

FOLHA DE ROSTO

❖ Título

Tumor de Wilms bilateral sincrônico: avaliação cirúrgica e sobrevida

Synchronous bilateral Wilms tumor: surgical evaluation and survival

Tumor de Wilms bilateral sincrônico: evaluación quirúrgica y sobrevida

❖ Título abreviado

Tumor de Wilms bilateral sincrônico

❖ Autores

¹Pablo Baptista Oliveira

Fellow em Cirurgia Pediátrica Oncológica pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: pabloboliveira@hotmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4677-8873>

²Marilia Fornaciari Grabois

Staff do Serviço de Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional do Câncer (INCA).

Doutorado em Epidemiologia em Saúde Pública pela Escola Nacional de Saúde Pública

Sérgio Arouca da Fundação Oswaldo Cruz (Ensp). Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: mariliagrabois@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-9368-1030>

³Fernanda Ferreira da Silva Lima

Enfermeira da Pesquisa Científica na Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Mestre em Patologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF), Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: fernanda.lima@inca.gov.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-6658-3101>

⁴Paulo Antônio Silvestre de Faria

Staff do Serviço de Anatomia Patológica do Instituto Nacional do Câncer (INCA), Mestre em Saúde Pública Fundação Osvaldo Cruz (Fiocruz), Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: pauloafaria@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-1817-4888>

⁵Vanessa do Nascimento Santos

Fellow em Cirurgia Pediátrica Oncológica pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA). Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: dravanessanascimento@gmail.com

Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-38434085>

⁶Francisca Norma Albuquerque Girão Gutierrez

Staff do Serviço de Cirurgia Pediátrica Oncológica do Instituto Nacional do Câncer (INCA). Mestrado em Saúde Materno Infantil pela Universidade Federal Fluminense (UFF). Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: franciscanorma@yahoo.com.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-8107-0136>

⁷Sima Esther Ferman

Chefe do serviço de Oncológica Pediátrica do Instituto Nacional do Câncer (INCA).
Doutora em Pediatria pela Universidade de São Paulo (USP/SP), Rio de Janeiro (RJ),
Brasil (BR)

Email: sferman@inca.gov.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-7076-6779>

⁸Ricardo Vianna de Carvalho

Chefe do serviço de Cirurgia Pediátrica Oncológica do Instituto Nacional do Câncer
(INCA). Mestre em Ciências Médicas pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro
(UERJ), Rio de Janeiro (RJ), Brasil (BR).

E-mail: cir_oncologica.pediatria@inca.gov.br

Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-3768-8289>

❖ Autor correspondente:

Ricardo Vianna de Carvalho

Endereço: Praça da Cruz Vermelha, 23, Hospital do Câncer, 5º andar (chefia da pediatria),
Centro, Rio de Janeiro, CEP 20.230-130.

❖ Contribuições de cada autor

¹Participou igualmente da interpretação dos resultados, no desenvolvimento do
manuscrito bem como na análise e revisão do artigo na sua parte final para envio do
manuscrito para publicação

²Contribuiu com a pesquisa, interpretação, desenho e análise crítica do conteúdo e na aprovação da versão enviada para publicação.

³Participou na interpretação dos resultados, descrição dos casos e elaboração do manuscrito para envio para publicação

⁴Contribuiu com a identificação e revisões dos laudos anatomopatológicos, essencial para tabulação dos casos, computação e análise dos resultados.

⁵Contribuiu na identificação dos casos, pesquisa nos prontuários e revisão bibliográfica para na elaboração do manuscrito.

⁶Contribuiu com análise dos dados de pesquisa, redação e aprovação final da versão publicada

⁷Contribuiu com a concepção e planejamento do estudo

⁸Contribuiu com os experimentos cirúrgicos, interpretação dos dados, desenho da pesquisa e na elaboração do texto final.

❖ **Agradecimentos**

À Equipe da pesquisa clínica da Oncologia Pediátrica do Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva Alencar (INCA/RJ- HC 1)

À equipe da administração da pediatria do Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva Alencar (INCA/RJ- HC 1)

Ao arquivo médico do Instituto Nacional do Câncer José Gomes da Silva Alencar (INCA/RJ- HC 1)

❖ **Declarações de conflito de interesse**

Nada a declarar

❖ **Fonte de financiamento**

Os autores declaram que a pesquisa não recebeu qualquer financiamento para a sua realização

Tumor de Wilms bilateral sincrônico: avaliação cirúrgica e sobrevida.

Introdução: Os tumores renais representam cerca de 7% de todas as neoplasias malignas da infância. Tumor de Wilms bilateral sincrônico corresponde a 5-7% de todos os nefroblastomas. O tratamento consiste em quimioterapia pré-operatória, seguida de cirurgia preservadora de tecido renal, quimioterapia pós-operatória e, quando indicada, a radioterapia. **Objetivo:** Analisar tipo de cirurgia e a sobrevida global dos pacientes com tumor de Wilms bilateral sincrônico. **Método:** Este estudo de coorte retrospectivo incluiu 18 pacientes pediátricos do Instituto Nacional de Câncer – HCI/Rio de Janeiro, de janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Curvas de sobrevida foram calculadas pelo método Kaplan-Meier. **Resultados:** A idade mediana ao diagnóstico foi de 19 meses, sendo dez casos do sexo feminino. Em 62,5% dos rins operados foi possível realizar cirurgia conservadora. A sobrevida global em cinco anos segundo o tipo cirurgia foi de 87,5% para cirurgia conservadora e de 62,8% para nefrectomia total ($p=0,0001$). A sobrevida global em cinco anos para a coorte inteira foi de 70,8%. **Conclusão:** A cirurgia preservadora de tecido renal em crianças com o tumor de Wilms bilateral sincrônico é viável e pode ser realizada com segurança em centros de referência.

