].

Pastore G, Carli M, Lemerle J, Tournade MF, Voute PA, Rey A, *et al*. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of studies by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Med Pediatr Oncol*. 1988;16(1):7-11.

Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E. Malignant renal tumors incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42:2103-2114.

Pathologyoutlines.com [homepage da Internet] Surgical Pathology Chapters-Kidney tumor [acesso em 10 nov 2012]. Disponível em: <http://www.pathologyoutlines.com>

Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, *et al.* Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;46 (5):1239-46.

Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, Mauer SM, Manivel JC, Striegel JE, *et al.* Germline mutations in the Wilms' tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67:437-47.

Perlman EJ, Grosfeld JL, Togashi K, Boccon-Gibon L. Nephroblastoma. In: Eble, JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, editors. *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs.* Lyon: IARC Press; 2004a. p. 48-52

Perlman EJ, Dijoud F, Boccon-Gibod L. Nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Ann Pathol.* 2004b;24:510-515.

Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol.* 2005;8(3):320-38.

Perlman EJ, Grundy PE, Anderson JR, Jennings LJ, Green DM, Dome JS, *et al.* WT1 mutation and 11P15 loss of heterozygosity predict relapse in very low-risk wilms tumors treated with surgery alone: a children's oncology group study. *J Clin Oncol.* 2011;29(6):698-703

Pritchard J, Imeson J, Barnes J, Cotterill S, Gough D, Marsden HB, *et al.* Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):124-33.

Puma N, Ruggiero A, Ridola V, Maurizi P, Lazzareschi I, Attinà G, *et al.* Anthracycline-related cardiotoxicity: risk factors and therapeutic options in childhood cancers. *Signa Vitae.* 2008;3(1)30-4.

Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, *et al.* Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr.* 2004;216(3):132-40.

Rha SE, Byun JY, Jung SE, Oh SN, Choi YJ, Lee A, *et al.* The renal sinus: pathologic spectrum and multimodality imaging approach. *Radiographics.* 2004 Oct;24 Suppl 1:S117-31.

Ritchey ML, Kelalis PP, Haase GM, Shochat SJ, Green DM, D'Angio G. Preoperative therapy for intracaval and atrial extension of Wilms tumor. *Cancer.* 1993a;71(12):4104-10.

Ritchey ML, Kelalis PP, Etzioni R, Breslow N, Shochat S, Haase GM. Small bowel obstruction after nephrectomy for Wilms' tumor. A report of the National Wilms' Tumor Study-3. *Ann Surg.* 1993b;218(5):654-9.



Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, Takashima J, Moksness J, Zuppan CW, *et al.* Management and outcome of inoperable Wilms tumor. A report of National Wilms Tumor Study-3. *Ann Surg.* 1994;220(5):683-90.

Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, *et al.* Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1996;26(2):75-80.

Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, Horwitz J, Bergemann T, Breslow NE. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg.* 2001;192(1):63-8.

Rogers T, Bowley DM, Poole J, Swanepoel P, Wainwright J, Beale P, *et al.* Experience and outcomes of nephroblastoma in Johannesburg, 1998 - 2003. *Eur J Pediatr Surg.* 2007;17(1):41-4.

Rosai J, editor. *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology.* 9<sup>th</sup>. St Louis, Missouri: Mosby; 2004.

Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;129:29-34.

Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V. Wilms tumor genetics: mutations in WT1, WTX, and CTNNB1 account for only about one-third of tumors. *Genes Chromossoms Cancer.* 2008;47(6):461-70.

Sangkhatat S, Chotsampancharaen T, Kayasut K, Patrapinyokul S, Chiengkriwate P, Kitichet R, *et al.* Outcomes of pediatric nephroblastoma in southern Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9(4):643-7.

Schweisguth O, Bamberger J. Nephroblastoma in children. *Ann Chir Infant.* 1963;4:335-54.

Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet.* 2006a;43(9):705-15.

Scott RH, Walker L, Olsen OE, Levitt G, Kenney I, Maher E, *et al.* Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child.* 2006b;91(12):995-9.

Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, *et al.* Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg.* 1999 Feb;229(2):292-7.

Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, Bergemann TL, Loechelt-Yoshioka T, Breslow NE, *et al.* Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg.* 2001; 234(1):116-21.

Sharpe CR, Franco EL, De Camargo B, Lopes LF, Barreto JH, Johnsson RR, *et al.* Parental exposures to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol.* 1995;141(3):210-7.

Sharpe CR, Franco EL. Use of dipyron during pregnancy and risk of Wilms' tumor. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Epidemiology.* 1996;7(5):533-5.

Shearer P, Kapoor G, Beckwith JB, Takashima J, Breslow N, Green DM. Secondary acute myelogenous leukemia in patients previously treated for childhood renal tumors: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(2):109-11.

Sinniah D, Muthiah M, Lin HP, Somasundaram K. Review of Wilms' tumour in Malaysian children. *Singapore Med J.* 1981 Feb;22(1):24-7.

Smets AM, van Tinteren H, Bergeron C, De Camargo B, Graf N, Pritchard-Jones K, *et al.* The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOP 2001 study. *Eur J Cancer.* 2012;48(7):1060-5.

Stiller CA, Parkin, DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. *Br Med Bull* 1996;52(4):682-703.

Sudour H, Audry G, Schleimacher G, Patte C, Dussart S, Bergeron C. Bilateral Wilms tumors (WT) treated with the SIOP 93 protocol in France: epidemiological survey and patient outcome. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(1):57-61.

Surveillance Epidemiology and End Results [homepage na Internet]. Cancer Statistics- Contents of the SEER Cancer Statistics Review 1975-2009 (Vintage 2009 Populations)- Childhood Cancer by the ICCC [acesso em 18 dez 2012]. Disponível em: <http://www.seer.cancer.gov>

Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology.* 2002;60(6):1083-9.

Takamatu EE, Selistre SGA, de Castro Júnior CG, de Fraga JCS, Brunetto AL. Tumor de Wilms: características clínicas e cirúrgicas. *Revista da AMRIGS.* 2007;51(2):105-113.

