



**Ministério da Saúde**  
**Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**  
**Coordenação de Ensino**  
**Residência Médica em Cancerologia Pediátrica**

**CARLA ALESSANDRA VALENTE COTRIM MOREIRA**

**TUMOR DE WILMS ESTÁDIO IV: DESAFIO TERAPÊUTICO**

**Rio de Janeiro**  
**2021**

**CARLA ALESSANDRA VALENTE COTRIM MOREIRA**

**TUMOR DE WILMS ESTÁDIO IV: DESAFIO TERAPÊUTICO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do Curso de Residência Médica em Cancerologia Pediátrica.

Orientadora: Prof. Dra. Marília Fornaciari  
Grabois

Revisão Final: Prof. Dra. Shirley Burburan

Rio de Janeiro

2021

CATALOGAÇÃO NA FONTE  
INCA / NÚCLEO DE BIBLIOTECAS

P MOREIRA, Carla Alessandra Valente Cotrim.

Tumor de Wilms estágio IV ao diagnóstico: Desafio terapêutico / Carla Alessandra Valente Cotrim Moreira. Rio de Janeiro, 2021.

Monografia (Residência Médica em Cancerologia Pediátrica) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), 2020.

Orientador: Marília Grabois Fornacinari.

1. Tumor de Wilms estágio IV: Desafio terapêutico. I. Fornacinari, Marília Grabois (Orient.). II. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.

CDD 616.99449

**CARLA ALESSANDRA VALENTE COTRIM MOREIRA**

**Tumor de Wilms estágio IV ao diagnóstico: Desafio terapêutico**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Nacional de Câncer  
José Alencar Gomes da Silva como requisito parcial para a conclusão do  
Curso de Residência Médica em Cancerologia Pediátrica

Aprovado em: 30 de março de 2021.

Banca examinadora:

---

Dra. Marília Fornaciari Grabois

---

Dra. Sima Esther Ferman

---

Dra. Arissa Ikeda Suzuki

Rio de Janeiro

2021

*Dedico este trabalho a todos os  
que me ajudaram ao longo desta  
caminhada....*

## **AGRADECIMENTOS**

Desejo agradecer imensamente todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a conclusão deste trabalho com os quais, pude contar nesta jornada, tornando-a leve e prazerosa. Destaco aqui em especial a participação de alguns:

a) Agradeço, primeiramente, a Deus, que me capacitou e me ajudou a alcançar meus objetivos;

b) A meus familiares, que me apoiaram nos momentos difíceis incentivando a sempre dar meu melhor;

c) A minha orientadora, Dra. Marília Fornaciari Graboys, que muito contribuiu para tornar possível este trabalho;

d) Ao Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, seu Corpo Docente, Direção e Administração, que me deram a oportunidade de tornar realidade um sonho.

*“A Fé torna todas as coisas possíveis. O amor torna todas as coisas fáceis.”*

*Dwight L. Moody*

## RESUMO

MOREIRA, Carla Alessandra Valente Cotrim. **Tumor de Wilms estágio IV ao diagnóstico: Desafio terapêutico**. Monografia. (Residência Médica em Cancerologia Pediátrica) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2021.

Tumor de Wilms (TW) é a neoplasia maligna primária renal mais comum na infância alcançando taxa de cura de até 90%. No entanto, em países em desenvolvimento, a sobrevida global relatada para TW varia de 50% a 89%. Nesses países, vários desafios são encontrados. Dentre eles, podemos citar a dificuldade de acesso aos serviços especializados no tratamento adequado e cuidados de suporte, desnutrição, recusa e abandono ao tratamento, crença em tratamentos alternativos, analfabetismo e falta de apoio social. Em consequência, muitos pacientes chegam aos serviços especializados apresentando a doença em estágio avançado (estádio III e IV) o que diminui substancialmente a taxa de sobrevivência. Estudos relatam que pacientes com doença metastática compreendem 15 a 17% dos casos. Assim, este estudo visa fazer uma revisão bibliográfica sobre tumor de Wilms unilateral e em particular sobre o estágio IV.

Palavras-chave: medição de risco; metástase neoplásica; neoplasia; terapêutica; tumor de Wilms.

## ABSTRACT

MOREIRA, Carla Alessandra Valente Cotrim. **Wilms Tumor Stage IV at Diagnosis: Therapeutic Challenge.** Monograph. (Medical Residency in Pediatric Cancerology) — Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), Rio de Janeiro, 2021.

Wilms' tumor (WT) is the most common primary renal malignancy in childhood, reaching a cure rate of up to 90%. However, in developing countries the overall survival reported for WT ranges from 50% to 89%. In these countries, several challenges are found. Among them, we can mention the difficulty in accessing specialized services in adequate treatment and supportive care, malnutrition, refusal and abandonment of treatment, belief in alternative treatments, illiteracy and lack of social support. As result, many patients arrive at specialized services presenting the disease in an advanced stage (stages III and IV), which substantially decreases the survival rate. Studies report that patients with metastatic disease comprise 15 to 17% of cases. So, this study aims to perform a literature review on unilateral Wilms' tumor and, particularly, on stage IV.

Keywords: neoplasm metastasis, pediatric cancer, risk assessment; therapeutics; Wilms tumor.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação diagramática das fases dos restos nefrogênicos	10
Figura 2 - Esquema topográfico de anaplasia focal e difusa	14
Figura 3 - Algoritmo do tratamento do tumor de Wilms	19
Quadro 1 - Estratégia para tratamento de micrometástases pulmonares, visível apenas na TC, segundo SIOP 2001	25

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Diferenças morfológicas entre restos nefrogênicos perilobares e intralobares	9
Tabela 2 — Classificação histológica e grupo de risco de tumores renais na infância, segundo protocolo SIOP2001	11
Tabela 3 — Critérios histológicos para classificar o tumor de Wilms, segundo protocolo SIOP2001	12
Tabela 4 — Estadiamento conforme SIOP2001	16
Tabela 5 — Resumo das estratégias de tratamento para TW unilateral localizado, segundo SIOP 2001	20
Tabela 6 — Resumo das estratégias para tratamento para TW unilateral estágio IV, segundo protocolo SIOP 2001	23
Tabela 7 — Diretrizes para radioterapia em TW doença locorregional segundo protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016	31
Tabela 8 — Diretrizes para radioterapia em sítios de doença metastática segundo protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016	31

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACT .....	actinomicina
ACTD .....	actinomicina-D
AD .....	anaplasia difusa
AV-1 .....	actinomicina-D e vincristina
AVD .....	actinomicina-D, vincristina e doxorrubicina
AR .....	alto risco
BR .....	baixo risco
CICI .....	Classificação Internacional do Câncer na Infância
COG .....	Children Oncology Group
CARBO .....	carboplatina
CFM .....	ciclofosfamida
CEP-INCA ..	Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer
DOXO .....	doxorrubicina
EUA .....	Estados Unidos da América
GBTR .....	Grupo Brasileiro de Tumores Renais
INCA .....	Instituto Nacional de Câncer
Kg .....	quilograma
m <sup>2</sup> .....	metro quadrado
mg .....	miligrama
NWTSG .....	National Wilms' Tumor Study Group
PA .....	postero-anterior
QT .....	quimioterapia
RCBP .....	Registros de Câncer de Base Populacional
RM .....	ressonância magnética
RN .....	resto nefrogênico
RNIL .....	resto nefrogênico intralobar
RNPL .....	resto nefrogênico perilobar
RTSG .....	Renal Tumor Study Group
R .....	randomizados
RI .....	risco intermediário

RT ..... radioterapia  
SEER ..... Survival Epidemiology and End Results  
SG ..... sobrevida global  
SIOG ..... International Society of Pediatric Oncology  
SLE ..... sobrevida livre de eventos  
TW ..... Tumor de Wilms  
TW1 ..... Gene TW1  
T<sub>0</sub> ..... Tempo de início  
TC ..... tomografia computadorizada  
UKCCSG ... United Kingdom Children's Cancer Study Group  
USG ..... ultrassonografia  
VCR ..... vincristina  
VP-16 ..... etoposídeo  
WAGR ..... tumor de Wilms, aniridia, anomalias geniturinárias e retardo  
          mental

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	1
2.	MATERIAIS E MÉTODOS.....	2
3.	REVISÃO DA LITERATURA.....	3
3.1	<i>ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS</i> .....	4
3.2	<i>ASPECTOS CLÍNICOS</i> .....	5
3.3	<i>ASPECTOS RADIOLÓGICOS</i> .....	6
3.4	<i>ASPECTOS PATOLÓGICOS</i> .....	7
3.4.1	Restos Nefrogênicos .....	8
3.4.2	Classificação Histológica do Tumor de Wilms .....	10
3.4.3	Anaplasia.....	13
3.4.4	Estadiamento .....	15
3.5	<i>TRATAMENTO</i> .....	17
3.5.1	Quimioterapia pré-operatória .....	18
3.5.2	Quimioterapia pós-operatória.....	19
3.6	<i>CIRURGIA DO TUMOR RENAL</i> .....	26
3.7	<i>DEFINIÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES</i> .....	27
3.8	<i>CIRURGIA DAS METÁSTASES</i> .....	27
3.8.1	Pulmonar .....	28
3.8.2	Hepática .....	28
3.8.3	Outros locais .....	29
3.9	<i>RADIOTERAPIA</i> .....	29
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	32
	REFERÊNCIAS .....	33
	APÊNDICE A.....	37

## 1. INTRODUÇÃO

Tumor de Wilms (TW) estágio IV está presente em cerca de 15% dos pacientes ao diagnóstico e apresenta um prognóstico bastante favorável (KIRKLAND *et al.*, 2015) com taxa de sobrevida global atingindo 90% em países de alta renda (CUNNINGHAM *et al.*, 2020) para pacientes com histologia baixo risco e risco intermediário que apresentem resposta completa após a quimioterapia neoadjuvante e cirurgia (PASQUALINI *et al.*, 2020). No entanto, pacientes com tumor de Wilms metastático ao diagnóstico e histologia de alto risco são um subgrupo raro com prognóstico desfavorável (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017; PASQUALINI *et al.*, 2020) e continuam sendo um desafio terapêutico.

Estudos latino-americanos relatam distribuição de TW estágio IV de 12,1%, 14%, 16,7% e 26,7% com variação na sobrevida global de 31,3% a 77,9% (GRABOIS; MENDONÇA, 2005; PROVENZI *et al.*, 2014; JOANNON *et al.*, 2016; CAFFERATA *et al.*, 2017).

O presente estudo consiste numa revisão de literatura sobre TW unilateral enfocando o estágio IV e evidenciando o prognóstico desses pacientes na realidade socioeconômica brasileira.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

O presente trabalho foi baseado na revisão dos protocolos SIOP 2001 e SIOP-RTSG-GBTR 2016.