Palavras-chave: tumor de Wilms, bilateral, pediatria, nefrectomia parcial, análise de sobrevida.

Synchronous bilateral Wilms tumor: Surgical evaluation and survival

Introduction Kidney tumors account for about 7% of all childhood malignancies. Bilateral synchronous Wilms tumor corresponds to 5-7% of all nephroblastomas. The treatment consists of preoperative chemotherapy, followed by nephron-sparing surgery, postoperative chemotherapy and, when indicated, radiotherapy. **Objective** To analyze the type of surgery and the overall survival of patients with bilateral Wilms tumor synchronous. **Method** This retrospective cohort study included 18 pediatric patients of the National Cancer Institute (HCI/Rio de Janeiro) from January 2000 to December 2017. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method. **Results** The median age at diagnosis was 19 months, which 10 were female. It was possible to perform conservative surgery in 62.5% of the kidneys. The 5-year overall survival according to type of surgery was 87.5% for conservative surgery and 62.8% to radical nephrectomy ($p = 0.0001$). The 5-year overall survival to the entire cohort was 70.8%. **Conclusion** Nephron-sparing surgery in pediatric synchronous bilateral Wilms tumor is feasible and can be performed safely in reference centers.

Keywords: Wilms tumor, bilateral, pediatrics, heminephrectomy, survival analysis.

Tumor de Wilms bilateral sincrónico: Evaluación quirúrgica y sobrevida

Introducción: Los tumores renales representan alrededor del 7% de todas las neoplasias malignas de la infancia. El tumor de Wilms bilateral sincrónico corresponde al 5-7% de todos los nefroblastomas. El tratamiento consiste en quimioterapia preoperatoria, seguida de cirugía preservadora de tejido renal, quimioterapia postoperatoria y, cuando indicada, la radioterapia. **Objetivo:** Analizar el tipo de cirugía y la supervivencia global de los pacientes con un tumor de Wilms bilateral sincrónico.

Método: Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó 18 pacientes pediátricos del Instituto Nacional de Cáncer - HCI / Río de Janeiro, de enero de 2000 a diciembre de 2017. Las curvas de sobrevida fueron calculadas por el método Kaplan-Meier.

Resultados: La edad media al diagnóstico fue de 19 meses, siendo diez casos del sexo femenino. En el 62,5% de los riñones operados fue posible realizar cirugía conservadora. La supervivencia global en cinco años según el tipo de cirugía fue de 87,5% para cirugía conservadora y de 62,8% nefrectomía total ($p = 0,0001$). La supervivencia global en cinco años para la cohorte entera fue del 70,8%. **Conclusión:** La cirugía preservadora de tejido renal en niños con el tumor de Wilms bilateral sincrónico es viable y puede ser realizada con seguridad en centros de referencia.

Palabras clave: tumor de Wilms, bilateral, pediatría, nefrectomía parcial, análisis de supervivência.

INTRODUÇÃO

Os tumores renais representam cerca de 7% de todas as neoplasias malignas da infância¹. A taxa de incidência do tumor de Wilms (TW) em crianças entre 0-14 anos foi de 8,3 por milhão² nos Estados Unidos da América e de 6,01 por milhão no Brasil¹. O tumor de Wilms ou nefroblastoma (TW) é o mais frequente, correspondendo a 95% dos casos³, podendo acometer um rim (unilateral) ou ambos os rins simultaneamente (bilateral), também denominado de tumor de Wilms bilateral sincrônico (TWB).

O TWB corresponde a 5-7% de todos os nefroblastomas^{4,5}. Geralmente ocorre em crianças mais jovens (média de 2,5 anos de idade) em comparação aos tumores unilaterais, além de ser um importante fator de risco para o desenvolvimento de falência renal⁴. Segundo os estudos NWTS 1-4 (*National Wilms Tumor Study*), 12% dos pacientes com TWB desenvolveram falência renal, principalmente devido à abordagem cirúrgica agressiva⁶.

A terapêutica moderna do TWB consiste em quimioterapia pré-operatória, seguida de cirurgia preservadora de tecido renal (CPTR), quimioterapia pós-operatória e, quando indicada, a radioterapia. Nesses pacientes o tratamento bem-sucedido deve alcançar o controle oncológico, preservando ao máximo o parênquima renal para garantir função renal⁷. A doença renal terminal afeta negativamente a saúde geral e a qualidade de vida do paciente, sendo esses efeitos mais acentuados em crianças pequenas⁸. Crianças com doença renal terminal requerem modificações dietéticas e de estilo de vida, além de terapia substitutiva renal, hospitalizações frequentes e aumento do uso de medicamentos⁹.

