

# Tumor de Wilms bilateral metacrónico

M. Mambié Meléndez<sup>a</sup>, M. Guibelalde del Castillo<sup>a</sup>, N. Nieto del Rincón<sup>a</sup>,  
D. Rodrigo Jiménez<sup>a</sup>, A. Femenia Reus<sup>b</sup> y J.M.<sup>a</sup> Román Piñana<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Pediatría. <sup>b</sup>Servicio de Cirugía Pediátrica.  
Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares.

(An Esp Pediatr 2002; 56: 247-250)

La incidencia del tumor de Wilms bilateral es entre el 5 y 10% de los casos de nefroblastoma. La forma metacrónica representa el 2-3%. El 96,2% de las formas metacrónicas aparecen durante los primeros 5 años tras el tumor primario. Las malformaciones asociadas son más frecuentes en las formas bilaterales. La aparición de un tumor metacrónico constituye una dificultad terapéutica. Se describe el caso de una niña de 11 años con hemihipertrofia izquierda diagnosticada de recidiva metacrónica de tumor de Wilms tras 7 años del primer diagnóstico. Recibió 5 ciclos de quimioterapia preoperatoria. Se realizó tumorectomía. Por complicación posquirúrgica se realizó nefrectomía del único riñón. La paciente se encuentra en insuficiencia renal crónica por su condición de anéfrica, dependiente de hemodiálisis. Se continuó el tratamiento posquirúrgico con carboplatino y etopósido. Actualmente se encuentra en remisión completa. Es excepcional la presentación de las formas metacrónicas del tumor de Wilms después de los primeros 5 años del tumor primitivo. Cuando aparece el tumor contralateral la quimioterapia debe mantenerse hasta conseguir la reducción del tamaño tumoral para poder preservar la función renal y evitar la diálisis. En los casos de insuficiencia renal crónica secundaria a una nefrectomía bilateral la elección de los quimioterápicos efectivos y el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinámica de éstos hace posible continuar el tratamiento en estos pacientes con el soporte adecuado de hemodiálisis.

## Palabras clave:

*Wilms. Nefroblastoma. Bilateral. Metacrónico. Quimioterapia. Hemodiálisis. Insuficiencia renal. Hemihipertrofia. Anaplasia.*

## METACHRONOUS BILATERAL WILMS' TUMOR

Wilms' tumor occurs in 5-10% of all cases of nephroblastoma. The metachronous form represents 2-3% of cases. Most (96.2%) metachronous tumors appear within the first 5 years of the primary tumor. Associated malformations are more common in bilateral cases. Metachronous

tumors are a therapeutic challenge. We describe the case of an 11-year-old girl with left hemihypertrophy. The diagnosis was metachronous relapse of Wilms' tumor 7 years after the first diagnosis. The patient received five courses of preoperative chemotherapy and tumorectomy was performed. Because of post-surgical complications, nephrectomy was performed on her only kidney. Since she is anephric, the patient is in chronic renal failure and is dependent on dialysis. Treatment with carboplatin and etoposide was continued after surgery and the patient is currently in complete remission. The appearance of a metachronous Wilms' tumor 5 years after that of the primary tumor is rare. When a contralateral tumour develops, chemotherapy must be given until the size of the tumor is reduced in order to preserve renal function and avoid dialysis. In patients with chronic renal failure caused by bilateral nephrectomy, ongoing treatment with dialysis support can be achieved through the choice of effective drugs and knowledge of their pharmacokinetics and pharmacodynamics.

## Key words:

*Wilms. Nephroblastoma. Bilateral. metachronous. Chemotherapy. Hemodialysis. Renal failure. Hemihypertrophy. Anaplasia.*

## INTRODUCCIÓN

La incidencia del tumor de Wilms bilateral se sitúa según las series entre el 5 y el 10% de todos los casos de nefroblastoma, siendo más habitual y de mejor pronóstico la forma sincrónica (afectación simultánea de ambos riñones, que representa a su vez el 4-6% de todos los tumores de Wilms) que la forma metacrónica (recidiva de la enfermedad con afectación del riñón contralateral, que representa el 2-3% del total)<sup>1-4</sup>. Las formas familiares y las malformaciones asociadas urológicas, aniridia e hemihipertrofia son más frecuentes en los casos de tumor bilateral que en los unilaterales<sup>1,3,4</sup>. La mayoría de las formas metacrónicas (hasta el 96,2%) aparece durante los pri-

**Correspondencia:** Dra. M. Mambié Meléndez.  
Robert Graves, 59, bjos. 07015 Palma de Mallorca. Baleares.  
Correo electrónico: marianna mambie@hotmail.com

Recibido en julio de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.