Foi realizada pesquisa na base de dados MEDLINE com as palavras-chave: nephroblastomatosis AND Wilms tumor; Wilms tumor AND epidemiology AND pediatric cancer AND global health AND global surgery; Wilms tumor AND anaplasia AND blastema AND child; Wilms AND survival analysis AND anaplasia AND prognosis; Wilms AND UMBRELLA SIOP-RTSG protocol; Wilms tumor AND stage IV AND SIOP2001 protocol; Latin America AND prognosis AND Wilms tumor AND stage IV. Foram selecionados 35 artigos, que estão listados nas referências.

### 3. REVISÃO DA LITERATURA

TW ou nefroblastoma é a neoplasia maligna primária renal mais comum na infância, geralmente surge em um único rim, correspondendo a 90% dos tumores renais. É a segunda neoplasia maligna intra-abdominal mais frequente depois do neuroblastoma (ERGER *et al.*, 2013).

Os tumores renais são classificados como grupo VI da Classificação Internacional do Câncer na Infância - CICI (STELIAROVA-FOUCHER *et al.*, 2005). Afetam principalmente crianças menores de 5 anos (TAYLOR *et al.*, 2008), mas também podem ser diagnosticados em adolescentes ou adultos. No entanto, isso é extremamente raro, representando menos de 1% de todos os tumores renais (SZYCHOT *et al.*, 2014).

De acordo com os dados do *Survival Epidemiology and End Results Program* (SEER), que incluem vários registros de câncer nas cidades dos Estados Unidos da América (EUA), o TW é considerado o tipo de câncer da infância, que tem o prognóstico mais favorável. Um progresso substancial, foi feito no tratamento do TW nas últimas décadas, graças aos estudos multicêntricos desenvolvidos pelos grupos cooperativos, que refinaram a estratificação de risco, com uso de esquemas de quimioterapia, cirurgia e/ou radioterapia, alcançando uma taxa de sobrevida global, em 5 anos, acima de 90% para tumores localizados em países de alta renda, tornando-se um dos tumores pediátricos com a maior taxa de cura (SZYCHOT *et al.*, 2014; PAN *et al.*, 2015; JOANNON *et al.*, 2016).

No entanto, em países em desenvolvimento, a sobrevida global relatada para TW varia de 50% a 89%. Nesses países vários desafios são encontrados. Dentre eles podemos citar: a dificuldade ao acesso aos serviços especializados no tratamento adequado e cuidados de suporte; desnutrição; recusa e abandono ao tratamento; crença em tratamentos alternativos; analfabetismo e falta de apoio social (PRASAD *et al.*, 2017). Em consequência, muitos pacientes chegam aos serviços especializados apresentando a doença em estágio avançado (estádio III e IV), o que diminui substancialmente a taxa de sobrevivência.

Pacientes com doença metastática compreendem 15 a 17% dos casos (KIRKLAND *et al.* 2015; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017), ou seja, ao diagnóstico apresentam extensão de doença via hematogênica para pulmão, fígado ou outros sítios. Para esses pacientes a sobrevida em 5 anos é de 75% (SZYCHOT

*et al.*, 2014), podendo variar de 65% a 80%, quando a histologia do tumor for favorável (JOANNON *et al.*, 2016). No entanto, pode ter um prognóstico bastante favorável (KIRKLAND *et al.*, 2015), eminentemente curável (PRITCHARD-JONES, 2002), mas que, ainda assim, pode apresentar resultados inferiores em comparação com aqueles com doença localizada. Todavia, quase 20% das crianças com TW metastático ao diagnóstico morrem (PASQUALINI *et al.*, 2020).

### **3.1 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS**

O TW representa cerca de 5 a 7% de todas as neoplasias pediátricas (PAN *et al.* 2015; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017; CUNNINGHAM *et al.*, 2020). No Brasil, esse percentual foi de 4,5% (INCA, 2016). Possui incidência anual de 7 casos em um milhão de crianças menores de 15 anos (BERGER *et al.*, 2013).

Variações na incidência são notadas na Europa. Enquanto na Alemanha estima-se cerca de 100 casos novos por ano, na Dinamarca são diagnosticados menos de 10 casos/ano (BROK *et al.*, 2016). Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de tumor de Wilms para crianças de 0 a 14 anos em países de alta renda da América do Norte, como por exemplo os EUA, é de 9,1/milhão (CUNNINGHAM *et al.*, 2020). Nos Registros de Câncer de Base Populacional Brasileiro (RCBP), a mediana das taxas médias de incidência dos tumores renais foi de 7,78 por milhão para crianças de 0 a 14 anos de idade (INCA, 2016).

Geralmente, o diagnóstico é feito em crianças de 2 a 3 anos de idade, com mediana de 3,5 anos e mais de 80% das crianças são menores de cinco anos idade. A distribuição masculino/feminino é relativamente uniforme com uma ligeira predominância feminina, excluindo os países da Ásia Oriental (SZYCHOT *et al.*, 2014; CUNNINGHAM *et al.*, 2020). Em contraste, na Ásia tem um pico de incidência no segundo ano de vida e um maior predomínio em meninos. As variações na incidência do TW são mais notáveis em grupos étnicos do que em áreas geográficas (SZYCHOT *et al.*, 2014).

Geralmente, 15 a 17% dos pacientes com tumores de Wilms apresentam doença em estágio IV ao diagnóstico. Nos Registros de Câncer de Base Populacional do Brasil (RCBP) a mediana das taxas médias de incidência para todos os tumores renais foi de 7,78 por milhão para de 0 a 14 anos e de 6,09 por milhão para o grupo

de 0 a 19 anos. Existe um discreto predomínio no sexo feminino. O pico etário apresenta-se na faixa de 1 a 4 anos (INCA, 2016).

### **3.2 ASPECTOS CLÍNICOS**

Cerca de 75% de todas as crianças com tumor de Wilms são diagnosticadas antes dos 5 anos de idade (HAMMER *et al.*, 2014). A idade média ao diagnóstico de TW unilateral é de 3 anos, mas nos casos bilaterais e aqueles associados a síndromes congênicas, ocorrem mais precocemente, com média de idade de 2,5 anos (PROVENZI *et al.*, 2014; BROK *et al.*, 2016; CAFERRATA *et al.*, 2017).

A apresentação clínica mais comum é a presença de massa ou inchaço abdominal, notado pelos pais durante o banho da criança ou em exame de rotina do pediatra, e geralmente, as crianças estão clinicamente bem. A tríade clínica mais comumente encontrada é massa abdominal, hematúria, hipertensão arterial (BROK *et al.*, 2016), provavelmente devido ao aumento da atividade da renina, que é encontrada em cerca de 25% das crianças (SZYCHOT *et al.*, 2014). Outros sintomas incluem dor abdominal, febre e sintomas inespecíficos.

Um estudo brasileiro que avaliou 45 pacientes com TW, a principal causa para o encaminhamento ao centro especializado foi massa abdominal palpável em 70,7%. Malformação foi observada em nove pacientes (20%), especialmente criptorquidia (4,4%), hipospadia (4,4%), hemi-hipertrofia (4,4%) e aniridia (2,2%) (PROVENZI *et al.*, 2014).

Aproximadamente 5% a 10% dos casos de TW ocorrem como parte de uma síndrome genética predisponente subjacente e mais de 50 síndromes tem sido descritas. Os fenótipos mais comuns incluem WAGR (TW, aniridia, anomalias geniturinárias e retardo mental), síndrome Denys-Drash, síndrome de Beckwith-Wiedemann, hemihipertrofia ou história familiar de TW. Se o paciente apresentar uma dessas síndromes genéticas, a investigação deve incluir exames de imagem para detectar precocemente o TW (BROK *et al.*, 2016). Diversas síndromes resultam de uma ruptura do gene TW1, que codifica o fator de transcrição TW1, crucial para a embriogênese renal e gonadal. A ruptura do gene TW1 normalmente resulta em anormalidades geniturinárias e predisposição a tumores de Wilms em idade precoce, quase sempre com menos de cinco anos de idade. A síndrome de Denys-Drash apresenta um risco maior que 50% para desenvolver TW (SZYCHOT *et al.*, 2014).

A proporção de TW devido à predisposição genética é muito menor do que a observada no retinoblastoma. Apenas 1 a 3% têm histórico familiar de TW, com herança parecendo ser autossômica dominante, com penetrância incompleta e estudos de *linkage* mostram evidências de genes TW familiar múltiplos. Aproximadamente 7% a 8% dos casos têm tumores bilaterais, mas não está claro qual proporção desses pode ser devida a mutações constitucionais subjacentes (TAYLOR *et al.*, 2008).

Cerca de 15% a 17% dos pacientes com TW correspondem à doença estágio IV (JOANNON *et al.*, 2016; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017), sendo os sítios de metástase mais comuns os pulmões (85%), o fígado (10%) e, muito raramente, ossos e cérebro (TAYLOR *et al.*, 2008). Compressão medular por metástase paravertebral, intramedular ou vertebral é rara (PAN *et al.*, 2015).

### **3.3 ASPECTOS RADIOLÓGICOS**

Os exames de imagem recomendados para o diagnóstico são: ultrassonografia abdominal, radiografias de tórax e tomografia computadorizada (TC) de abdome e tórax (CAFFERATA *et al.*, 2017) . Atualmente, o protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 indica fazer ressonância magnética de abdome e pelve em crianças com suspeita de tumor renal, pois diminui a exposição à radiação (SZYCHOT *et al.*, 2014)

A ultrassonografia de abdome é útil como exame inicial, por ser simples, rápida e não invasiva. Pode ajudar a distinguir entre um cisto e um tumor e é muito útil para detectar pequenos tumores no rim contralateral, trombos do tumor na veia cava inferior, metástases hepáticas e/ou metástases abdominais (SZYCHOT *et al.*, 2014).

O tamanho da massa renal, tridimensional, deve ser medido em duas ocasiões, primeiro antes do tratamento inicial e segundo, após a conclusão da quimioterapia pré-operatória, imediatamente antes para a cirurgia. Deve-se tentar medir apenas o tumor e não o rim inteiro. Deve estar bem documentado, de forma clara, a maneira como o tumor foi medido. Massas separadas devem ser medidas separadamente e isso deve ser claramente documentado nos laudos. As medidas pré-operatórias devem ser feitas um pouco antes da cirurgia e correlacionadas ao peso da amostra.

### **Fórmula para medida de volume do tumor renal**

a = comprimento (cm)

b = largura (cm)                       $V = a \times b \times c \times 0,523 = \text{volume em cm}^3$

c = espessura (cm)

V = volume

A ressonância magnética (RM) é a primeira escolha de exame de imagem complementar à ultrassonografia. É preferível à tomografia computadorizada (TC), devido a ausência da irradiação ionizante e ao excelente contraste com tecidos de partes moles. A administração do gadolínio é recomendada, mas não mandatória. Nos centros onde não for disponível, deve-se optar pela realização da TC de abdome, e neste caso, a administração de contraste iodado é mandatória. A cavidade abdominal inteira deve ser avaliada desde o fígado até a pelve (SZYCHOT *et al.*, 2014).

A TC de tórax é exame diagnóstico mandatório para avaliar presença de metástases pulmonares. O contraste iodado não é mandatório, mas deve ser usado se combinado com a TC de abdome. A radiografia de tórax deve ser feita em duas incidências, postero-anterior (PA) e perfil, e é obrigatória ao diagnóstico, pois serve como linha de base (JOANNON *et al.*, 2016).