O objetivo deste estudo é apresentar as características clínicas e evolução dos pacientes com TWB, com ênfase nos aspectos cirúrgicos, em uma instituição de referência no tratamento do câncer pediátrico. A abordagem desses pacientes deve ser

multidisciplinar (cirurgiões pediátricos, oncologistas pediátricos, patologista, radiologistas e radioterapeutas). O protocolo adotado para o tratamento desses pacientes foi o padronizado pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) 2001 e Sociedade Brasileira de Oncologia Pediátrica (SOBOPE).

MÉTODOS

Esta coorte retrospectiva foi composta por todas as crianças com TWB, matriculadas no serviço de oncologia pediátrica do Instituto Nacional do Câncer – HC I/ Rio de Janeiro, entre janeiro de 2000 a dezembro de 2017. Foram identificados 259 pacientes com tumor de Wilms, sendo que dezoito (7%) apresentavam exames de imagem sugestivos de tumor renal bilateral. Os critérios de elegibilidade foram: idade até 15 anos, doença renal bilateral sincrônica ao diagnóstico definida pelo estudo de imagem (ultrassonografia, tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética) e ausência de doença metastática. Os exames de imagem permitiram identificar a distribuição tumoral multicêntrica em cada rim. Todos os dados utilizados foram coletados a partir de informações registradas em prontuário físico e/ou eletrônico.

As variáveis analisadas foram: idade ao diagnóstico, sexo, apresentação clínica inicial, malformações associadas, quimioterapia pré-operatória, procedimentos cirúrgicos (biópsia, cirurgia preservadora de tecido renal - CPTR, nefrectomia parcial e/ou nefrectomia total), histopatologia, estadiamento cirúrgico, tempo de seguimento e condição clínica ao final da observação.

Todos os pacientes receberam quimioterapia neoadjuvante. Iniciou-se com duas drogas: dactinomicina 0,045 mg/kg/dia, (D1 e D15 - total de 2 doses) e vincristina 1,5 mg/m²/semana (total de 4 doses). Após as quatro primeiras semanas de tratamento, novos exames de imagem eram realizados para avaliar resposta de doença. O terceiro

quimioterápico, doxorubicina (50 mg/m²/dose), foi acrescentado nos casos de não redução tumoral ou progressão de doença. Todos os pacientes receberam no mínimo oito semanas de quimioterapia neoadjuvante. Um paciente recebeu carboplatina ao invés de dactinomicina devido à falta temporária deste quimioterápico no país.

A decisão quanto ao procedimento cirúrgico era tomada a partir da avaliação radiológica após as oito semanas de quimioterapia pré-operatória e realizada em conjunto pela equipe multidisciplinar (cirurgiões pediátricos, oncologistas pediátricos, patologista, radiologistas e radioterapeutas). Cada rim foi tratado de forma individualizada, iniciando pelo rim menos acometido, seguido da abordagem do rim com doença mais avançada. O objetivo era realizar a abordagem cirúrgica mais conservadora possível para manter a melhor função renal e com critérios oncológicos (margens livres de doença).

A abordagem cirúrgica foi por incisão transversa supraumbilical ampla. Procedeu-se a inspeção de toda a cavidade abdominal à procura de lesões associadas, não detectadas através de exames pré-operatórios. Na sequência do isolamento do rim tumoral, o controle vascular era obtido através do isolamento da artéria e veia renal correspondente e o leito cirúrgico foi mantido em hipotermia com gelo estéril. Foi demarcado no rim, com bisturi elétrico, uma linha limítrofe entre o tumor e a margem livre macroscópica antes da incisão cirúrgica no parênquima do rim abordado. A margem cirúrgica foi avaliada pelo patologista no estudo de congelação intraoperatório.

As complicações potenciais avaliadas durante os procedimentos cirúrgicos foram: violação da cápsula tumoral, isquemia do parênquima remanescente por manipulação cirúrgica, extensão de trombos tumorais em grandes vasos, lesão extensa de cálices renais e de estruturas anatómicas adjacentes.

A quimioterapia pós-operatória foi baseada no estadiamento cirúrgico abdominal e na histologia, que foram classificados de acordo com o lado acometido pelo estadio mais avançado e mais agressivo, respectivamente. No pós-operatório, os pacientes receberam no mínimo 27 semanas de quimioterapia com dactinomicina e vincristina. A radioterapia foi indicada em casos selecionados, conforme as recomendações do protocolo SIOP2001.

O seguimento desses pacientes foi feito com exames seriados de radiografia de tórax e ultrassonografia de abdome. A avaliação da função renal foi realizada através de exames laboratoriais e de cintilografia renal.