Tanaka E, Cassilha A, Abrão D, Jachimowski R, Militão LA. Tumor de Wilms: análise de 32 casos. Liga Paranaense de Combate ao Câncer. Informe científico. Curitiba, Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa. 1987:137-52.

Teixeira RAP, Bruniera P, Sredni ST, de Próspero JD. Tumor de Wilms: avaliação clínica, histológica, imunoistoquímica (p53) e prognóstico. *Pediatria (São Paulo).* 2001; 23(2):137-45.

Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, Deutsch M, Sklar CA, Oeffinger KC, Armstrong G, Robison LL, Green DM. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. 2011;57(7):1210-6.

Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA, Lemerle J, de Kraker J, Delemarre JF, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. J Clin Oncol. 1993;11(6):1014-23.

Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. J Clin Oncol. 2001;19(2):488-500.

Tumblr.com [homepage da Internet] New York City [acesso em 10 nov 2012]. Disponível em: <http://www.tumblr.com/tagged/aniridia>

Uba AF, Chirdan LB. Childhood Wilms' tumour: prognostic factors in North Central Nigeria. West Afr J Med. 2007;26(3):222-5.

Verschuur AC, Vujanic GM, Van Tinteren H, Jones KP, de Kraker J, Sandstedt B. Stromal and epithelial predominant Wilms tumours have an excellent outcome: the SIOP 93 01 experience. Pediatr Blood Cancer. 2010;55(2):233-8.

Voûte PA, Tournade MF, Lemerle J. Results of studies conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) from 1971–1978 concerning Wilms' tumor [abstract 14]. Abstracts of the Tenth Meeting of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP), Brussels, Belgium, September, 1978, pp 3-5.

Vujanic GM, Harms D, Sandstedt B, Weirich A, de Kraker J, Delemarre JF. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. Med Pediatr Oncol. 1999;32:317-323.

Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. Med Pediatr Oncol. 2002;38(2):79-82.

Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms tumor study 3. Med Pediatr Oncol. 2003;40(1):18-22.

Vujanic GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. J Clin Pathol. 2010;63(2):102-9.

Walker G. Sarcoma of the kidney in children: A critical review of the pathology, symptomatology, prognosis, and operative treatment as seen in one hundred and forty-five cases. *Ann Surg.* 1897; 26(5): 529–602.

Webpathology.com [homepage da Internet] Collection of Surgical Pathology Images- Genitourinary Tract [acesso em 10 nov 2012] Disponível em: <http://www.webpathology.com>

Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Luckey DW. Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol.* 1989;13(6):439-58.

Wharton, LR. Preoperative irradiation of massive tumors of the kidney: a clinical and pathologic study. *Arch Surg.* 1935;30(1):35-51.

Wilde JC, Lameris W, van Hasselt EH, Molyneux EM, Heij HA, Borgstein EG. Challenges and outcome of Wilms' tumour management in a resource-constrained setting. *Afr J Paediatr Surg.* 2010;7(3):159-62.

Wilimas JA, Magill L, Parham DM, Kumar M, Douglass EC. The potential for renal salvage in nonmetastatic unilateral Wilms' tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1991;13(3):342-4.

Willetts IE. Jessop and the Wilms' tumor. *J Pediatr Surg.* 2003;38(10):1496-8.  
Wilms M. Mischgeschwulste der Niere. In George A, ed. *Die Mischgeschwulste.* Leipzig. 1899;5-90.

Wright KD, Green DM, Daw NC. Late effects of treatment for Wilms Tumor. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009;26(6):407-13.

Yildiz I, Yüksel L, Ozkan A, Apak H, Celkan T, Danismend N, *et al.* Multidisciplinary approach to Wilms' tumor: 18 years of experience. *Jpn J Clin Oncol.* 2000 Jan;30(1):17-20.

Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study pathology Center. *Hum Pathol.* 1988;19: 1199-1209.

## 2 OBJETIVOS

O TW é considerado a neoplasia maligna renal mais comum da infância. As crianças com este tumor vêm apresentando uma melhora considerável no prognóstico nas últimas décadas, devido às melhorias do cuidado à saúde e ao desenvolvimento de novas formas de tratamento. Mesmo assim, os sobreviventes ainda apresentam um risco de recidivas e de comorbidades relacionadas ao próprio tratamento do tumor. Assim, frente a estes aspectos, a avaliação das características clínicas e da evolução de indivíduos portadores de TW é constantemente necessária. Como o Hospital da Criança Conceição (HCC) de Porto Alegre é considerado um centro de referência no Estado do Rio Grande do Sul na avaliação e tratamento de pacientes com TW, e são escassos os estudos relacionados em nosso país, decidimos realizar este estudo. Esse trabalho será importante para aperfeiçoar o melhor manejo e seguimento desses indivíduos, o que será importante também para o nosso hospital.

Assim, o objetivo do nosso estudo foi verificar aspectos associados à caracterização e evolução clínica dos pacientes com TW, como estadiamento no diagnóstico, tratamento, complicações da própria doença e relacionadas ao tratamento, recidivas e possíveis fatores prognósticos.

### **3 ARTIGOS CIENTÍFICOS REDIGIDOS EM INGLÊS**

#### **3.1. Trabalho submetido à publicação**

##### **Wilms tumor in Latin America**

Valentina Oliveira Provenzi, Rafael Fabiano Machado Rosa, Rosana Cardoso Manique Rosa, Adriana Vial Roehe, Pedro Paulo Albino dos Santos, Fabrícia Rennó Soderer Faulhaber, Ceres Andréia Vieira de Oliveira, Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Artigo submetido ao “Pediatrics International”.**

**Category of manuscript:** Original Articles - Clinical Investigations

**Title:** Wilms Tumor in Latin America

**Running title:** Wilms tumor in Latin America

**Authors:**

Valentina Oliveira Provenzi, MD; Rafael Fabiano Machado Rosa, PhD; \*,  
Rosana Cardoso Manique Rosa, MD; Adriana Vial Roehe, PhD; Pedro Paulo  
Albino dos Santos, MD; Fabrízia Rennó Soderó Faulhaber, MD; Ceres Andréia  
Vieira de Oliveira, MD; Paulo Ricardo Gazzola Zen, PhD.