### **3.4 ASPECTOS PATOLÓGICOS**

O tumor de Wilms é um tumor embrionário trifásico, origina-se do blastema metanéfrico e apresenta uma diversidade histológica, que recapitula a embriogênese normal do rim (MASCHIETTO *et al.*, 2011; HAMMER *et al.*, 2014). É heterogêneo e pode ter componentes blastematosos, epiteliais e estromais (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017).

O rim normal completa sua nefrogênese na 36ª semana de gestação, neste período as células progenitoras geralmente se diferenciaram completamente, e as células blastemais metanéfricas desaparecem. No entanto, em cerca de 1% dos recém-nascidos essas células sobrevivem à diferenciação e os rins retêm o blastema metanéfrico, configurando o denominado resto nefrogênico (LONERGAN E *et al.*, 1998; HAMMER *et al.*, 2014; SZYCHOT *et al.*, 2014).

### 3.4.1 Restos Nefrogênicos

Resto nefrogênico (RN) é um foco de células nefrogênicas anormalmente persistentes, retendo células que podem ser induzidas a formar um tumor de Wilms. Esse termo é proposto para todas as lesões consideradas potenciais precursores de TW e transmite claramente o conceito de algo que restou durante a nefrogênese (BECKWITH *et al.*,1990; SZYCHOT *et al.*, 2014).

Existe uma relação fundamental entre a topografia lobar e a cronologia do desenvolvimento renal. Em geral, néfrons justamedulares são os mais velhos, e os mais próximos da superfície lobar são os mais jovens. Esta ligação entre a topografia lobar e a cronologia de desenvolvimento fornece pistas importantes para o momento em que ocorrem fenômenos teratogênicos no rim (BECKWITH *et al.*,1990). Os distúrbios de desenvolvimento que ocorrem no final da vida fetal são geralmente expressos principalmente na periferia lobar renal. Os distúrbios iniciais do desenvolvimento geralmente se manifestam mais profundamente no córtex ou medula renal, e distúrbios extremamente precoces podem produzir ruptura total da organização lobar. Esses eventos criaram o termo resto nefrogênico intralobar (RNIL) e resto nefrogênico perilobar (RNPL) para essas lesões. A distribuição dos RNIL implica em um distúrbio de desenvolvimento mais precoce do que seria esperado para RNPL. Isso, bem como outras diferenças, leva à proposição de que RNIL e RNPL são entidades distintas embora intimamente relacionadas (Tabela 1) (BECKWITH *et al.*,1990).

**Tabela 1** — Diferenças morfológicas entre restos nefrogênicos perilobares e intralobares

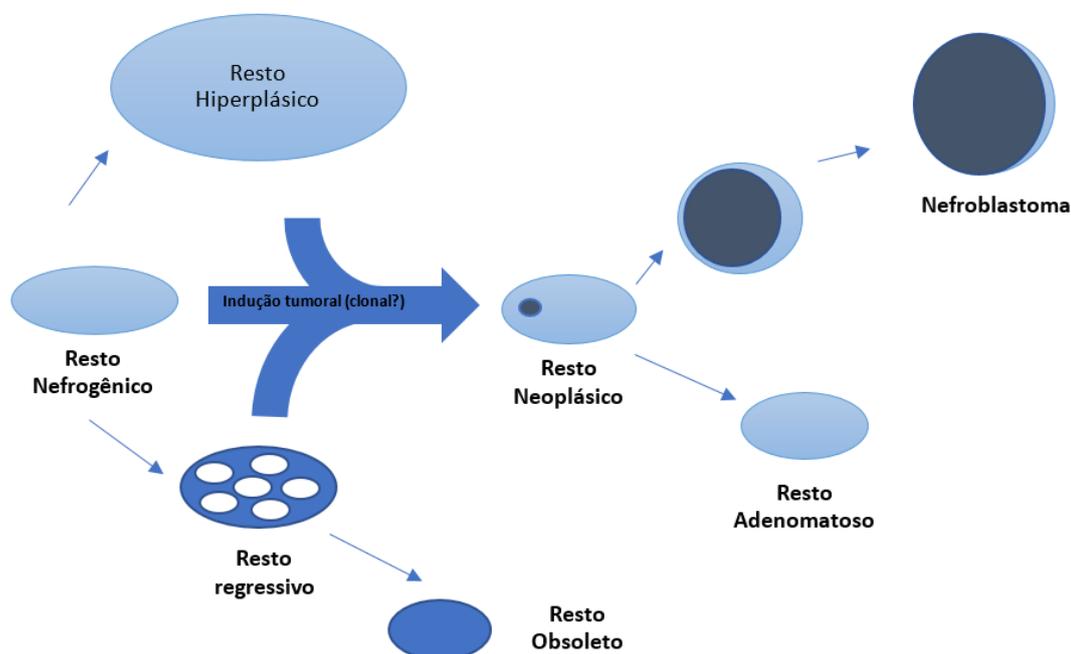
Característica	RNPL	RNIL
<b>Posição no lóbulo</b>	Periférica	Aleatória
<b>Contorno do RN</b>	Bem definido, geralmente liso	Irregular, frequentemente não demarcado
<b>Composição</b>	Lesões iniciais com predomínio blastemal; Lesões mais antigas com mudanças epitelial e escleróticas	Estroma geralmente predominante; Células blastemal e epitelial geralmente presentes
<b>Distribuição</b>	Geralmente numerosos, às vezes difusos na periferia lobar	Normalmente único, raramente numeroso

RNPL, resto nefrogênico perilobar; RNIL resto nefrogênico intralobar.  
 Fonte: BECKWITH *et al.*, 1990.

As categorias de RNIL e RNPL abrangem, cada uma, um espectro morfológico diverso. Os restos variam em tamanho, forma, distribuição, composição celular, grau de diferenciação e a presença ou ausência de formação tumoral sobreposta. Essa diversidade representou um desafio formidável para o desenvolvimento de um esquema de classificação que seria facilmente compreendido, biologicamente relevante, e clinicamente significativo (BECKWITH *et al.*, 1990).

A classificação de um dado RN é baseada na combinação de suas características macroscópicas e microscópicas, e apenas restos de tamanho microscópico podem ser classificados com segurança com base apenas nas aparências histológicas. Restos nefrogênicos podem permanecer inalterados desde o início, sem manifestação de crescimento ou maturação (RNs dormentes). Mais comumente, eles sofrem alterações regressivas (RNs esclerose, regressivo e obsoleto). Os RNs também podem mostrar alterações proliferativas de dois tipos: (a) crescimento generalizado do resto como um todo (RN hiperplásicos), ou (b) proliferação celular localizada (clonal?) dentro do resto (RN neoplásicos). RN neoplásicos podem conter tumores de aparência benigna (adenomatosos) ou tumores iniciais de Wilms. Muitas vezes, os dois tipos de tumores são encontrados no mesmo resto (BECKWITH *et al.*, 1990) (Figura 1).

**Figura 1** — Representação diagramática das fases dos restos nefrogênicos.



Fonte: BECKWITH *et al.*, 1990.

Essas estruturas indiferenciadas exibem altos níveis de proteína tumoral de Wilms (TW1), que é abundante no citoplasma de glomérulos e túbulos apenas no rim desenvolvido (HAMMER *et al.*, 2014). Ainda não está claro quantos eventos são necessários para a evolução de blastema metanéfrico indiferenciado normal, por meio de restos nefrogênicos, para tumor de Wilms (PRITCHARD-JONES, 2002). Os restos nefrogênicos podem ser identificados em 40% dos pacientes com tumor de Wilms (SZYCHOT *et al.*, 2014).

### 3.4.2 Classificação histológica do tumor de Wilms

O nefroma mesoblástico, sarcoma de células claras de rim e tumor rabdoide renal representam entidades distintas do nefroblastoma, mas são tumores renais típicos da infância e entram na classificação de risco.

A atribuição histológica aos diferentes grupos de risco baseia-se na quantificação das alterações induzidas pela quimioterapia pré-nefrectomia do protocolo SIOP 2001, nas percentagens dos diferentes componentes tumorais viáveis

(epitelial, blastemal e estromal) e a presença ou ausência de anaplasia (VUJANIĆ *et al.* 2018).

Três grupos prognósticos para tumores renais da infância são definidos baseado na correlação entre quadro histológico e sobrevivência, descritos pelos estudos da International Society of Pediatric Oncology (SIOP), são eles: baixo risco, risco intermediário e alto risco (SZYCHOT *et al.*, 2014; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.* 2017). A Tabela 2 resume os grupos risco.

**Tabela 2** — Classificação histológica e grupo de risco de tumores renais na infância, segundo protocolo SIOP2001

Grupo de Risco	Quimioterapia pré-operatória	Nefrectomia primária
<b>Baixo risco</b>	Nefroma mesoblástico*	Nefroma mesoblástico*
	Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado	Nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado
	Nefroblastoma completamente necrótico	
<b>Risco intermediário</b>	Nefroblastoma tipo epitelial	Nefroblastoma tipo epitelial
	Nefroblastoma tipo estromal	Nefroblastoma tipo estromal
	Nefroblastoma tipo misto	Nefroblastoma tipo misto
	Nefroblastoma tipo regressivo	Nefroblastoma blastematoso
	Nefroblastoma anaplasia focal	Nefroblastoma anaplasia focal
<b>Alto risco</b>	Nefroblastoma blastematoso	Nefroblastoma anaplasia difusa
	Nefroblastoma anaplasia difusa	Sarcoma de células claras de rim*
	Sarcoma de células claras de rim*	Tumor Rabdoide de rim*
	Tumor Rabdoide de rim*	

\*Não nefroblastoma

Fonte: VUJANIĆ *et al.* 2002; VUJANIĆ; SANDSTEDT, 2010.

Existem critérios para classificar os tipos histológicos de tumor de Wilms (ou nefroblastoma), que são descritos abaixo (Tabela 3):

- Avaliar a percentagem de necrose / alterações regressivas.
- Se essas alterações compreenderem mais de 2/3 da massa tumoral, então o tumor é classificado como tipo regressivo.
- Se essas alterações compreenderem menos de 2/3 da massa tumoral, deve-se procurar um componente histológico predominante e sub-

classificar o tumor de acordo com esse predomínio (tipo blastemal, epitelial ou estromal). Se nenhum componente for predominante, então o tumor é classificado como tipo misto.

- Presença ou ausência de anaplasia.

**Tabela 3** — Critérios histológicos para classificar o tumor de Wilms (SIOP 2001)

Tipo do tumor	Quadro Histológico (% de tumor viável)			
	CIC	Blastema	Epitelial	Estroma
Completamente necrótico	100	0	0	0
Regressivo	> 66	0 – 100	0 – 100	0 – 100
Misto	< 66	0 – 65	0 – 65	0 – 65
Misto	< 66	11 – 65	0 – 89	0 – 89
Epitelial	< 66	0 – 10	66 – 100	0 – 33
Estromal	< 66	0 – 10	0 – 33	66 – 100
Blastemal	< 66	66 – 100	0 – 33	0 – 33

CIC: Mudanças induzidas pela quimioterapia

\* Veja outros critérios de subtipos descritos nos detalhes abaixo

Fonte: VUJANIĆ *et al.*, 2018.