A sobrevida global (SG) foi calculada para dois e cinco anos neste estudo. O tempo de início da observação para cada indivíduo (T_0), foi definido como a data de matrícula no hospital especializado. A análise de sobrevivência considerou como evento a ocorrência de óbito por qualquer causa. Os pacientes que não apresentaram o evento foram classificados como “censura” e contaram o tempo até a data da última observação feita em prontuário ou até a data final do estudo. As funções de sobrevida foram estimadas empregando-se o método de Kaplan-Meier. O teste *log-rank* foi aplicado para testar se as curvas diferiam entre categorias de uma mesma variável. A análise exploratória das variáveis e análise de sobrevivência foi feita no R, que é um ambiente de Programa livre para computação estatística e gráfica, utilizando os pacotes estatísticos *Chron* e *Survival* (R Core Team 2016)¹⁰.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer (CEP-INCA) sob o nº CAAE 82799618.9.0000.5274.

RESULTADOS

As características dos dezoito pacientes com tumor de Wilms bilateral sincrônico estão resumidas na Tabela 1. Dez pacientes eram do sexo feminino e oito do sexo masculino (F/M= 1.25/1). A idade mediana ao diagnóstico foi 19 meses, variando de 3,4 a 63,1 meses.

Todos os pacientes apresentavam doença não metastática ao diagnóstico. O aumento do volume abdominal isolado ou associado à outra queixa clínica foi o sinal/sintoma mais frequente, representando 77,8% (n=14) do total. Cinco (29,4%) pacientes apresentaram anomalias constitucionais associadas: Denys-Drash (n=1), Beckwith-Wiedemann (n=1), Frasier (n=1), Hemi-hipertrofia (n=1) e doença de Von Willebrand (n=1).

Todos os pacientes receberam quimioterapia pré-operatória com duas ou três drogas, com duração mediana de 15 semanas (variação de 7 a 29 semanas).

Os procedimentos cirúrgicos foram realizados em 17 pacientes, totalizando 32 unidades renais: 4/32 biópsias (12,5%); 8/32 CPTR (25%); 3/32 nefrectomias parciais associado à CPTR (9,4%); 9/32 nefrectomias parciais (28,1%) e 8/32 nefrectomias totais (25%) (Figura 1). Em 8/17 (47,1%) pacientes foi possível realizar CPTR, em uma ou duas unidades renais por paciente. Além disso, em 3/17 pacientes (17,6%) com tumores multicêntricos foi possível proceder a nefrectomia parcial combinada com CPTR no mesmo rim. Dois pacientes não foram submetidos à cirurgia em um dos rins por apresentarem lesão residual puntiforme após a quimioterapia pré-operatória e, portanto, não tiveram registro histopatológico nesses rins. Uma criança com síndrome de Denys-Drash evoluiu para óbito por insuficiência renal grave durante a quimioterapia pré-operatória e também não teve estudo histopatológico.

Nos 17 pacientes submetidos à cirurgia, os estadios cirúrgicos foram: sete estadio I (39%), cinco estadio II (27,8%), cinco estadio III (27,8%). Dentre os pacientes com estágio cirúrgico III (ID 4, 6, 7, 9 e 10 na Tabela 1), um paciente apresentou limite cirúrgico comprometido por infiltração neoplásica da cápsula renal e extravasamento ao tecido adiposo perirrenal, dois pacientes apresentaram ruptura tumoral e líquido peritoneal positivo para células neoplásicas e os outros dois apresentaram implante em superfície peritoneal.

Em relação à histologia, restos nefrogênicos (RN) estavam presentes em 13/17 dos pacientes (76,5%), HF em 14/17 pacientes (82,4%) e HD em 3/17 pacientes (17,6%).

As complicações evidenciadas durante a primeira etapa cirúrgica de cada paciente foram: ruptura de cápsula tumoral (n=2), isquemia do parênquima remanescente por manipulação cirúrgica (n=1) e lesão de veia renal (n=1).

Durante o acompanhamento, oito pacientes (47,1%) apresentaram recidiva de doença: pulmão e rim (n=3), abdome (n=2), fígado (n=1), pulmão (n=1) e rim (n=1). Cinco desses pacientes (ID 2, 4, 8, 10 e 12) evoluíram para óbito por progressão de doença e os demais (ID 6, 9 e 17) permanecem vivos sem evidência de doença.

Após a recidiva, dois (11%) pacientes tornaram-se anéfricos (Tabela 1):

- O paciente ID 2 apresentava síndrome de Beckwith-Wiedmman. Foi submetido à nefrectomia total à direita e biópsia de pequena lesão em rim esquerdo. A histologia evidenciou tumor de Wilms HF e RN. O paciente permaneceu em controle durante 12 anos e após esse período, apresentou recidiva em rim esquerdo com anaplasia difusa. Foi tratado com vários esquemas de quimioterapia e radioterapia abdominal, sem sucesso. Houve necessidade de ressecção do rim remanescente e evoluiu para óbito por progressão de doença 2,6 anos após a recidiva.

- A paciente ID 8 apresentava doença de Von Willebrand. Foi submetida à nefrectomia total à esquerda e biópsia de pequena lesão em terço médio de rim direito. A histologia mostrou tumor de Wilms HF em ambos os rins. Apresentou recidiva em rim direito, nove meses após a primeira cirurgia. Recebeu vários esquemas de quimioterapia e radioterapia abdominal, inclusive com necessidade de nefrectomia total direita. Evoluiu para óbito em progressão de doença 1,3 anos após a recidiva.