**Institution:** Grupo Hospitalar Conceição (GHC) and Universidade Federal de  
Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, RS, Brazil.

**Corresponding author:**

Prof. Paulo Ricardo Gazzola Zen MD PhD

Genética Clínica – UFCSPA / CHSCPA

Rua Sarmiento Leite, 245 / 403

CEP: 90050-170 Porto Alegre - RS – Brazil

Phone: 55-51-33038771 Fax: 55-51-33038810

E-mail: [paulozen@ufcspa.edu.br](mailto:paulozen@ufcspa.edu.br)

**Number of text pages: 6**

**Number of reference pages: 2**

**Number of tables: 1**

**Number of figures: 0**

**Number of legends: 0**



## **Abstract**

**Background:** Wilms tumor (WT) is the most common renal malignancy of childhood, and epidemiological studies are important to characterize its presentation in a specific population and identify signs and symptoms that would aid in clinical diagnosis and management of the patients.

**Method:** Our objective was to verify the epidemiological profile of patients with WT consecutively diagnosed in a referral hospital in southern Brazil and compare it to Latin America. The analysis was performed using Excel program and SPSS version 17.0. The significance level was of  $P < 0.05$ .

**Results:** Our final sample consisted of 45 patients. The relationship between male and female was 1.25:1. The mean age was 43.9 months and all were Euro-descendants. Palpable abdominal mass was the main reason for the referral (70.7%). The most common signs and symptoms were: abdominal mass in 42 (93.3%) and hypertension in 34 (79.1%). Malformations were observed in 9 patients (20%), especially cryptorchidism (4.4%). There was a case in association with Fanconi's anemia (2.2%). Three cases were bilateral (6.7%). The majority of patients had stage III and IV (62.2%). In our analysis, we found that patients with malformations had an earlier age at diagnosis ( $P = 0.018$ ) and more bilateral disease ( $P = 0.044$ ).

**Conclusion:** We verify that the diagnosis of WT has been delayed both in our sample, as in other studies of Latin America. Malformations such as aniridia and hemihypertrophy, as well as the association between abdominal mass and hypertension should always alert the pediatrician about the risk of this tumor.

**Key words:** Wilms tumor, Latin America, diagnosis, congenital abnormalities, Fanconi anemia.

## Introduction

Wilms tumor (WT) is the most common renal malignancy of childhood, representing about 95% of renal tumors and 5.5% of malignant tumors of the child.<sup>1</sup> In Brazil, the city of Porto Alegre, State of Rio Grande do Sul, has the second highest average age-adjusted incidence in the country, behind only Goiânia (State of Goiás).<sup>2</sup>

The first major epidemiological study of WT developed in Brazil was held in 1986 with the creation of the Brazilian Cooperative Group for the Treatment of Wilms Tumor.<sup>3</sup> Studies like this are important to characterize the presentation of the disease in a specific population and identify signs and symptoms that would aid in clinical diagnosis and management of the patients.

Thus, the aim of our study was to describe the epidemiology of WT in a sample of patients diagnosed in a referral hospital in southern Brazil and compare it to Latin America.

## Methods

The sample consisted of consecutive patients diagnosed with WT in an oncology service of a referral hospital in southern Brazil, in the period between 1989 and 2009. The clinical, radiological and pathological findings were collected from the medical records. Patients with incomplete medical records were excluded from the study.

The age of the patients was classified according to Grabois *et al.*:<sup>4</sup> 0-23 months; 24-47 months and  $\geq 48$  months. As for the city of origin, the patients were

divided into from the capital, metropolitan area, countryside towns and out of the State of Rio Grande do Sul. For birth weight, we used the classification described by Hernández-Cruz *et al.*<sup>5</sup> They considered high weight measurements  $\geq 4000$  grams.<sup>6</sup> The tumor staging was based on the finding of localized or metastatic disease, according to the SIOP (International Society of Paediatric Oncology). The stages were grouped into I and II, III and IV, and V, similar to Grabois *et al.*<sup>4</sup> To study the pre-chemotherapy tumor volume was used the ratio between it and the weight of the patient at moment of diagnosis. In the results of the biopsy and the surgical specimen, the confirmed cases of WT were divided on with and without the presence of anaplasia. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital.

The analysis was performed using Excel program and SPSS version 17.0. Statistical tests included the chi-square test or Fisher exact test to compare proportions and Mann-Whitney or Kruskal-Wallis test for comparisons between groups of asymmetric variables. In assessing the association between continuous variables, the Spearman correlation test was applied. Only P values  $< 0.05$  were considered as significant.

## **Results**

We identified 50 patients diagnosed with WT, and 5 were excluded due to incomplete data. Of the 45 included, 25 (55.5%) were male, and the relationship between the sexes was 1.25:1. Their ages at diagnosis ranged from 4 to 101 months (mean 43.9), and 73% were below 5 years of age. In relation to

ethnicity, all were Euro-descendants. The majority (56.8%) were originated from countryside towns (Table 1).

The main reason for the referral was palpable abdominal mass (70.7%). The most common signs and symptoms were: abdominal mass in 42 (93.3%) and hypertension in 34 (79.1%). Malformations were observed in 9 patients (20%), especially cryptorchidism (4.4%). The other observed abnormalities consisted of: cleft palate (N= 1), microcephaly (N= 1), bicuspid aortic valve with mild stenosis (N= 1) and clubfoot (N= 1). There was a case in association with Fanconi's anemia (2.2%).

In our sample, we found 3 cases of bilateral WT (6.7%). The average of the pre-chemotherapy tumor volume obtained through ultrasound was 1126.9 cm<sup>3</sup>. The majority of patients had stage III and IV at diagnosis (62.2%) (Table 1).

As to the pathological findings, the punch biopsy was useful in confirming the diagnosis in 35 patients (77.8%). It did not identify instances of anaplasia. In the removed kidneys, focal anaplasia was observed in 4 cases (9.8%) and diffuse in 1 (2.4%) (Table 1). Although no association was found between anaplasia and tumor stage (P= 0.25), 4 of 6 cases (66.7%) were found in the group of more advanced stages (III and IV). There were 6 cases (13.3%) with metastasis to regional lymph nodes (Table 1).