O nefroblastoma tipo blastematoso é classificado como risco intermediário para aqueles pacientes que não foram exposto à quimioterapia prévia a nefrectomia.

O componente viável mais importante a ser reconhecido em TW tratados com quimioterapia pré-nefrectomia é o blastema, que é composto por células primitivas indiferenciadas, organizadas sem padrão definido. Neste caso, o TW tipo blastematoso confere um pior prognóstico e é, portanto, classificado como tumor de alto risco de acordo com a classificação do SIOP-2001 (VUJANIĆ; SANDSTEDT, 2010; HAMMER *et al.*, 2014; VUJANIĆ *et al.*, 2018) .

Os critérios histológicos para fazer o diagnóstico de nefroblastoma do tipo blastematoso ou blastemal são os seguintes:

- A parte viável de um tumor compreende mais de 1/3 da massa tumoral;
- Pelo menos 2/3 do tumor viável consiste em blastema;
- Não há evidencia de diferenciação estromal e/ou epitelial.

Os elementos blastemais são células redondas ou alongadas indiferenciadas, que geralmente são compactadas e não mostram evidências de diferenciação epitelial

e/ou estromal. Existem vários padrões distintos em que as células blastemais podem ocorrer e não é incomum encontrar mais de um padrão no mesmo tumor. Incluem os padrões difuso, serpentino, nodular e basaloide, mas eles não têm significado prognóstico ou terapêutico.

### 3.4.3 Anaplasia

A presença de anaplasia difusa é o mais importante preditor histológico em relação resposta ao tratamento e sobrevivência em pacientes com TW. Sua presença significa um prognóstico reservado. São três os critérios histológicos para o diagnóstico de anaplasia:

- a presença de figuras mitóticas tripolar e/ou multipolares atípicas;
- aumento nuclear acentuado, com diâmetros de pelo menos três vezes os das células adjacentes; e
- a presença de núcleos de células tumorais hiper cromáticas.

A anaplasia pode ocorrer no componente blastemal, epitelial ou estromal do nefroblastoma e pode ser focal ou difusa. A definição recente (topográfica) de anaplasia focal enfatiza a distribuição da anaplasia que deve ser claramente demarcado dentro do tumor primário. Isso provou ter significado prognóstico em ambos casos, os que passaram primeiramente por cirurgia e os casos tratados com pré-nefrectomia.

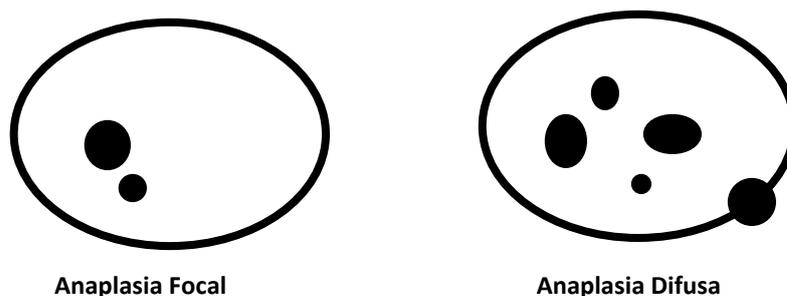
A anaplasia focal contém um ou dois focos de anaplasia de acordo com critérios estabelecidos, dentro de um tumor intrarrenal primário e sem evidencia de anaplasia ou atipia nuclear em outras áreas. Normalmente, o tamanho de um foco anaplástico não deve exceder 15 mm. No entanto, ainda é importante determinar o tipo de tumor (subjacente) e se ele é blastemal, deve ser classificado como tumor de alto risco.

A anaplasia difusa é definida se qualquer um dos seguintes critérios estiver presente (GREEN *et al.* 1994; VUJANIĆ; SANDSTEDT, 2010; VUJANIĆ *et al.* 2018):

- anaplasia não localizada e/ou anaplasia além da cápsula tumoral original;
- células anaplásticas presentes em vasos intra-renais ou extra-renais, seios renais, sítios invasivos extracapsulares ou depósitos metastáticos;
- a anaplasia é focal, mas atipia nuclear se aproxima dos critérios para anaplasia (a chamada 'mudança de agitação nuclear') está presente em outra parte do tumor;

- anaplasia não é claramente demarcada do tumor não anaplásico; e
- a anaplasia está presente em uma biópsia ou outra amostra de tumor incompleta.

**Figura 2** — Esquema topográfico de anaplasia focal e difusa



A anaplasia ocorre em cerca de 5% a 10% dos pacientes com nefroblastoma (FAJARDO *et al.* 2020). A quimioterapia pré-operatória não altera nem produz anaplasia, mas torna seu reconhecimento mais fácil, pois as áreas não anaplásicas são destruídas pela quimioterapia enquanto os focos anaplásicos permanecem inalterados. Isso fornece mais suporte para a hipótese de que a anaplasia representa uma linha celular mais resistente à quimioterapia do que um comportamento mais agressivo (VUJANIĆ *et al.*, 1999).

A distribuição de idade do nefroblastoma anaplásico difere do nefroblastoma não anaplásico: a anaplasia é muito rara nos primeiros seis meses de vida e é incomum entre 6-12 meses de idade (1-2%). A idade média ao diagnóstico é 61 meses, sendo que mais da metade das crianças estão acima dos cinco anos de idade. Enquanto que nos pacientes com nefroblastoma não anaplásico, a idade média ao diagnóstico é 45 meses e 25% das crianças têm mais de cinco anos de idade. Apesar dos critérios para anaplasia já estarem bem estabelecidos, ainda ocorre muitos erros classificatórios, representando um problema diagnóstico. Isso resulta em casos sub ou superdiagnosticados, enquanto em raras circunstâncias é confundido com outros tumores renais (VUJANIĆ *et al.*, 1999).

É importante destacar que todos os três critérios para o diagnóstico de anaplasia devem ser atendidos e que algumas alterações histológicas podem mimetizar anaplasia, incluindo calcificação, massas fundidas ou borradas de

cromatina devido a artefato técnico, precipitado de mancha, megacariócitos circulantes, células sobrepostas em espessura seções, e núcleos bizarros resultantes da quimioterapia com a formação células de músculo esquelético macronucleadas bizarras e multinucleadas hipercromáticas. No entanto, o diagnóstico de anaplasia no músculo esquelético deve ser feito se mitoses atípicas e outros critérios histológicos estiverem presentes (VUJANIĆ *et al.*, 1999).

Em um estudo brasileiro, a taxa de sobrevida global em 5 anos para pacientes com anaplasia foi muito inferior comparado aos pacientes com histologia favorável: anaplasia focal foi 66,7%; anaplasia difusa foi 40% e histologia favorável foi 89,4%. Todos os pacientes com doença em estágio IV e anaplasia difusa morreram. Todos os pacientes com doença em estágio I, independentemente da histologia permaneceram vivos no final do período de acompanhamento (GRABOIS; MENDONÇA, 2005).

Recente estudo da SIOP relata que a sobrevida livre de eventos (SLE) em 5 anos para pacientes com anaplasia difusa e estágio IV foi de 33,3% , muito inferior quando comparado aos pacientes com doença metastática e histologia baixo risco ou risco intermediário que foi 76,8% (PASQUALINI *et al.* 2020). Esses resultados corroboram o impacto negativo da anaplasia difusa (AD) na sobrevivência.

#### **3.4.4 Estadiamento**

O estadiamento é um dos fatores mais importantes para definir o tratamento e o prognóstico (PRASAD *et al.*, 2017). Ao diagnóstico, o tumor é classificado como localizado (estádio I, II e III), doença metastática (estádio IV) ou bilateral (estádio V) (VUJANIĆ *et al.* 2018) .

**Tabela 4** — Estadiamento conforme SIOP 2001**Estádio I**

O tumor é limitado ao rim ou circundado por uma pseudocápsula fibrosa e é totalmente ressecado com margens livres. A cápsula renal ou pseudocápsula tumoral pode estar infiltrada pelo tumor, desde que não atinja a superfície.

O tumor pode se protruir para a pelve renal e ureter, mas sem infiltração de suas paredes.

Os vasos e tecido conjuntivo do seio renal não podem estar infiltrados.

Pode haver comprometimento de vasos intra-renais

Biopsia por agulha é permitida

Presença de tumor necrótico ou mudanças induzidas por quimioterapia no seio renal ou gordura peri-renal não aumenta para o estágio II, se o tumor é completamente excisado e não atinja as margens de ressecção.

**Estádio II**

Tumor viável se estendendo além da cápsula renal ou pseudocápsula tumoral para a gordura peri-renal, porém totalmente ressecado (margens livres)

Tumor viável invadindo o tecido conjuntivo do seio renal.

Tumor viável infiltrando vasos sanguíneos e linfáticos do seio renal ou tecido peri-renal, porém completamente ressecado (margens livres).

Tumor viável infiltrando pelve renal ou parede do ureter.

Tumor viável infiltrando estruturas adjacentes ou a veia cava, porém completamente ressecado em bloco e com margens livres.

**Estádio III**

Excisão incompleta. Tumor se estende para ou além das margens de ressecção (margens micro ou macroscopicamente comprometidas)

Linfonodo abdominal positivo ou com alterações induzidas pela quimioterapia

Ruptura tumoral antes ou intraoperatória incluindo contaminação peritoneal difusa pelo tumor

O tumor penetra a superfície peritoneal.

Presença de implantes tumorais no peritônio

Presença de trombos tumorais nas margens de vasos ou ureter (trans-seccionados ou retirado aos pedaços pelo cirurgião).

O tumor foi previamente biopsiado (biópsia aberta) antes da quimioterapia ou cirurgia.

**Estádio IV**

Metástases hematogênicas (pulmão, fígado, osso, cérebro etc.) ou metástases para linfonodos localizados fora da região abdominopélvica.

*Obs: metástases hepáticas por contiguidade e ressecadas NÃO deverão ser consideradas estágio IV.*

**Estádio V**

Tumores renais bilaterais no momento do diagnóstico. Cada lado deverá ser estadiado de acordo com as classificações acima.

Fonte: VUJANIĆ *et al.* 2018.

**3.5 TRATAMENTO**

O tratamento do TW precisa ser planejado e executado por uma equipe multidisciplinar experiente que inclua oncologista pediátrico, cirurgião pediátrico, radioterapeuta pediátrico, patologista e radiologista.

Existem duas abordagens diferentes para o manejo inicial de tumores renais na infância. Na Europa, a maioria é tratada com quimioterapia pré-operatória, de acordo com o protocolo da *International Society of Pediatric Oncology* (SIOP). Os principais argumentos dessa estratégia é que resulta em menos rupturas tumorais durante a cirurgia e possibilita estádios menos avançados no pós-operatório (SZYCHOT *et al.*, 2014; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.* 2017).