Ocorreram seis óbitos no total: cinco por progressão de doença e um por toxicidade (paciente com síndrome de Denys-Drash).

Todos os pacientes que sobreviveram apresentavam função renal normal na última avaliação. O tempo mediano de seguimento para a coorte do estudo foi de 6,3 anos (0,22 a 16,6 anos) e a sobrevida global (SG) em dois e cinco anos para todos os 18 pacientes estudados, incluindo histologia favorável e desfavorável, foi de 82,6%, e 70,8%, respectivamente (Figura 2). Para pacientes com histologia favorável, a SG em dois e cinco anos foi de 92,9% e 85,7%, respectivamente e apresentou significância estatística (p -valor $<0,0001$). Por outro lado, para pacientes com histologia desfavorável a sobrevida global em dois anos foi de 50%. A sobrevida global em cinco anos, segundo o tipo cirurgia realizada foi de 87,5% para CPTR e/ou nefrectomia parcial (cirurgia conservadora) e de 62,8% nefrectomia total ($p=0,0001$) (Figura 3).

DISCUSSÃO

Em consonância com a literatura, o presente estudo retrospectivo encontrou 7% de pacientes com TWB no período em análise⁴. A sobrevida global em cinco anos para todos os 18 pacientes com TWB foi de 70,8%. Segundo o tipo de cirurgia, a SG em cinco anos foi de 87,5% para os pacientes submetidos à CPTR e nefrectomia parcial. Esses índices são semelhantes aos estudos NWTS-5 e AIEOP (*Associazione Italiana*

Ematologia Oncologia Pediátrica) que relatam sobrevida global em quatro anos para todos os pacientes com TWB de 80,8%¹¹ e de 80%¹² respectivamente, porém inferiores à sobrevida global relatada pelo *Children Oncology Group* (COG) de 94,16%¹¹.

O tumor de Wilms bilateral tende a se manifestar mais em lactentes⁷. Na presente pesquisa, a idade mediana ao diagnóstico foi de 19 meses acometendo crianças mais jovens do que as referidas na literatura, que variam de 24 meses¹² a 30 meses de idade⁴. O TWB é mais comumente associado a síndromes genéticas que frequentemente se correlacionam com doença renal intrínseca. Podem ser multifocais e apresentam maior risco para desenvolver falência renal, em consequência de cirurgia agressiva, sendo a causa mais comum a remoção cirúrgica dos néfrons e em alguns casos nefrectomia bilateral⁶⁻⁸. No presente estudo, duas crianças foram submetidas à nefrectomia bilateral em consequência de doença em progressão, semelhante ao encontrado na literatura mundial⁵.

Na tentativa de evitar a falência renal, o papel da cirurgia preservadora de tecido renal (CPTR) para crianças com o TWB tornou-se cada vez mais importante, embora a CPTR bilateral ainda não seja amplamente realizada. Davidoff *et al* relatam que foi viável realizar com segurança CPTR bilateral em 92,9% (39/42) pacientes com TWB, alcançando bom resultado oncológico⁶. Segundo esses autores, o uso de quimioterapia pré-operatória com três drogas (AVD) nessa série pode ter contribuído para a maior facilidade em realizar CPTR.

No entanto, o estudo conduzido por AIEOP em 90 pacientes com TWB não encontrou maior proporção de CPTR bilateral nos 37 (32%) pacientes que receberam quimioterapia pré-operatória com três drogas (AVD), quando comparado ao grupo de 43 (58%) de pacientes que receberam duas drogas (AV)¹². Além disso, o estudo prospectivo multi-institucional para tratamento de crianças com Tumor de Wilms

bilateral coordenado pelo grupo COG alcançou 39% de CPTR bilateral em 242 pacientes avaliados¹¹.

O presente estudo realizou CPTR em 47,1% dos pacientes e a combinação de CPTR com nefrectomia parcial em um mesmo rim em 17,6% dos pacientes, alcançando bom resultado oncológico e de função renal. No total, foi possível a realização de cirurgia conservadora bilateral em 41,2% (7/17) dos pacientes. Na nossa série, diferentemente do relatado por Davidoff⁶, a quimioterapia pré-operatória era iniciada com duas drogas (AV) e a doxorrubicina era acrescentada somente em casos de não redução tumoral após as quatro primeiras semanas de tratamento. Isso talvez tenha contribuído para o menor percentual de CPTR bilateral.

Mesmo em casos de TWB com envolvimento de hilo renal é possível realizar CPTR com segurança utilizando a técnica de nefrectomia parcial longitudinal descrita por Fuchs¹³. O sucesso cirúrgico é essencial para o resultado favorável nesses pacientes. Para tanto é fundamental que sejam tratados em centros de referência com oncologistas e cirurgiões pediátricos com grande expertise, conforme preconizado pelo protocolo SIOP 2001.