We found that patients with malformations had an earlier age at diagnosis (P= 0.018). Furthermore, presented more WT with bilateral disease (P= 0.044). We did not find any association between staging with age at diagnosis (P= 0.56), sex (P= 0.58), number of symptoms (P= 0.2) and the relationship between pre-chemotherapy tumor volume and the patient's weight at diagnosis (P= 0.19).

The relationship between pre-chemotherapy tumor volume and weight of the patient at diagnosis did not predict the presence of anaplasia ( $P= 0.73$ ), regional lymph node metastasis ( $P= 0.66$ ) or number of symptoms at diagnosis ( $P= 0, 52$ ).

## Discussion

Assessing epidemiological studies developed in Latin America, using the major databases available (PubMed, SciELO and LILACS), we find a total of 9 studies, 7 of them Brazilians and only one in the southern region of the country (Table 1).<sup>3-5,7-12</sup> As for demographics, there is a variability in the distribution between the sexes. However, in general, this difference appears to be minimal. Regarding the average age at diagnosis, our average was similar to two studies, ranging from 46.8 to 48 months.<sup>7,8</sup> Two studies, like us, showed a prevalence of Euro-descendants.<sup>7,9</sup>

As for the reason for referral, this information was assessed only by Latorre *et al.*, in 1976.<sup>10</sup> However, it was not possible to determine the frequencies of many reasons for referral. They point that WT was described as an incidental finding in 5 patients (21.7%) and in our study this was observed in 3 cases (6.7%). Birth weight was evaluated only by Hernández-Cruz *et al.*<sup>5</sup> As in our study, these authors observed a higher frequency of birth weight between 3000 and 3999 grams. High weight was observed in 12 cases (21.8%) compared to 2 (4.4%) in our study. Regarding the signs and symptoms, stands out the finding of abdominal mass, whose frequency varies in studies between 67.6 and 100%.<sup>3,5,8-10</sup> It is noteworthy the high frequency of hypertension among our

patients (75.6%). Hematological abnormalities, as coagulation disorder, observed in 1 of our patients (2.2%), were described only by Hernández-Cruz *et al.*<sup>5</sup>

As for malformations, only 4 studies described them. The frequencies of these defects varied between 3.1 and 13%. In our sample, this value was higher, of 20%. The main malformations observed in all studies were cryptorchidism/hypospadias (2.6 to 8.9%). Patients with these defects had an earlier age at diagnosis. This finding is related in the literature to the type of malformation observed. For example, Breslow *et al.*<sup>13</sup> described that patients specifically with aniridia, criptoquidia/hypospadias and other genital abnormalities had an earlier age at diagnosis.

As for syndromes, our study was the only one to describe a case of Fanconi anemia. Bittencourt *et al.*<sup>12</sup> reported a patient with Beckwith-Wiedemann syndrome. In the literature, there is description that individuals with Fanconi anemia, a condition considered rare, exhibit increased risk for the development of WT, and the frequency of renal tumors is 3%.<sup>14</sup> As for sidedness, frequency of bilaterality ranged from 0 to 15%,<sup>4,7,10,11</sup> and our index was intermediate (7,1%). In our study, we observed an association between bilateral tumor and malformations, which would indicate the influence of a genetic factor in the etiology of WT, as suggested by Breslow *et al.*<sup>13</sup>

Our study was the only to describe the average of pretreatment tumor volume. As observed in the results, we did not verify significant association of the relationship of the same with the weight of the patient at diagnosis for predicting

the presence of anaplasia, metastases in regional lymph nodes or number of symptoms at the diagnosis.

As for the staging, there was a preponderance of stages III and IV,<sup>7,8,10-12</sup> as in our study. The description of biopsy was performed only in our sample, and the same proved quite useful in confirming the diagnosis of WT (77.8%).

Franco *et al.*<sup>3</sup> were the only ones to describe whether the tumor was single or multicenter (Table 1). As for histology, it was favorable in most studies that described it. Diffuse anaplasia was more frequently found in the study of Grabois *et al.*<sup>4</sup> Nephroblastomatosis was only described by Franco *et al.*<sup>3</sup> and Teixeira *et al.*<sup>9</sup> The lymph node metastasis was reported in 6.8 to 20.5% of cases.<sup>4,8,9</sup> In our study, this index was 13.3%.

Thus, in our study we could broadly evaluate the epidemiological profile of patients diagnosed with WT in Brazil and Latin America. It is striking that the diagnosis of this tumor is still delayed, leading to important consequences for its management and prognosis. Malformations are frequent, and defects such as aniridia and hemihypertrophy should always alert the pediatrician about the risk of this tumor. Moreover, the association between abdominal mass and hypertension in a child should always remember the possibility of WT. The identification of these findings could aid in the diagnosis of WT still in initial stages.

### **Acknowledgment**

We thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) for the scholarship received.



## References

1. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; **36**: 277-85.
2. Camargo B de, Santos MO, Rebelo MS, Reis RS, Ferman S, Noronha CP *et al*. Cancer incidence among children and adolescents in Brazil: first report of 14 population-based cancer registries. *Int. J. Cancer*. 2010; **126**: 715-20.
3. Franco EL, Camargo B de, Saba L, Marques LA. Epidemiological and clinical correlations with genetic characteristics of Wilms' tumor: results of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Int. J. Cancer*. 1991; **48**: 641-6.
4. Grabois MF, Mendonça GAS. Prognóstico de pacientes com tumor de Wilms unilateral no Rio de Janeiro, 1990-2000. *Rev. Saúde Pública*. 2005; **39**: 731-7.
5. Hernández-Cruz L, Danglot-Banck C, Rosa-Morales V de la, Gómez-Gómez M, Fajardo-Gutiérrez A. Aspectos epidemiológicos del tumor de Wilms, en niños atendidos en hospitales de la ciudad de México. *Revista Mexicana de Pediatría*. 1996; **63**: 212-8.
6. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P *et al*. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. 2010; **24**: 449-69.
7. Tanaka E, Cassilha A, Abrão D, Jachimowski R, Militão LA. Tumor de Wilms: análise de 32 casos. *Liga Paranaense de Combate ao Câncer. Informe científico*. Curitiba, Centro de Projetos de Ensino e Pesquisa. 1987: 137-52
8. Takamatu EE, Selistre SGA, Castro Júnior CG de, Fraga JCS de, Brunetto AL. Tumor de Wilms: características clínicas e cirúrgicas. *Revista da AMRIGS*. 2007; **51**: 105-13.