Na América do Norte, os pacientes são tratados com cirurgia inicial, antes da administração de quimioterapia, de acordo com o protocolo do *National Wilms' Tumor Study Group* (NWTSG), atualmente denominado *Children Oncology Group* (COG). Os principais argumentos dessa abordagem é que os tumores não serão sub-estadiados, pois não foram expostos a quimioterapia prévia à cirurgia. Além disso, permite o diagnóstico histológico e a coleta de materiais biológicos inalterados pela quimioterapia. Essa estratégia não será abordada nessa revisão (SZYCHOT *et al.*, 2014; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.* 2017).

Embora as estratégias SIOP e COG difiram em sua abordagem inicial de tratamento, mostram resultados semelhantes em relação a sobrevivência global (SG) para os tumores de Wilms, que atualmente é quase 90%. O sistema SIOP atribui um subtipo histológico e uma estratificação baseada nas alterações histológicas após a quimioterapia (SZYCHOT *et al.*, 2014; PRASAD *et al.*, 2017).

O INCA faz parte do protocolo SIOP-RTSG-GBTR e, portanto, a maioria dos pacientes que apresentam tumores renais visualizados em estudos de imagem recebem quimioterapia endovenosa antes da cirurgia, com duas ou três drogas (actinomicina D, vincristina ± doxorubicina) por 4 ou 6 semanas, dependendo do status metastático. No pós-operatório, a estratificação do tratamento depende do

estádio geral e local e da classificação histológica de risco em baixo, intermediário e alto.

As categorias de risco com base na histologia pós-quimioterapia antes da nefrectomia estão descritas na Tabela 2.

A cirurgia é a pedra angular do tratamento e deve ser executada após a exposição à quimioterapia. A nefroureterectomia radical e amostra linfonodal é o procedimento de escolha a ser realizado nos pacientes com TW unilateral para pacientes não metastáticos na semana 5 e para pacientes metastáticos na semana 7 (PRASAD *et al.*, 2017). Um algoritmo de tratamento do TW encontra-se descrito na figura 3.

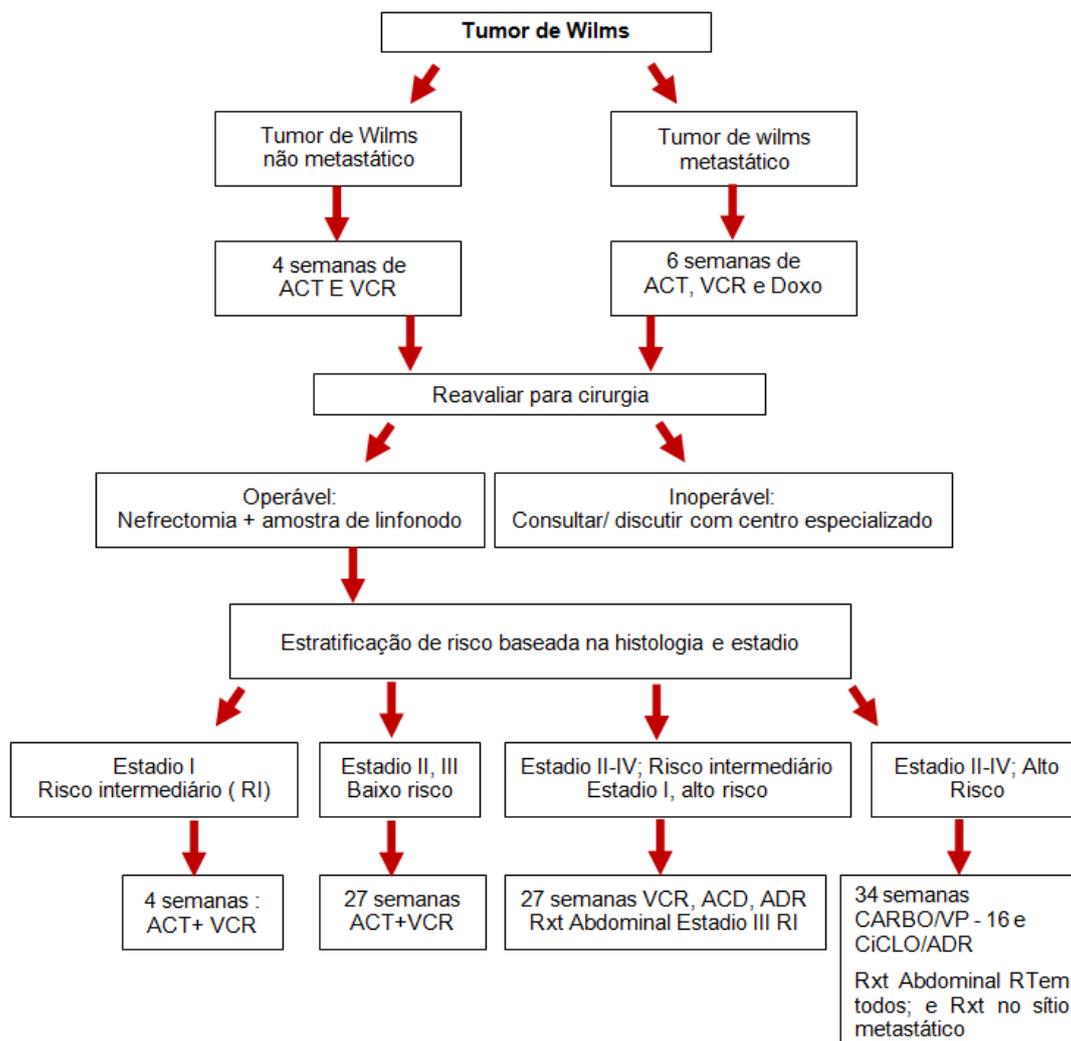
### **3.5.1 Quimioterapia pré-operatória**

Deve ser administrada em todos os casos, com doença localizada, durante 4 semanas com vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/semana intravenoso nas semanas 1, 2, 3 e 4 e actinomicina D 0,045 mg/kg/dose intravenoso nas semanas 1 e 3 seguido de reavaliação por imagem e cirurgia.

Os pacientes com doença metastica recebem quimioterapia durante 6 semanas com vincristina 1,5 mg/m<sup>2</sup>/semana intravenoso nas semanas 1, 2, 3, 4, 5 e 6, actinomicina D 0,045 mg/kg/dose intravenoso nas semanas 1, 3 e 5, doxorubicina 50 mg/m<sup>2</sup>/dose intravenoso nas semanas 1 e 5 seguido de reavaliação por imagem e cirurgia.

Pacientes com metástases em qualquer local devem ser tratados com AVD no pré-operatório e reavaliados antes da nefrectomia. Em caso de resposta incompleta, a remoção cirúrgica é recomendada, se possível, segura e sem morbidade a longo prazo. (SZYCHOT *et al.*, 2014)

**Figura 3** — Algoritmo do tratamento do tumor de Wilms



Fonte: PRASAD *et al.*, 2017.

### 3.5.2 Quimioterapia pós-operatória

Os pacientes com TW unilateral localizado e metastático recebem quimioterapia pós-operatória baseada no estadiamento e histologia. Esta deve ser iniciada assim que a peristalse seja restabelecida e dentro de 21 dias após a última dose da quimioterapia pré-operatória. (SZYCHOT *et al.*, 2014).

➤ **TW unilateral localizado**

A Tabela 5 resume as estratégias de tratamento pós-operatório para tumores de Wilms unilaterais localizados, segundo SIOP2001 (PRITCHARD-JONES *et al.*, 2015).

**Tabela 5** — Resumo das estratégias de tratamento para TW unilateral localizado segundo SIOP 2001

Risco	Estadiamento		
	Estadio I	Estadio II	Estadio III
<b>Baixo Risco</b>	Sem tratamento	AV-2	AV-2
<b>Risco Intermediário</b>	AV-1	R <ul style="list-style-type: none"> <li>AVD</li> <li>AV-2</li> </ul>	R <ul style="list-style-type: none"> <li>AVD + RT</li> <li>AV-2 + RT</li> </ul>
<b>Alto Risco</b>	AVD	Alto Risco + RT*	Alto Risco + RT

R = randomização

Pacientes com tipo blastemal estágio II não recebem radioterapia (RT)

Fonte: PRITCHARD-JONES *et al.*, 2015.

No estudo SIOP2001, inicialmente os pacientes classificados como estágio II e III risco intermediário eram randomizados (R) para receber ou não doxorrubicina na quimioterapia pós-operatória. No entanto, não houve diferença significativa na sobrevida livre de eventos (SLE) e sobrevida global (SG) em 2 e 5 anos entre os grupos randomizados. Portanto, devido a essa análise, o ensaio clínico SIOP 2001 passou a omitir o uso da doxorrubicina nesses pacientes (PRITCHARD-JONES *et al.*, 2015; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017).

Análise posterior de dados do SIOP-2001 foi realizada para examinar a associação entre omissão de doxorrubicina e os resultados dos pacientes com tumores risco intermediário e de grande volume (definidos como tumores com um volume > 500 ml após quimioterapia pré-operatória). Os tipos de tumor estromal e epitelial, que têm excelente prognóstico, foram excluídos desta análise, deixando apenas os tumores estágio II e III tipos regressivo, misto e anaplasia focal. Os pacientes com tumores de grande volume tiveram uma estimativa de análise da SLE

em 5 anos de 80% versus 90% para pacientes com tumores pequeno volume ( $p$ -valor = 0,01). Mais importante, a SLE foi significativamente melhor (93% contra 67%,  $p$ -valor = 0,0005) quando a doxorrubicina foi adicionada ao regime de tratamento para tumores de grande volume ( $\geq 500$  ml). Atualmente, o protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 recomenda a inclusão da doxorrubicina no tratamento pós-operatório para pacientes com tumores grande volume ( $\geq 500$  ml), risco intermediário, estágio II – III não estromal, não epitelial (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017). Para classificação de risco vide a Tabela 2.

- **Regime AV-1:** para pacientes estágio I risco intermediário.
  - Vincristina (VCR) 1,5 mg/m<sup>2</sup>/semana por 4 semanas, dose máxima de 2 mg.
  - Actinomicina D (ACTD) 0,045 mg/kg na semana 2, dose máxima de 2 mg
  
- **Regime AV-2:** para pacientes estágio II e III baixo risco, e pacientes estágio II e III risco intermediário randomizados para esse regime.
  - VCR 1,5 mg/m<sup>2</sup>/semana (dose máxima de 2 mg) por 8 semanas (8 doses no total). A seguir 6 cursos de vincristina nas semanas 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 e 27.
  - ACTD 0,045 mg/kg (máximo de 2 mg) a cada 3 semanas e a primeira dose é na semana 2.

Observação: pacientes classificados como baixo risco e estágio III não recebem radioterapia.

- **Regime AVD:** para pacientes estágio I alto risco, e pacientes estágio II e III risco intermediário randomizados para esse regime.
  - VCR 1,5 mg/semana (dose máxima de 2 mg) por 8 semanas (8 doses no total). A seguir 6 cursos de vincristina nas semanas 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26 e 27.
  - ACTD 0,045 mg/kg (máximo de 2 mg) a cada 3 semanas e a primeira dose é na semana 2.
  - Doxorrubicina (DOXO) 50 mg/ intravenoso em infusão de 4-6 horas (dose total de 250 mg/, total de 5 doses) a cada 6 semanas, a partir da semana 2.