Outro aspecto importante é o tempo de duração da quimioterapia pré-operatória, isto é, o tempo entre o início da quimioterapia e a primeira ressecção cirúrgica. A quimioterapia pré-operatória é utilizada visando a redução tumoral e facilitar a cirurgia conservadora. No presente estudo, a quimioterapia pré-operatória teve duração mediana de 15 semanas. Diversos autores reportam que estender o tempo de quimioterapia neoadjuvante para além de três meses (12 semanas) não aumentou a proporção de cirurgia preservadora de tecido renal bilateral. Além disso, as pesquisas relatam que o máximo de redução tumoral ocorreu nas primeiras 12 semanas de quimioterapia pré-operatória. Ademais, a falha na resposta à quimioterapia neoadjuvante pressupõe duas

condições histológicas: diferenciação em tecido estromal maduro ou transformação anaplásica^{11,12,14}.

Uma das limitações desse estudo é que foi realizado de forma retrospectiva, podendo acarretar viés de seleção e informação.

Pacientes com TWB precisam ser acompanhados indefinidamente para avaliar complicações relacionadas ao tratamento, a possibilidade de recorrência tumoral e a monitoração da função renal a longo prazo¹⁵.

CONCLUSÃO

O tratamento do TWB é complexo e requer ação conjunta multidisciplinar visando o melhor resultado oncológico. A cirurgia preservadora de tecido renal em crianças com o tumor de Wilms bilateral sincrônico é viável e pode ser realizada com segurança em centros de referência. A preservação cirúrgica do parênquima renal é fundamental para controle da doença e conservação da função renal nessas crianças que estão em risco significativo de insuficiência renal.

REFERÊNCIAS:

- 1 - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil: informações dos registros de câncer e do sistema de mortalidade / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: Inca, 2016.
- 2 - Doganisa D, Panagopoulou P, Tragiannidisa A, Georgakisa MK, Moschovid M, Polychronopoulou S, *et al.* Childhood nephroblastoma in Southern and Eastern Europe and the US: Incidence variations and temporal trends by human development index. *Cancer Epidemiology*, 2018; 54:75-81.
- 3- Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, Hung RJ. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2010; 24: 449–469.
- 4 Ehrlich PF. Bilateral Wilms tumor: the need to improve outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2009; 9:963-73.
- 5- Giel DW, Williams MA, Jones DP, Davidoff AM, Dome JS. Renal Function Outcomes in Patients Treated With Nephron Sparing Surgery for Bilateral Wilms Tumor. *Journal of Urology* 2007; 118:1786-1790.
- 6- Davidoff AM, Interiano RB, Wynn L, Santos ND, Dome JS, Green DM, *et al.* Overall Survival and Renal Function of Patients with Synchronous Bilateral Wilms Tumor Undergoing Surgery at a Single Institution. *Annals of Surgery*, 2015; 262(4): 570–576.
- 7 - Kieran K, Williams MA, McGregor LM, Dome JS, Krasin MJ, Davidoff AM. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 2014; 49; 149–153.

- 8 – Kieran K, Davidoff AM. Nephron-Sparing Surgery for Bilateral Wilms Tumor. *Pediatr Surg Int.* 2015; 31(3): 229–236.
- 9 - McKenna AM, Keating LE, Vigneux A, Stevens S, Williams A, Geary DF. Quality of life in children with chronic kidney disease-patient and caregiver assessments. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1899–905.
- 10 - R Core Team (2016). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>
- 11 - Peter F Ehrlich PF, Chi Y-Y, Chintagumpala MM, Hoffer FA, Perlman EJ, Kalapurakal JA, *et al.* Results of the first Prospective Multi-Institutional Treatment Study in Children with Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A report from the Children's Oncology Group. *Ann Surg.* 2017; 266(3): 470–478.
- 12 - Indolfi P, Jenkner A, Terenziani M, Crocoli A, Serra A, Collini *et al.* Synchronous Bilateral Wilms Tumor: A Report From the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP). *Cancer* 2013; 119:1586-92.
- 13 - Fuchs J, Szavay P, Seitz G, Handgretinger R, Schäfer JF, Warmann SW. Nephron Sparing Surgery for Synchronous Bilateral Nephroblastoma Involving the Renal Hilus. *Journal of Urology* 2011; 186:1430-36.
- 14 – Shamberger RC, Haaseb GM, Arganic P, Perlmand EJ, Cottone CA, Takashima J, *et al.* Bilateral Wilms' tumors with progressive or nonresponsive disease. *Journal of Pediatric Surgery* 2006; 41: 652– 657
- 15 - Sarhan OM, El-Baz M, Sarhan MM, *et al.* Bilateral Wilms tumor: single center experience with 22 cases and literature review. *Urology* 2010;76(4):946e51.