9. Teixeira RAP, Bruneira P, Srendi ST, Próspero JD. Tumor de Wilms: avaliação clínica, histológica, imunoistoquímica (p53) e prognóstico. *Pediatria (São Paulo)*. 2001; **23**: 137-45.
10. Latorre DGM, Bravo M, Noël GA, Mirkin D, Vildósola C. Tumor de Wilms: Análisis de 23 casos. *Rev. Chilena de Pediatría*. 1976; **47**: 51-7.
11. Abreu AC, Menezes DB, Leite AJ, Pinto Filho R, Farias KV. Tumor de Wilms no HIAS. *J. Pediatr. (Rio J)*. 1984; **57**: 130-4.
12. Bittencourt AL, Fonseca Júnior LE, Mendonça N, Sapucaia JB, Cordeiro CO. Tumor de Wilms: estudo clínico patológico de 55 casos. *J. Pediatr. (Rio J)*. 1987; **63**: 110-4.
13. Breslow N, Beckwith B, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms' tumor: Report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer. Res.* 1988; **48**: 1653-7.
14. Chen H. Atlas of genetic diagnosis and counseling. New Jersey: Humana Press; 2006.

Table 1. Latin American studies that assessed the epidemiological profile of patients with Wilms tumor.

STUDIES	Present Study	Latorre <i>et al.</i> <sup>10</sup>	Abreu <i>et al.</i> <sup>11</sup>	Tanaka <i>et al.</i> <sup>7</sup>	Bittencourt <i>et al.</i> <sup>12</sup>	Franco <i>et al.</i> (GCBTTW) <sup>3</sup>	Hernandez-Cruz <i>et al.</i> <sup>5</sup>	Teixeira <i>et al.</i> <sup>9</sup>	Grabojs <i>et al.</i> <sup>4</sup>	Takamatu <i>et al.</i> <sup>8</sup>
<b>FEATURES</b>										
<b>COUNTRY</b>	Brazil	Chile	Brazil	Brazil	Brazil	Brazil	Mexico	Brazil	Brazil	Brazil
<b>SAMPLE (N)</b>	45	23	16	32	55	176	55	39	132	56
<b>DEMOGRAPHIC</b>										
<b>Sex (Male : Female)</b>	1.25 : 1	ND	1.28 : 1	1.13 : 1	1.1 : 1	0.83 : 1	0.6 : 1	0.85 : 1	0.71 : 1	0.80 : 1
<b>Mean age at diagnosis (months)</b>	43.9	ND	ND	46.8	ND	ND	ND	58.2	ND	48
<b>Ethnicity</b>										
Euro-descendants	35	ND	ND	30	12	ND	ND	31	ND	ND
<b>REASON FOR REFERRAL</b>										
Abdominal mass	29	?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Investigation of renal tumor	8	-	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Incidental finding	3	5	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Abdominal pain	1	?	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>CLINICAL</b>										
<b>Weight at birth</b>	N= 39	ND	ND	ND	ND	ND	N= 55	ND	ND	ND
<b>Mean (grams)</b>	3286	ND	ND	ND	ND	ND	2875	ND	ND	ND
1000 - 1999 grams	1	ND	ND	ND	ND	ND	3	ND	ND	ND
2000 - 2999 grams	7	ND	ND	ND	ND	ND	12	ND	ND	ND
3000 - 3999 grams	29	ND	ND	ND	ND	ND	28	ND	ND	ND
4000 - 5000 grams	2	ND	ND	ND	ND	ND	12	ND	ND	ND
<b>Signs / symptoms at diagnosis</b>										
Abdominal mass	42	23	ND	ND	ND	119	40	34	ND	43
Hypertension	34	1	ND	ND	ND	10	-	-	ND	1
Abdominal pain	25	?	ND	ND	ND	79	18	16	ND	4
Fever	13	-	ND	ND	ND	60	-	6	ND	2
Hematuria	11	?	ND	ND	ND	38	10	8	ND	5
Weight loss	5	-	ND	ND	ND	56	-	12	ND	-
Coagulation disorder	1	-	ND	ND	ND	-	?	-	ND	-
Vomiting	6	-	ND	ND	ND	19	?	-	ND	-
Cough	-	-	ND	ND	ND	13	?	-	ND	-
Dysuria	-	-	ND	ND	ND	10	?	-	ND	-
Dyspnea	-	-	ND	ND	ND	6	?	1	ND	-
<b>MALFORMATIONS</b>										
<b>Total</b>	9	ND	ND	1	-	23	2	3	ND	ND
Cryptorchidism / hypospadias	4	ND	ND	-	-	7	?	1	ND	ND
Hemihypertrophy	2	ND	ND	-	-	4	?	1	ND	ND
Aniridia	1	ND	ND	-	-	1	?	-	ND	ND
Other alterations of GUT	-	ND	ND	1	-	7	?	1	ND	ND
Other alterations	4	ND	ND	-	-	4	?	-	ND	ND
<b>SYNDROMES</b>										
Fanconi anemia	1	ND	ND	-	-	ND	ND	ND	ND	ND
Beckwith-Wiedemann	-	ND	ND	-	1	ND	ND	ND	ND	ND
<b>LATERALITY</b>										
Unilateral	42	20	16	32	53	171	ND	37	132	51
Bilateral	3	3	-	-	2	5	ND	2	-	5
<b>ULTRASOUND DATA</b>										
Average pretreatment tumor volume (cm <sup>3</sup> )	1126.9	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>STAGE</b>										
I	1	4	0	3	22	52	ND	ND	ND	5
II	13	4	6	7	4	51	ND	ND	ND	10
III	16	5	5	10	18	53	ND	ND	ND	26
IV	12	10	5	7	11	15	ND	ND	ND	10
<b>BIOPSY</b>										
Confirmation of Wilms tumor	35	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
<b>PATHOLOGY</b>										
<b>Macroscopy</b>										
Unicentricity	ND	ND	ND	ND	ND	95	ND	ND	ND	ND
Multicentricity	ND	ND	ND	ND	ND	23	ND	ND	ND	ND
<b>Histology</b>										
Favorable	42	ND	ND	11	44	ND	ND	35	116	48
Focal anaplasia	4	ND	ND	ND	7	ND	ND	4	6	ND
Diffuse anaplasia	1	ND	ND	ND	2	ND	ND	-	10	ND
Nephroblastomatosis	ND	ND	ND	ND	ND	13	ND	10	ND	ND
<b>Metastasis to regional lymph nodes</b>	6	ND	ND	ND	ND	ND	ND	8	9	9