- **Regime Alto Risco:** para pacientes com histologia alto risco e estágio II ou III  
 Consiste de dois blocos alternados de quimioterapia. Preferencialmente deve se iniciar junto com a radioterapia abdominal. A ordem dos blocos pode ser alterada para evitar que a doxorrubicina seja administrada no período de 14 dias da RT.
- **Bloco 1:** com ciclofosfamida (CFM) e doxorrubicina (DOXO) total de 6 cursos com intervalo de 6 semanas, ou seja, nas semanas 1, 7, 13, 19, 25 e 31. Nas seguintes doses:
  - DOXO 50 mg/ D1 em 4-6 horas de infusão
  - CFM 450 mg//dia intravenoso por 3 dias consecutivos
- **Bloco 2:** com carboplatina (CARBO) e etoposídeo (VP-16) total de 6 cursos com intervalo de 6 semanas, ou seja, nas semanas 4, 10, 16, 22, 28 e 34. Nas seguintes doses:
  - CARBO: 200 mg//dia intravenoso durante uma hora por 3 dias consecutivos
  - VP-16 : 150 mg/ /dia intravenosa durante uma hora por 3 dias consecutivos
 Pacientes com tumor de Wilms blastematoso e estágio II não recebem radioterapia abdominal (SZYCHOT *et al.*, 2014).

#### ➤ TW unilateral metastático

No protocolo SIOP 2001, a avaliação das metástases e do tumor primário é feita por tomografia computadorizada ao diagnóstico e após a quimioterapia pré-operatória, antes da nefrectomia. O tratamento pós-operatório é determinado pelo estágio local do tumor abdominal, o tipo histológico desse tumor e o resultado da avaliação dos sítios metastáticos.

Para metástases pulmonares e não pulmonares, existem três aspectos que devem ser avaliados:

- metástase ausente ou completamente removida pelo cirurgião.
- metástases removidas de forma incompleta ou múltiplas metástases inoperáveis.
- pacientes com histologia de alto risco no tumor primário.

A Tabela 6 resume o tratamento pós-operatório para os pacientes TW estágio IV.

**Tabela 6** — Resumo das estratégias de tratamento pós-operatório para TW unilateral estágio IV, segundo SIOP 2001

Estadiamento do tumor primário	Status da Metástase e Classificação de Risco		
	RC ou completamente ressecado	Múltiplas metástases irressecáveis	Histologia Alto Risco
<b>Estádio I</b>	AVD	Alto risco	Alto risco + RT pulmão
<b>Estádio II</b>	AVD	Alto risco	Alto risco + RT* abdome e pulmão
<b>Estádio III</b>	AVD + RT abdome	Alto Risco + RT	Alto risco + RT abdome e pulmão

RC = resposta completa; RT = radioterapia

\*Pacientes com tipo blastemal estágio II não recebem radioterapia de abdome

Fonte: SZYCHOT *et al.*, 2014.

Nos pacientes com histologia BR e RI as metástases pulmonares são avaliadas com TC de tórax na semana 9/10. Se essas ainda persistirem então o paciente receberá radioterapia pulmonar.

Para pacientes com histologia alto risco a metastectomia deve ser realizada após a nefrectomia, sempre que possível, em caso de lesões persistentes. A radioterapia (RT) de locais metastáticos como pulmões, cérebro e osso é recomendada, independentemente da resposta a quimioterapia (PASQUALINI *et al.*, 2020).

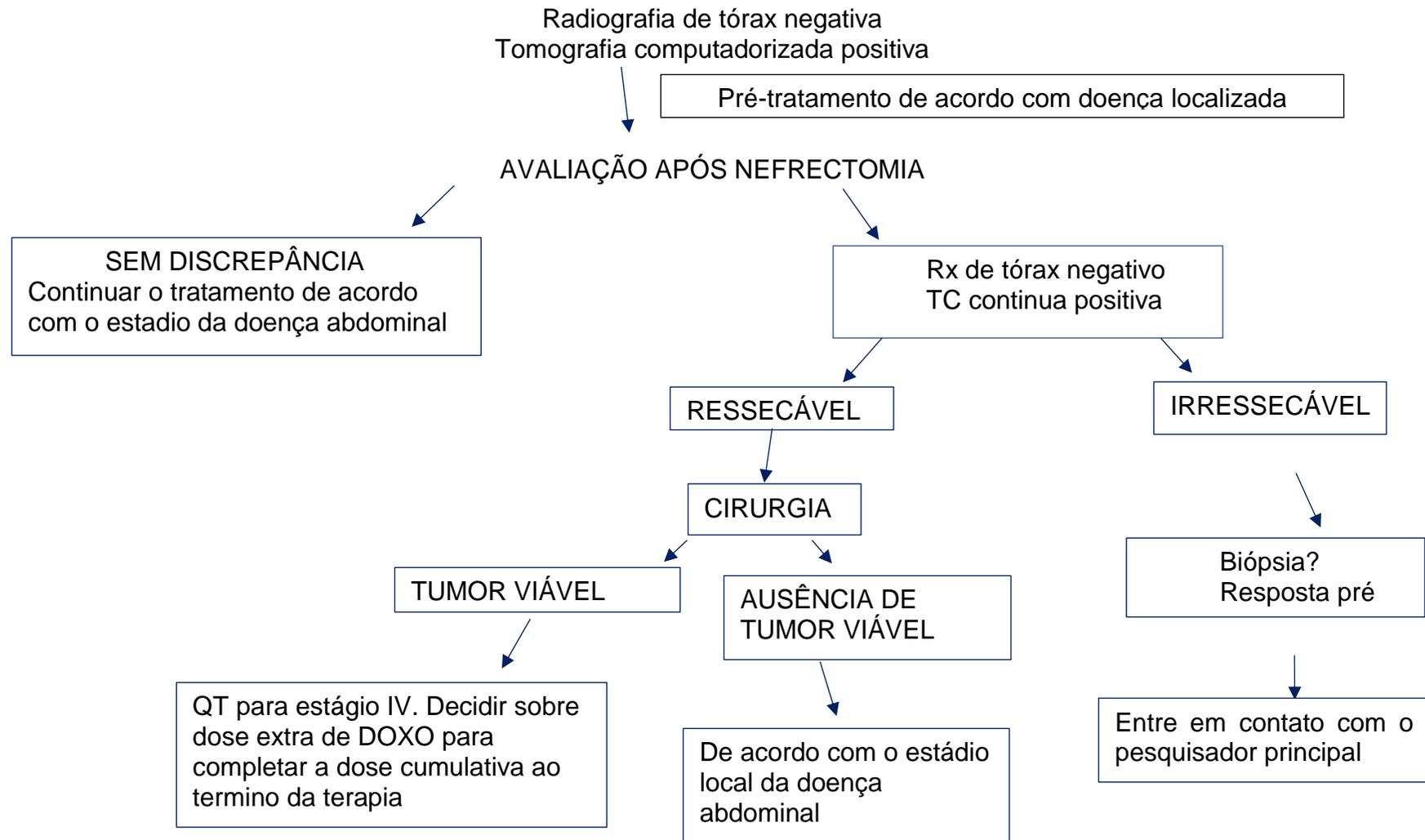
Todos os pacientes estádios local II e III e alto risco recebem irradiação abdominal, exceto para o tipo blastematoso estágio local II. A irradiação abdominal também é administrada em tumores de risco intermediário estágio III (Tabela 6).

A dose de doxorrubicina não deve ultrapassar 300 mg. Os esquemas de tratamento AVD e alto risco são semelhantes aos descritos na seção dos TW localizados. Diferem no número de doses de doxorrubicina no pós-operatório para não ultrapassar a dose cumulativa recomendada de doxorrubicina (PASQUALINI *et al.*, 2020).

Em caso de histologia de alto risco, tratamento pós-operatório consiste em ciclofosfamida (450 mg/m<sup>2</sup> por três dias consecutivos) / doxorrubicina (50 mg/m<sup>2</sup> um dia) em semanas pós-operatórias 1, 7, 19 e 31 (dose cumulativa máxima de

doxorrubicina 300 mg/m<sup>2</sup>) alternando com etoposídeo (150 mg/m<sup>2</sup>) / carboplatina (200 mg/m<sup>2</sup>) por três dias consecutivos na semana pós-operatória 4, 10, 13, 16, 22, 25, 28 e 34.

**Quadro 1** — Estratégia para tratamento de micrometástases pulmonares, visível apenas na TC, segundo SIOP 2001



Fonte: SMETS *et al.*, 2012.

### 3.6 CIRURGIA DO TUMOR RENAL

O momento da cirurgia é idealmente na semana 5 para TW não metastático e na semana 7 para metastático, nefroureterectomia radical e amostragem de linfonodos são os procedimentos de escolha. Uma ampla incisão cirúrgica transabdominal transversa e abordagem transperitoneal com ligação precoce dos vasos renais deve ser realizada (PRASAD *et al.* 2017).

A cavidade abdominal deve ser inspecionada antes da remoção do tumor. Metástases no fígado, linfonodos e peritoneo devem ser pesquisados. Os relatos cirúrgicos devem mencionar se foram feitos fora ou dentro da fáscia de Gerota (conforme a prática institucional), a amostragem e o exame histológico de linfonodos devem ser realizados, mesmo quando não ampliados em avaliação clínica ou na radiológica. É recomendado, quando possível, um mínimo de 7 linfonodos para a amostra, um supra-hilar paracaval, um infra-hilar paracaval, um supra-hilar para-aórtico, um infra-hilar para-aórtico, um infra-hilar para-aórtico, ambos os ilíacos e um linfonodo mesentérico. A dissecação linfonodal radical não melhorou a sobrevida e, portanto não é recomendada (WARMANN *et al.*, 2011; PRASAD *et al.* 2017).

Qualquer lesão observada no fígado deve ser biopsiada, a remoção do tumor deve ser completa e em bloco, sem ruptura. Os relatos cirúrgicos devem relatar presença ou ausência de: (1) contaminação da cavidade abdominal, (2) de trombo na veia renal ou veia cava inferior, (3) se o trombo é aderente ou não. A remoção do trombo deve ser realizada por cavotomia ou cavectomia parcial.

Se o rim contralateral não mostrou lesões na tomografia computadorizada ou ressonância magnética antes da cirurgia, então não é necessário inspecioná-lo no ato operatório. Se o método de imagem utilizado na instituição foi apenas ultrassonografia abdominal (USG), então é necessário fazer a inspeção do rim contralateral.