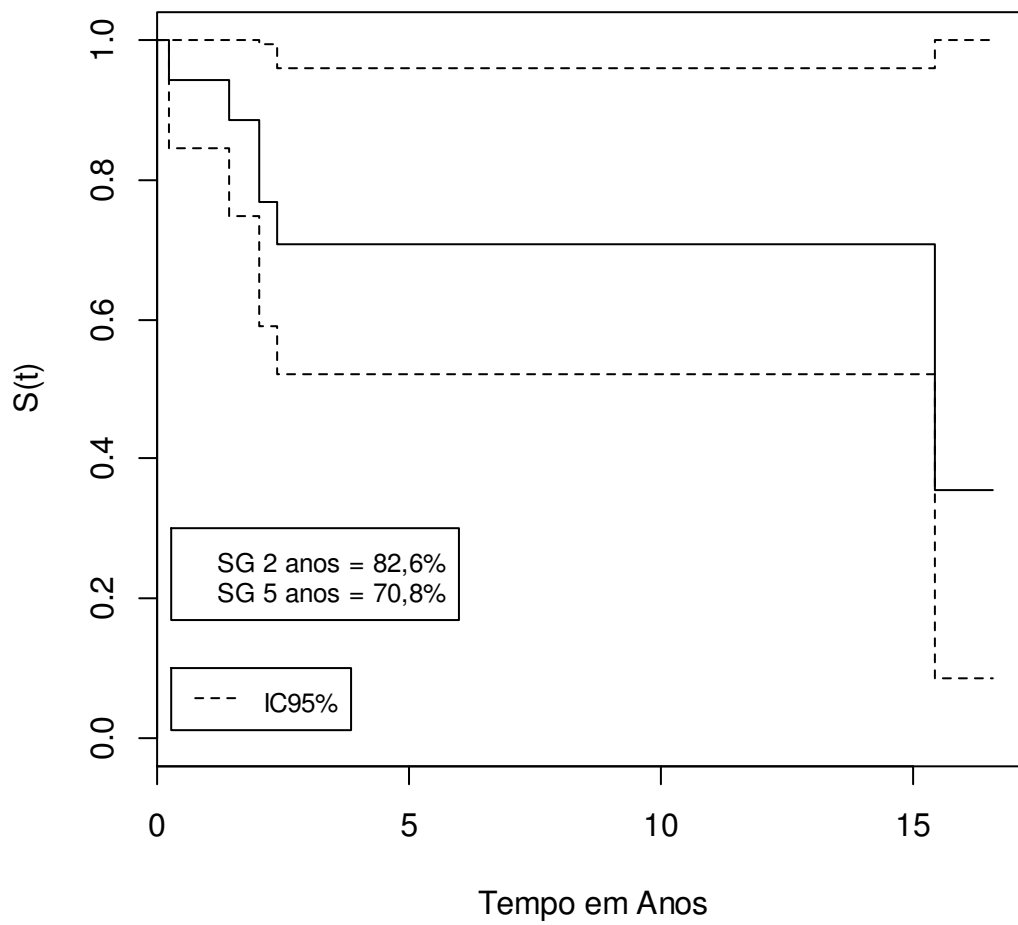


Figura 02- Sobrevida global em 2 e 5 anos para Tumor de Wilms Bilateral, 2000-2017

(IC-intervalo de confiança)

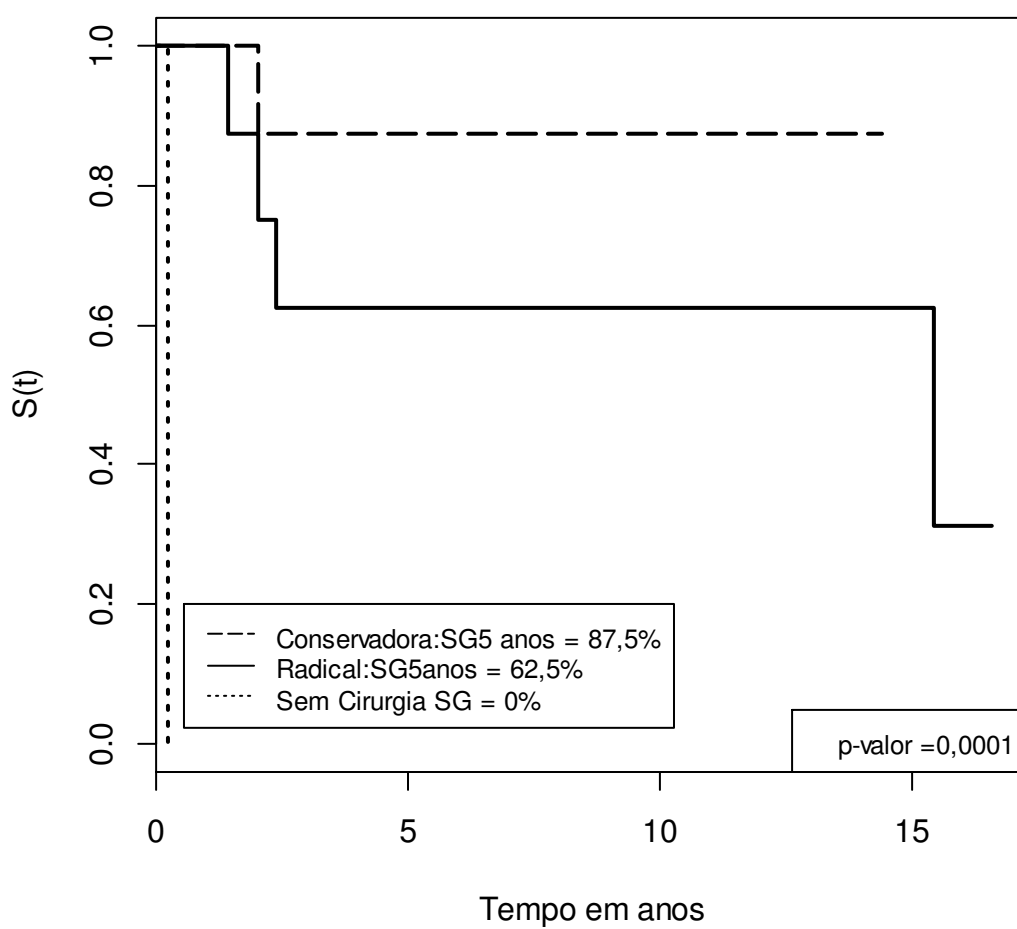


Figura 03- Sobrevida Global em 5 anos para Tumor de Wilms Bilateral, segundo tipo de cirurgia, 2000-2017.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes com tumor de Wilms bilateral, período 2000-2017