ND: not described; ?: it was not possible to determine; -: no cases described; N: sample size; GUT: genitourinary tract.

### **3.2. Trabalho submetido à publicação**

#### **Tumor size and prognosis of Wilms tumor**

Valentina Oliveira Provenzi, Rafael Fabiano Machado Rosa, Rosana Cardoso Manique Rosa, Adriana Vial Roehle, Pedro Paulo Albino dos Santos, Fabrícia Rennó Soderer Faulhaber, Ceres Andréia Vieira de Oliveira, Paulo Ricardo Gazzola Zen

**Artigo submetido ao “São Paulo Medical Journal”.**

**LETTER TO THE EDITOR****Tumor size and prognosis of Wilms tumor**

## Tamanho tumoral e prognóstico de tumor de Wilms

Valentina Oliveira Provenzi<sup>1</sup>, Rafael Fabiano Machado Rosa<sup>2</sup>, Rosana Cardoso Manique Rosa<sup>3</sup>, Adriana Vial Roehe<sup>4</sup>, Pedro Paulo Albino dos Santos<sup>5</sup>, Fabrízia Rennó Sodero Faulhaber<sup>6</sup>, Ceres Andréia Vieira de Oliveira<sup>7</sup>, Paulo Ricardo Gazzola Zen<sup>8</sup>

**Place where was produced the manuscript:** Grupo Hospitalar Conceição (GHC) e Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil

---

<sup>1</sup>MD. Postgraduation student, Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), and Pathologist, Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>2</sup>PhD. Postgraduation Professor, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), and Clinical Geneticist, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA) and Hospital Materno Infantil Presidente Vargas (HMIPV), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>3</sup>MD. Postgraduation student, Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA) and Pediatrician, UFCSPA and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>4</sup>PhD. Professor of Pathology and of Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>5</sup>MD. Onco-Hematologist of Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>6</sup>MD. Onco-Hematologist of Grupo Hospitalar Conceição (GHC), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>7</sup>MD. Professor of Instituto de Educação e Pesquisa of Hospital Moinhos de Ventro (HMIV), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

<sup>8</sup>PhD. Professor of Clinical Genetics and of the Graduate Program in Pathology, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), and Clinical Geneticist, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA), and Complexo Hospitalar Santa Casa de Porto Alegre (CHSCPA), Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil.

---

**KEY WORDS:**

Wilms tumor

Organ size

Drug therapy

Prognosis

## Survival analysis

### LETTER TO THE EDITOR

Wilms' tumor is considered the most common kidney malignancy of the childhood<sup>1</sup>. The aim of our study was to investigate the relationship of the tumor volume after preoperative chemotherapy (TVAPQ) (measured in nephrectomy specimen) and before chemotherapy (TVBQ) (measured by ultrasound) with overall survival at 2 and at 5 years beyond the life span. These aspects have previously been addressed only by Weirich et al. (2004)<sup>2</sup> and Reinhard et al. (2004)<sup>3</sup>. Our sample consisted of consecutive patients evaluated in the period from 1989 to 2009 in an Onco-Hematology Service of a referral hospital in southern Brazil. Clinical and volumetric data were collected from the medical records. Tumor volume was calculated according to Weirich et al. (2004)<sup>2</sup>, using the ellipsoid formula: length x depth x thickness x 0.523. The lifetime was defined as the time from the end of the treatment until the outcome (death or end of study). For the tumor volume, the patients were classified according to the reduction between the TVBQ and TVAPQ in: (1) poor response (< 40%) and (2) good response ( $\geq 40\%$ )<sup>2</sup>. We also evaluated whether patients with TVAPQ greater than 500 ml had a poorer prognosis, as Reinhard et al. (2004)<sup>3</sup> suggested. The association between categorical variables was performed using the chi-square test. Survival curves were obtained by Kaplan-Meier and compared by log-rank test. To evaluate the effect of the quantitative parameters, the Cox regression analysis was used. The level of significance was set at 5% and the analyses were performed using SPSS version 18.0.

During the assessment period, we identified 32 patients with lesion volume data available, 53.1% were male with ages at diagnosis ranging from 6 to 87 months (median 43 months). There were 9 deaths (28.1%) at 2 years and 10 (31.3%) at 5 years. The lifetime ranged from 0 to 210 months. The median TVBQ was 569.1 mL (ranged from 70.6 to 2364.2 mL) and median TVAPQ was 149 ml (oscillated from 10 to 1468 mL). Nine patients (28.1%) had a low response (< 40%). Five patients (15.6%) had TVAPQ > 500mL. We found no significant association between death at 2 and 5 years and lifetime compared to the difference between the TVBQ and TVAPQ (P= 0.685, P= 0.657 and P= 0.711,

respectively) and TVAPQ greater than 500 mL ( $P= 0.604$ ,  $P= 0.584$  and  $P= 0.382$ , respectively). However, when we assessed the TVAPQ of all patients, without a defined cutoff point, we found an association of this variable with time of life (HR = 1.002, 95% CI: 1.001 to 1.004,  $P = 0.013$ ), i.e., for each increase of 1 ml in TVAPQ, there was an average increase of 0.2% in the risk of death. Thus, our results indicate that TVAPQ could be considered a predictor of poor prognosis regardless of the cutoff suggested in the literature.