A cirurgia poupadora nefrons é recomendada em crianças com TW bilateral ou naquelas com predisposição para desenvolver tumores bilaterais (por exemplo, síndrome de Denys-Drash ou Frasier) e em crianças com rim único ou em ferradura (PRASAD *et al.* 2017; OLIVEIRA *et al.* 2018). Não é recomendada em tumores unilaterais devido ao aumento do risco de contaminação da cavidade e recorrência tumoral e por apresentarem um risco relativamente baixo de desenvolvimento de doença renal crônica. Cirurgia extensa e com alta taxa de morbidade envolvendo ressecção de órgãos adjacentes não é indicada, pois o TW é sensível a radioterapia

e quimioterapia. Toda a amostra ressecada deve ser encaminhada e examinada pela patologia (PRASAD *et al.* 2017).

### **3.7 DEFINIÇÃO DE NÓDULOS PULMONARES**

O protocolo SIOP 2001 estabeleceu que pacientes com nódulos pulmonares visíveis apenas na TC de tórax eram classificados como não tendo doença metastática e tratados com quimioterapia pré-operatória para doença localizada.

Antes da nefrectomia, tanto a radiografia de tórax em duas incidências quanto a TC eram repetidas. Se ambas as imagens não mostrassem lesões suspeitas de metástases pulmonares, a quimioterapia pós-operatória foi continuada de acordo com o regime recomendado para o estágio local do tumor e grupo de risco histológico. Essa abordagem também foi aplicada para pacientes com lesões pulmonares persistentes, removidas cirurgicamente e que não continham células tumorais viáveis. No caso de metástases pulmonares inoperáveis ou remanescentes, o tratamento pós-operatório foi de acordo com o protocolo do estágio IV. A radioterapia pulmonar foi administrada a todos os pacientes com tumores primários com histologia de alto risco. Para pacientes com doença metastática "verdadeira" (estádio IV), ou seja, metástase pulmonar visível na radiografia de tórax ou disseminação metastática para outro sítio, a quimioterapia pré-operatória foi mais intensa, com a adição de duas doses de doxorubicina 50 mg/ por um período total de seis semanas (SMETS *et al.*, 2012).

O Quadro 1 resume a estratégia para abordagem desses nódulos.

Atualmente, o protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 determina que nódulos pulmonares vistos apenas na TC de tórax são definidos como metástases se eles tiverem um diâmetro transversal de pelo menos 3 mm. A presença desses nódulos vistos apenas na TC foi associada a um aumento do risco de recaída e redução da sobrevida comparado aos resultados dos pacientes com doença localizada verdadeira. O tratamento pré-operatório é semelhante ao protocolo SIOP 2001 para doença metastática (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.* 2017).

### **3.8 CIRURGIA DAS METÁSTASES**

Pacientes com metástases em qualquer local devem ser tratados com regime AVD no pré-operatório e reavaliados antes da nefrectomia. Com esse regime de tratamento pré-operatório, 61-67% dos pacientes alcançam resposta completa no sítio

metastático antes da nefrectomia (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.*, 2017). Nos casos de resposta incompleta após a quimioterapia pré-nefrectomia, deve-se considerar a remoção cirúrgica, se possível segura e sem morbidade a longo prazo (WARMANN *et al.*, 2011; VERSCHUUR *et al.*, 2012).

### **3.8.1 Pulmonar**

A cirurgia para metástases pulmonares não deve ser a primeira intervenção. A resposta a quimioterapia pré-operatória deve ser primeiro avaliada antes da nefrectomia. A metastectomia dos nódulos pulmonares é recomendada na tentativa de alcançar resposta completa e para evitar a irradiação pulmonar, exceto para tumores de histologia alto risco. O momento da cirurgia pulmonar depende da resposta à quimioterapia e do protocolo de tratamento, pode ser realizada junto com a nefrectomia, mas geralmente é postergada após um ou dois ciclos de quimioterapia pós-operatória. As metástases pulmonares devem ser reavaliadas na semana 9/10 do tratamento pós-operatório.

O tamanho e localização das metástases deve permitir a remoção completa de todas as lesões. A ressecção em cunha geralmente é a melhor abordagem e frequentemente alcança resposta completa. Se a ressecção em cunha não atingir a excisão completa, então a segmentectomia ou lobectomia é aceitável. A pneumonectomia não se justifica.

Todas as lesões pulmonares excisadas devem ser marcadas com a maior precisão anatômica para correlacionar com imagem radiológica. Além disso, em caso de recidiva pulmonar essa abordagem permitirá avaliar se a mesma ocorreu em um local previamente ressecado (WARMANN *et al.*, 2011; VERSCHUUR *et al.*, 2012).

### **3.8.2 Hepática**

Nos casos em que as metástases hepáticas não desaparecem com a quimioterapia pré-operatória, recomenda-se uma ressecção completa dessas durante a nefrectomia, que deve ser junto com a remoção do tumor em bloco e sem ruptura, ou 14 dias após. A radioterapia é indicada nos casos em que as metástases hepáticas não desaparecem após a quimioterapia ou não puderam ser ressecadas, ou em crianças com ressecção incompleta das metástases (FUCHS *et al.* 2008).

A cirurgia para metástases hepáticas deve ser realizada o mais rapidamente possível após a quimioterapia. Existem apenas recomendações gerais para a ressecção do tumor, sem um intervalo de tempo específico durante o tratamento (PRITCHARD-JONES, 2002; FUCHS *et al.* 2008).

### **3.8.3 Outros Locais**

Metástases para outros locais, que não sejam pulmão ou fígado, devem ser excisadas completamente se a cirurgia puder ser feita sem mutilação ou perda de órgãos vitais. A excisão completa das metástases, quando razoavelmente possível, é fortemente recomendada (MACRAE *et al.* 2002).

Não é recomendado operar metástases que tenham progredido durante a quimioterapia pré-operatória, uma vez, em tais circunstâncias, a excisão completa raramente é bem-sucedida. Quimioterapia e/ou radioterapia alternativas devem ser primeiro exploradas.

## **3.9 RADIOTERAPIA**

Em aproximadamente 25% dos pacientes com TW a radioterapia ainda se faz necessária e desempenha um importante papel no controle local da doença, dependendo do estágio do tumor, histologia, resposta quimioterápica e grau de ressecção cirúrgica. A radioterapia tem como objetivos obter o controle de: (1) doença abdominal em pacientes com risco significativo de recaída intra-abdominal (2) metástases pulmonares em pacientes que não atingem remissão completa após a quimioterapia e/ou cirurgia; (3) em pacientes com metástases pulmonares e histologia de alto risco, independentemente da resposta da metástase à quimioterapia pré-operatória; (4) intensificar o controle das metástases hepáticas em pacientes que não conseguem a remissão completa após a quimioterapia e cirurgia, nos tumores com histologia de risco intermediário ou de alto risco, independentemente da resposta da metástase; (5) intensificar o controle das metástases cerebrais e ósseas (SZYCHOT *et al.*, 2014; VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.* 2017).

A radioterapia em flanco deve ser iniciada assim que possível, dependendo do estado clínico da criança, no máximo até 30 dias após a cirurgia abdominal, exceto nos casos com anaplasia difusa nos quais a radioterapia deverá ser iniciada no

máximo 2 semanas após a cirurgia. A radioterapia abdominal total é reservada para doença abdominal difusa ou ruptura macroscópica pré ou intraoperatória (estádio III).

A radioterapia pulmonar é indicada em pacientes com tumor primário classificado como histologias de Baixo Risco e/ou Risco Intermediário nas seguintes condições:

- a) Quando houver doença pulmonar residual visível na TC de tórax após quimioterapia pré-operatória e
- b) persistente mesmo após a semana 10 da modificação do protocolo para tratamento de alto risco e
- c) não seja passível de ressecção e/ou
- d) tenha doença ativa na lesão pulmonar ressecada, independentemente do momento da ressecção.

Caso as lesões pulmonares sejam ressecadas e não existir tumor viável, não haverá necessidade de radioterapia pulmonar. Pacientes com tumor primário classificado como histologia de alto risco, sempre serão irradiados, mesmo se houver remissão completa do sítio metastático obtida pela quimioterapia pré-operatória e/ou com ressecção cirúrgica (VAN DEN HEUVEL-EIBRINK *et al.* 2017).

A radioterapia hepática é indicada quando há lesões residuais inoperáveis que não desapareceram com a quimioterapia ou que, apesar de responderem ao tratamento quimioterápico, não foram passíveis de ressecção completa com margens negativas. Além disso, é mandatória nos casos de histologia de alto risco, independentemente de existir resposta completa (FUCHS *et al.* 2008).

A irradiação do crânio (RT no crânio inteiro) e ossos é obrigatória, independente da resposta à quimioterapia (DOME *et al.*, 2015; PRASAD *et al.* 2017).

As Tabelas 7 e 8 mostram o resumo das recomendações radioterápicas para tratamento da doença abdominal e sítios metastáticos.

**Tabela 7** — Diretrizes para radioterapia em TW doença locorregional segundo protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016

	<b>Estádio I (dose total)</b>	<b>Estádio II (dose total)</b>	<b>Estádio III (dose total)</b>	<b>Estádio III (rutura maior)<sup>§</sup> (dose total)</b>
Risco Intermediário	Não	Não	14,4Gy (±10,8Gy)*	Abdome total 15,0 Gy (±10,8Gy)*
Alto risco TW blastemal	Não	Não	25,2Gy (±10,8Gy)*	Abdome total 19,5 Gy (±10,8Gy)*
Alto risco anaplasia difusa	Não	25,2Gy (±10,8Gy)*	25,2Gy (±10,8Gy)*	Abdome total 19,5 Gy (±10,8Gy)*

<sup>§</sup>Radioterapia para abdome total; \*reforço de dose para a doença residual macroscópica após a cirurgia.

Fonte: VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2017

**Tabela 8** — Diretrizes para radioterapia em sítios de doença metastática segundo protocolo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016

	<b>Pulmão</b>	<b>Fígado (ressecção incompleta)</b>	<b>Cérebro</b>	<b>Osso</b>
<b>Risco Intermediário</b>	Todo pulmão 12 Gy	Todo fígado/local 14,4Gy (reforço 10,8Gy)	Todo cérebro 15 Gy± 10,8Gy	Local 30,6 Gy
<b>Alto risco</b>	Todo pulmão 15 Gy	Todo fígado/local 19,8 Gy (reforço 16,2Gy)	Todo cérebro 25,2Gy ± 10,8Gy	Local 30,6 Gy

Fonte: VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, 2017

#### **4. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Nos países desenvolvidos, os pacientes com tumor de Wilms estágio IV atingem taxa de sobrevida de 90% nos casos com histologia baixo risco ou risco intermediário e resposta completa do sítio metastático após a quimioterapia pré-operatória e cirurgia.

Em países de baixa e média renda, como o Brasil, a sobrevida global para pacientes com tumor de Wilms é variável e inferior àquela alcançada em países de alta renda. Nesses países vários desafios são encontrados, além daqueles inerentes à biologia do tumor. Dentre eles podemos citar a dificuldade ao acesso aos serviços especializados, desnutrição, recusa e abandono ao tratamento, crença em tratamentos alternativos, analfabetismo e falta de apoio social.