I D	Sex o	Idade (mese s)	Mal formação associada	Quimiotera pia pré- operatória	Abordagens		Histologia		Maior estádio cirúrgico	Recidi va	Statu s	Última creati na (mg/dL)	Tempo de seguimen to (em anos)
					Rim direito	Rim esquerdo	Rim direito	Rim esquerdo					
1	F	3,4		AV	CPTR	CPTR	TW HF e RN	TW HF e RN	I		VSD	0,8	14,4
2	M	14,9	Beckwith- Wiedmann	AV	Nefrectom ia total	CPTR	TW HF	TW HF e RN	I	pulmão e rim	Óbito &	6,8	15,4
3	F	16,3		AV	Biópsia	Nefrectom ia total	TW HF	TW HF e RN	I		VSD	0,6	16,6
4	M	48,6		AV e AVD	Nefrectom ia parcial	Nefrectom ia parcial	TW HF (RI)	TW HD (AR AD) e	III	pulmão e rim	Óbito	0,4	2,0

						e CPTR		RN					
5	F	33,5		AV e AVD	Nefrectomia total	sem cirurgia	TW HF (RI epitelial)	desconhecido	I		VSD	0,6	14,1
6	M	38,8	Hemihipertrofia	AV	Biópsia	Nefrectomia parcial	RN	TW HF (RI tipo misto)	III	pulmão	VSD	0,9	11,7
7	F	63,1		AV e AVD	Nefrectomia parcial	CPTR	TW HF (RI estromal)	TW HF (RI epitelial e estromal)	III		VSD	0,5	12,0
8	F	5,5	Von Willebrand	AV e AVD	Biópsia	Nefrectomia total	TW HF (RI estromal e epitelial)	TW HF (RI tipo misto)	I	pulmão e rim	Óbito &	2,3	2,4
9	M	49,7		AV	Nefrectomia parcial	Nefrectomia parcial	TW HF (RI AF) e RN	TW HF (RI tipo regressivo)	III	figado	VSD	0,7	9,3

10	M	61,1		AV e AVD	Nefrectomia total	Nefrectomia parcial	TW HF (RI tipo misto) e RN	TW HF (RI tipo misto) e RN	III	abdome	Óbito	0,4	2,0
11	M	11,2		AV e AVD	CPTR	Nefrectomia parcial	RN	TW HF (RI tipo misto)	II		VSD	0,5	8,2
12	F	31,8		AV e AVD	Nefrectomia total	CPTR	TW HD (AR AD)	RN	I	abdome	Óbito	1,4	1,4
13	M	5,0	Denys-Drash	AV	sem cirurgia	sem cirurgia	desconhecido	desconhecido	desconhecido		Óbito *	1,3	82*
14	M	21,1	Frasier	AV e AVD	Nefrectomia total	Nefrectomia parcial	TW HF (RI estromal) e RN	RN	II		VSD	0,5	6,0
1	F	11,9		AV	Biópsia	Nefrectomia	RN	TW HF (RI epitelial) e	II		VSD	0,6	6,5

5						ia parcial		RN					
1 6	F	17,0		AV	Nefrectom ia parcial e CPTR	CPTR	TW HF (RI epitelial) e RN	RN	I		VSD	0,3	5,1
1 7	F	6,3		AV e AVD	sem cirurgia	Nefrectom ia total	desconheci do	TW HF (RI tipo misto)	II	rim	VSD	0,5	4,2
1 8	F	31,0		CDV	Nefrectom ia parcial e CPTR	CPTR	TW HD (AR blastema) e RN	TW HF (RI epitelial)	II		VSD	0,3	1,4

ID: paciente; CPTR: cirurgia preservadora de tecido renal; TW: tumor de Wilms; HF: histologia favorável; HD: histologia desfavorável; RN: resto nefrogênico; AD anaplasia difusa; AF: anaplasia focal; RI: risco intermediário, AR: alto risco; AV: actinomicinaD e vincristina; AVD: actinomicinaD, vincristina e doxorubicina; CDV: Carboplatina, doxorubicina e vincristina; VSD: vivo sem doença; 82* =82 dias; óbito* :por toxicidade; óbito[&] : anéfrico

Figura 1: A figura A representa a tomografia computadorizada de abdome pré-operatória. As figuras B1 e B2 representam o procedimento CPTR no polo posterior do rim esquerdo. A figura C representa o procedimento CPTR no terço superior do rim direito.