## REFERENCES

1. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol.* 2008;5(1):56-65.
2. Weirich A, Ludwig R, Graf N, Abel U, Leuschner I, Vujanic GM et al. Survival in nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH with respect to relapse and morbidity. *Ann Oncol.* 2004;15(5):808-20.
3. Reinhard H, Semler O, Bürger D, Bode U, Flentje M, Göbel U, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr.* 2004;216(3):132-40.

**Place where the paper was presented:** None.

**Conflict of interest:** None

**Sources of funding:** Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

**Address for correspondence:**

Paulo Ricardo Gazzola Zen

Genética Clínica

Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

Rua Sarmiento Leite, 245/403

Centro — Porto Alegre (RS) — Brasil

CEP 90050-170

Tel. (+55 51) 3303-8771

Fax. (+55 51) 3303-8810

E-mail: [paulozen@ufcspa.edu.br](mailto:paulozen@ufcspa.edu.br)

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

No Brasil e na América Latina são raros os estudos que descrevem a epidemiologia, os fatores prognósticos e a sobrevida de pacientes com TW. Desta forma, além das análises já descritas nos artigos científicos, planejamos realizar ainda, com as demais informações obtidas através do protocolo clínico, os seguintes estudos:

- verificar fatores prognósticos em nossa amostra e correlacioná-los com sua sobrevida;
- descrever mais detalhadamente os casos de óbito relacionados ao desenvolvimento de leucemia mieloide aguda após o tratamento do TW;
- montar uma revisão da literatura sobre todos os aspectos que envolvem o TW, para publicar um artigo de revisão.



## 5 ANEXOS

## 5.1. Protocolo de pesquisa

### Identificação

1. Registro (HCC): \_\_\_\_\_ 2. DN: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_  
 3. Idade no encaminhamento: \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses  
 4. Idade na 1ª avaliação oncológica: \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses  
 5. Idade no diagnóstico de Tumor de Wilms: \_\_\_\_\_ anos \_\_\_\_\_ meses  
 6. Sexo: 1. Masculino 2. Feminino  
 7. Etnia: 1. Caucasóide 2. Negróide 3. Mista 4. Outra  
 8. Proveniência:

9. Motivo do encaminhamento: \_\_\_\_\_  
 10. Encaminhado pelo (Especialidade): \_\_\_\_\_  
 11. Profissão paterna: \_\_\_\_\_ Profissão materna: \_\_\_\_\_  
 12. Escolaridade paterna: \_\_\_\_\_ Escolaridade materna: \_\_\_\_\_

### Dados do nascimento

1. Idade gestacional: 1. <37 sem. 2. 37-42 semanas 3. >42 semanas  
 2. Peso: \_\_\_\_\_ gramas (P \_\_\_\_\_) 3. Comprimento: \_\_\_\_\_ cm (P \_\_\_\_\_)

### Exame físico

1. Medidas antropométricas (primeira internação na Oncologia):  
 # Altura: \_\_\_\_\_ cm (P \_\_\_\_\_) # Peso: \_\_\_\_\_ Kg (P \_\_\_\_\_)
3. Sinais / sintomas iniciais (no diagnóstico):
- I. 1. TUMOR UNILATERAL esquerdo ( ) direito ( ) 2. BILATERAL  
 II. MASSA ABDOMINAL: 1. Sim 2. Não  
 III. DOR ABDOMINAL: 1. Sim 2. Não  
 IV. HEMATÚRIA: 1. Sim 2. Não  
 V. HIPERTENSÃO: 1. Sim 2. Não  
 VI. ANIRIDIA: 1. Sim 2. Não
- VII. MALFORMAÇÕES: \_\_\_\_\_  
 VIII. HEMIHIPERTROFIA: \_\_\_\_\_  
 IX. SÍNDROME: \_\_\_\_\_

X. OUTRAS ANORMALIDADES: \_\_\_\_\_

### Exames

(no diagnóstico, no término do tratamento quimioterápico, na recidiva e no término do tratamento da recidiva)

1. Ecografia \_\_\_\_\_ abdominal:
2. Ecografia abdominal com \_\_\_\_\_ Doppler:
3. \_\_\_\_\_ Raio-X de \_\_\_\_\_ tórax:
4. TC de tórax: \_\_\_\_\_
5. TC abdominal: \_\_\_\_\_
6. \_\_\_\_\_ Cintilografia:
7. \_\_\_\_\_ Outros exames: \_\_\_\_\_

### Anatomopatológico

(1) Histologia favorável

(2) Anaplásico focal

(3) Anaplásico difuso

Predominância: \_\_\_\_\_

### Estadiamento segundo a SIOP

(1) I

(2) II

(3) III

(4) IV

(5) V

### Metástases

1. Presença de metástases no diagnóstico: 1. Sim 2. Não

2. Local da metástase: \_\_\_\_\_

3. Recidiva: 1. Sim 2. Não

4. Local da recidiva: \_\_\_\_\_

### Quimioterapia usada:

(1) Vincristina

(2) Dactinomicina

(3) Doxorrubicina

(4) Ciclofosfamida

(5) Etoposide

(6) Carboplatina

(7) Irinotecan

(8) Ifosfamida

**Classificação de risco quanto à histologia:**

- (1) Baixo: necrose completa do tumor seguindo a quimioterapia pré-operatória.
- (2) Intermediário: tipos histológicos não classificados no alto ou baixo risco.
- (3) Alto: tumores com anaplasia difusa e blastema predominante depois da quimioterapia.