Conseqüentemente, pacientes com tumor de Wilms estágio IV chegam aos serviços especializados com volumosos tumores, piores condições clínicas e, geralmente, com alta carga de doença disseminada para vários sítios. Tal quadro supõe uma discrepância entre a porta de entrada do sistema de saúde e o acesso aos centros especializados no diagnóstico e tratamento de câncer pediátrico. Cabe à atenção primária à saúde suspeitar do diagnóstico e encaminhar prontamente para esses centros.

Sendo assim, é necessário incentivar a capacitação dos profissionais de saúde das unidades de saúde, bem como campanhas de esclarecimento aos pais e familiares nas escolas e comunidades, fazendo com que os pacientes cheguem rapidamente aos centros especializados de diagnóstico e tratamento, possibilitando a detecção precoce da doença e aumentando suas chances de cura.

## REFERÊNCIAS

- BECKWITH, J. B.; KIVIAT, N. B.; BONADIO, J. F. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. **Pediatr Pathol.**, v. 10, n. 1-2, p. 1-36, 1990.
- BERGER, M. *et al.* The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions. **J Pediatric Hematol Oncol**, v. 35, n. 7, p. 518-524, 2013.
- BROK, J. *et al.* Biology and treatment of renal tumours in childhood. **Eur J Cancer**, v. 68, p.179-195, 2018.
- CAFFERATA, C. *et al.* Outcome of Nephroblastoma Treatment According to the SIOP-2001 Strategy at a Single Institution in Argentina. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 39, n.1, p. 50-55, 2017.
- CUNNINGHAM, M. E. *et al.* Global Disparities in Wilms Tumor. **J Surg Res**, v. 247, p. 34-51, 2020.
- FAJARDO, R. D. *et al.* Is radiotherapy required in first-line treatment of stage I diffuse anaplastic Wilms tumor? A report of SIOP-RTSG, AIEOP, JWITS, and UKCCSG. **Pediatr Blood Cancer**, v. 67, n. 2, 2020.
- FUCHS, J. *et al.* Surgical implications for liver metastases in nephroblastoma - data from the SIOP/GPOH study. **Surg Oncol**, v. 17, n. 1, p. 33-40, 2008
- GRABOIS M. F; MENDONÇA G. A. Prognóstico de pacientes com tumor de Wilms unilateral no Rio de Janeiro, 1990-2000 [Prognosis for patients with unilateral Wilms' tumor in Rio de Janeiro, Brazil, 1990-2000]. **Rev Saude Publica**, v. 39, n. 5, p. 731-737, 2005.
- GREEN, D. M. *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**, v. 12, n. 10, p. 2126-2131, 1994.
- HAMMER, E. *et al.* Kidney protein profiling of Wilms' tumor patients by analysis of formalin-fixed paraffin-embedded tissue samples. **Clin Chim Acta**, v. 10, n. 433, p. 235-41, 2014.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Incidência, mortalidade e morbidade hospitalar por câncer em crianças, adolescentes e adultos jovens no Brasil/Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva.** Rio de Janeiro: INCA, 2016.

JOANNON, P. *et al.* Results of Therapy for Wilms Tumor and Other Malignant Kidney Tumors: A Report From the Chilean Pediatric National Cancer Program (PINDA). **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 38, n. 5, p. 372-377, 2016.

KIRKLAND, R. S. *et al.* Influence of Pulmonary Nodules on Chest Computed Tomography and Risk of Recurrence in Stage IV Wilms Tumor. **Int J Radiat Oncol Biol Phys**, v. 92, n. 2, p. 332-338, 2015.

LONERGAN, G. J. *et al.* Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and associated lesions of the kidney. **Radiographics**, v. 18, n. 4, p. 947-968, 1998.

MACRAE, R. *et al.* Brain metastases in Wilms' tumor: case report and literature review. **J Pediatr Hematol Oncol**, v. 24, n. 2, p.149-153, 2002.

MASCHIETTO, M. *et al.* Gene expression analysis of blastemal component reveals genes associated with relapse mechanism in Wilms tumour. **Eur J Cancer**, v. 47, n. 18, p. 2715-2722, 2011.

OLIVEIRA, P. B. *et al.* Tumor de Wilms Bilateral Sincrônico: Avaliação Cirúrgica e Sobrevida. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 64, n. 3, p. 333-339, 2018.

PAN, C. *et al.* Renal tumor in developing countries: 142 cases from a single institution at Shanghai, China. **World J Pediatr**, v. 11, n. 4, p. 326-330, 2015.

PASQUALINI, C. *et al.* Outcome of patients with stage IV high-risk Wilms tumour treated according to the SIOP2001 protocol: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group. **Eur J Cancer**, v. 128, p. 38-46, 2020.

PRASAD, M. *et al.* Management of Wilms Tumor: ICMR Consensus Document. **Indian J Pediatr**, v. 84, n. 6, p. 437-445, 2017.

PRITCHARD-JONES K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumour. **Arch Dis Child**, v. 87, n. 3, p. 241-244, 2002.

PRITCHARD-JONES, K. *et al.* SIOP Renal Tumours Study Group. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. **Lancet**, v. 386, n. 9999, p. 1156-1164, 2015.

PROVENZI, V. O. *et al.* Wilms tumor: experience of a hospital in southern Brazil. **Pediatr Int**, v. 56, n. 4, p. 534-540, 2014.

SMETS, A. M. *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**, v. 48, n. 7, p. 1060-1065, 2012.

STELIAROVA-FOUCHER, E. *et al.* International Classification of Childhood Cancer, third edition. **Cancer**, v. 103, n. 7, p. 1457-1467, 2005.

SZYCHOT, E.; APPS, J.; PRITCHARD-JONES, K. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. **Transl Pediatr**, v. 3, n. 1, p. 12-24, 2014.

TAYLOR, A. J. *et al.* British Childhood Cancer Survivor Study. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. **Int J Cancer**, v. 122, n. 9, p. 2085-2093, 2008.

VAN DEN HEUVEL-EIBRINK, M. M. *et al.* International Society of Paediatric Oncology - Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. **Nat Rev Urol**, v. 14, n. 12, p. 743-752, 2017.

VERSCHUUR, A. *et al.* Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. **J Clin Oncol**, v. 30, n.28, p. 3533-3539, 2012.

VUJANIĆ, G. M. *et al.* New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. **Med Pediatr Oncol**, v. 32, n. 5, p. 317-323, 1999.

VUJANIĆ, G. M. *et al.*, SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. **Med Pediatr Oncol**, v. 38, n. 2, p.79-82, 2002.

VUJANIĆ, G. M.; SANDSTEDT, B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. **J Clin Pathol**, v. 63, n.2, p. 102-109, 2010.

VUJANIĆ, G. M. *et al.* International Society of Paediatric Oncology-Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. **Nat Rev Urol**, v. 15, n. 11, p. 693-701, 2018.

WARMANN, S. W. *et al.* Tumor biology influences the prognosis of nephroblastoma patients with primary pulmonary metastases: results from SIOP 93-01/GPOH and SIOP 2001/GPOH. **Ann Surg**, v. 254, n. 1, p. 155-162, 2011.

## APÊNDICE A — Questionário Aplicado

**CÓDIGO DE IDENTIFICAÇÃO:**

**DATA DE NASCIMENTO:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**DATA DE MATRICULA:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**SEXO:** (1) MASC (2) FEM

**ESCOLARIDADE MATERNA** ( ) DADO FALTANTE

**RENDA PER CAPITA** ( ) SALÁRIOS MÍNIMOS DADO FALTANTE( )

**PROCEDÊNCIA:** \_\_\_\_\_

**METÁSTASE:** ( )SIM ( )NÃO

**SITIO DE METÁSTASE:**

( ) SÓ PULMÃO; ( )PULMÃO + OUTROS: \_\_\_\_\_

( ) OUTROS: \_\_\_\_\_

**SINTOMAS E SINAIS CLÍNICOS AO DIAGNÓSTICO:**

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**DATA DO INÍCIO DOS SINTOMAS:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**PESO:** \_\_\_\_\_

**ALTURA:** \_\_\_\_\_

**HISTÓRIA FAMILIAR DE WILMS** ( ) SIM NÃO ( )

**GRAU DE PARENTESCO:** \_\_\_\_\_

**ANOMALIAS ASSOCIADAS** ( )

NÃO (1)

ANIRIDIA (2)

HEMIHIPERTROFIA (3)

MAL FORMAÇÃO UROGENITAL (4)

BWS (5)

WAGR (6)

DENYS-DRASH (7)

**OUTRAS (8):** \_\_\_\_\_

**QT PRE OPERATÓRIA:**

DROGAS: \_\_\_\_\_

DATA DE INICIO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

DATA DE TERMINO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

VOLUME TUMORAL INICIAL: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

TAMANHO DO TUMOR  $\text{Volume} = a \times b \times c \times 0,523 \text{ cm}^3$ 

a (altura) em cm =

b (largura) em cm =

c (espessura) em cm =

ULTRASSONOGRRAFIA:

TOMOGRRAFIA COMPUTADORIZADA:

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:

VOLUME APÓS QT PRÉ-OPERATÓRIA DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

TAMANHO DO TUMOR  $\text{Volume} = a \times b \times c \times 0,523 \text{ cm}^3$ 

a (altura) em cm =

b (largura) em cm =

c (espessura) em cm =

ULTRASSONOGRRAFIA:

TOMOGRRAFIA COMPUTADORIZADA:

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA:

SÍTIO METASTÁTICO RESPOSTA: \_\_\_\_\_

IMAGEM INICIAL: \_\_\_\_\_

IMAGEM PÓS TÉRMINO DE QT PRÉ-OPERATÓRIA:

BIÓPSIA: NÃO (1) OU SIM (2):

AGULHA FINA (2)

TRUCUT (3)

LAPAROTOMIA (4)

CIRURGIA TUMOR PRIMÁRIO: DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

TIPO: \_\_\_\_\_

HISTOLOGIA: \_\_\_\_\_

ESTADIAMENTO LOCAL ( ) I ( ) II ( ) III

LÍQUIDO PERITONEAL POSITIVO: ( ) SIM ( ) NÃO

QT PÓS-OPERATÓRIA:

DATA INÍCIO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

DATA TÉRMINO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

DROGAS: \_\_\_\_\_

**RADIOTERAPIA:**

RXT TU PRIMÁRIO:      ( ) SIM      ( ) NÃO  
DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_      TOTAL DOSE: \_\_\_\_\_  
LOCAL FLANCO ( )      ABDOME TOTAL ( )  
RXT METÁSTASE      ( ) SIM      ( ) NÃO  
DATA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_      TOTAL DOSE: \_\_\_\_\_  
LOCAL DA METÁSTASE: \_\_\_\_\_

RECAÍDA SIM ( )      NÃO ( )  
DATA \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
LOCAL: \_\_\_\_\_  
TRATAMENTO: \_\_\_\_\_

COMPLICAÇÕES RELACIONADAS A DOENÇA: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

DATA DA ÚLTIMA CONSULTA: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
ÓBITO POR DOENÇA:      SIM ( )      NÃO ( )  
DATA DO ÓBITO: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_\_  
STATUS DO TRATAMENTO: \_\_\_\_\_  
OCORRÊNCIA DE ABANDONO DE TRATAMENTO: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_