**Radioterapia**

1. Sim                      2. Não  
 \_\_\_\_\_ Gy      Local: \_\_\_\_\_

**Nefrectomia**

- (1) Parcial                      ( ) Unilateral                      ( ) Bilateral
- (2) Total                      ( ) Unilateral                      ( ) Bilateral
- Ruptura tumoral durante a cirurgia? ( ) Sim                      ( ) Não

**Efeitos tardios do tratamento:**

- 1. Cardíacos: \_\_\_\_\_
- 2. Pulmonares: \_\_\_\_\_
- 3. Hepáticos: \_\_\_\_\_

**Situação atual**

- 1. Em seguimento
- 2. Em tratamento
- 3. Óbito (causa: \_\_\_\_\_)

## 5.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar

### Conceição



HOSPITAL H. S. DA CONCEIÇÃO S.A.  
Av. Francisco Trein, 596  
CEP 91350-200 - Porto Alegre - RS  
Fone: 3357.2000  
CNPJ: 02.787.118/0001-29

HOSPITAL DA CRIANÇA CONCEIÇÃO  
(Unidade Pediátrica do Hospital Nossa  
Senhora da Conceição S.A.)

HOSPITAL CRISTO REDENTOR S.A.  
Rua Domingos Rubbo, 20  
CEP 91049-000 - Porto Alegre - RS  
Fone: 3357.4100  
CNPJ: 02.787.126/0001-76

HOSPITAL FEMINA S.A.  
Rua Maranhão, 17  
CEP 91420-001 - Porto Alegre - RS  
Fone: 3314.5200  
CNPJ: 02.893.134/0001-63



Vinculados ao Ministério da Saúde - Decreto n° 99.244/98

### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP/GHC

O Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição (CEP/GHC), que é reconhecido pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS desde 31/10/1997, pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0001105) e pelo FWA - Federalwide Assurance (FWA 00000378), em reunião ordinária de 11 de novembro de 2009, avaliou o seguinte projeto de pesquisa:

**Projeto:** 09-163

**Versão do Projeto:**

**Versão do TCLE:**

**Pesquisadores:**

PEDRO PAULO ALBINO DOS SANTOS  
ANELISE UHLMANN  
ROSANA CARDOSO MANIQUE ROSA  
MELINA KUMMER PINTO  
JOSÉ RENATO DUARTE  
FABRÍZIA RENNÓ SODERO FAULHABERO

**Título:** Aspectos Clínicos, terapêuticos e prognósticos de pacientes com tumor de wilms: um estudo retrospectivo

Documentação: Aprovados  
Aspectos Metodológicos: Aprovados  
Aspectos Éticos: Aprovados

**Parecer final:** Este projeto, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por estar de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde, obteve o parecer de APROVADO.

**Considerações Finais:** Toda e qualquer alteração do projeto, deverá ser comunicada imediatamente ao CEP/GHC, bem como os Eventos Adversos ocorridos. O Pesquisador compromete-se a encaminhar dentro dos prazos estipulados, o(s) relatório(s) parcial(ais) e/ou final ao Comitê de Ética em Pesquisa do Grupo Hospitalar Conceição e ao Centro de Resultado onde a pesquisa for desenvolvida.

Porto Alegre, 13 de novembro de 2009.

*Vitto Giancristoforo dos Santos*  
Vitto Giancristoforo dos Santos  
Coordenador do CEP

### **5.3 Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFCSPA**

## Parecer Consubstanciado de Projeto de Pesquisa

**Título do Projeto: Aspectos clínicos, terapêuticos e prognósticos de pacientes com tumor de Wilms: um estudo retrospectivo**

**Pesquisador Responsável :Paulo Ricardo Gazzola Zen**

**Parecer 1685/12**

**Data da Versão**

**Cadastro 971/12**

**Data do Parecer 17/05/2012**

**Grupo e Área Temática Classificação utilizada pela CONEP**

### Objetivos do Projeto

**Geral:: Verificar a evolução clinic das crianças portadoras de Tumor de Wilms tratadas no HCC de Porto Alegre.**

### Sumário do Projeto

Itens Metodológicos e Éticos	Situação
Título	Adequado
Autores	Adequados
Local de Origem na Instituição	Adequado
Projeto elaborado por patrocinador	Não
Aprovação no país de origem	Não necessita
Local de Realização	Outro (citar no comentário)
Outras instituições envolvidas	Sim
Condições para realização	Adequadas

Comentários sobre os itens de Identificação

Pesquisa realizada na Ufcspa - Laboratório de Citogenética e Serviço de Oncologia e Hematologia Pediátricas do HCC de Porto Alegre..

<b>Introdução</b>	<b>Adequada</b>
-------------------	-----------------

Comentários sobre a Introdução

<b>Objetivos</b>	<b>Adequados</b>
------------------	------------------

Comentários sobre os Objetivos

Pacientes e Métodos	
Delineamento	Adequado
Tamanho de amostra	Total 50 Local
Cálculo do tamanho da amostra	Adequado
Participantes pertencentes a grupos especiais	Não
Seleção equitativa dos indivíduos participantes	Não se aplica
Critérios de inclusão e exclusão	Adequados
Relação risco- benéfico	Não apresentada
Uso de placebo	Não utiliza
Período de suspensão de uso de drogas (wash out)	Não utiliza
Monitoramento da segurança e dados	Adequado
Avaliação dos dados	Adequada - quantitativa
Privacidade e confidencialidade	Adequada
Termo de Consentimento	Não se aplica
Adequação às Normas e Diretrizes	Sim

Comentários sobre os itens de Pacientes e Métodos

Apresentar termo de confidencialidade dos dados

<b>Cronograma</b>	<b>Adequado</b>
Data de início prevista	Abril 2012
Data de término prevista	Agos 2012
<b>Orçamento</b>	<b>Adequado</b>
Fonte de financiamento externa	Agência de fomento

<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>Adequadas</b>
-----------------------------------	------------------

Comentários sobre as Referências Bibliográficas

Recomendação

**Aprovar**

Comentários Gerais sobre o Projeto

**Após a análise do projeto acima descrito, recomenda-se aprovar.  
A pesquisa atende as exigências, em seus aspectos éticos e metodológicos, das Diretrizes e Normas, especialmente as Resoluções 196/96, 251/97, 292/99, 346/05, 347/05 e complementares do Conselho Nacional de Saúde**