**Figura 1.** Paciente con hemihipertrofia simple esporádica que afecta a la extremidad inferior izquierda.

meros 5 años tras el tumor primario<sup>4</sup>. La supervivencia a los 10 años de los casos metacrónicos es del 47,2%<sup>2,4</sup>. El pronóstico está condicionado desfavorablemente por la presencia de metástasis a distancia<sup>1</sup> y por la histología tumoral anaplásica<sup>1,5</sup>. En las formas de aparición tardía, si el intervalo de tiempo transcurrido entre los dos diagnósticos es mayor de 18 meses, la supervivencia a los 10 años puede alcanzar hasta el 70%<sup>4</sup>.

### OBSERVACIÓN CLÍNICA

Niña de 11 años de edad con hemihipertrofia izquierda (fig. 1) diagnosticada de recidiva metacrónica de tumor de Wilms. Había sido diagnosticada a los 3 años de tumor en el riñón derecho, estadio I, de histología anaplásica, para el cual recibió tratamiento según protocolo SIOF 9 consistente en quimioterapia preoperatoria con actinomicina D (ActD) y vincristina (VCR), durante 4 semanas, nefroureterectomía derecha y quimioterapia postoperatoria (ActD + VCR + epirrubina durante 6 ciclos) consiguiendo la remisión completa de la enferme-

dad. A los 7 años y 5 meses del primer diagnóstico, en la ecografía abdominal de control que se realizaba anualmente, se detectó una masa intrarrenal en el riñón izquierdo. La paciente se encontraba asintomática sin presentar hipertensión arterial, hematuria ni afectación de la función renal. En la exploración física del abdomen no se palpaban masas. La tomografía computarizada (TC) abdominal con contraste evidenció la lesión en la pelvis renal izquierda de  $5 \times 4 \times 3,7$  cm con características compatibles con nefroblastoma (fig. 2A). No se detectaron adenopatías, siembra peritoneal, metástasis hepáticas o afectación de la vena cava inferior. Las TC torácica y craneal y la gammagrafía ósea descartaron la presencia de metástasis a distancia. La punción-aspiración con aguja fina demostró la presencia de citología con atipia compatible con tumor de Wilms. El estudio molecular en sangre periférica y la muestra tumoral descartaron la pérdida de heterocigosidad o disomía uniparental en la región 11p15, así como en 11p13 a nivel del gen *WT1*. Así mismo se descartó la pérdida de impronta en los genes *KVDMR1/H19*, tratándose de un evento somático, determinando la ausencia de esta alteración en el resto de la familia. La paciente recibió cuatro ciclos de quimioterapia preoperatoria consistentes en VCR + ActD observándose respuesta favorable con disminución de la masa intrarrenal hasta 2,5 cm de diámetro (fig. 2B). En el control posterior, tras un quinto curso de quimioterapia, el tamaño tumoral se mantuvo estable. Se realizó tumorectomía con preservación del resto del parénquima renal. En la anatomía patológica se observaron focos de nefroblastoma de histología anaplásica, con necrosis e isquemia. Tras la intervención la paciente presentó insuficiencia renal aguda con oligoanuria, shock hemorrágico y coagulopatía grave. Se revisó quirúrgicamente la cavidad abdominal observándose hemoperitoneo y un gran hematoma pélvico con sangrado difuso sin punto hemorrágico sangrante abordable quirúrgicamente. La arteriografía mostró extravasación del contraste en polo renal superior izquierdo



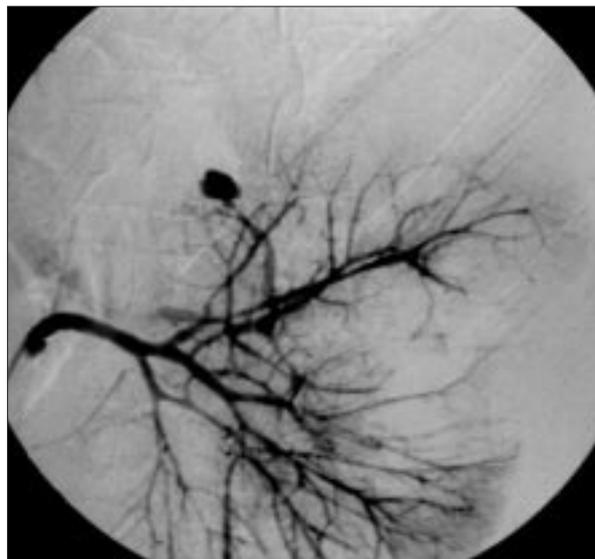
**Figura 2.** Imagen de TC, corte axial. **A)** Masa en pelvis renal izquierda de  $5 \times 4 \times 3,7$  cm, prequimioterapia. **B)** Disminución del tamaño tumoral tras los cinco cursos de quimioterapia preoperatoria hasta 2,5 cm de diámetro.

con imposibilidad de cateterización y embolización selectiva (fig. 3). Por persistencia del sangrado y shock grave se procedió a nueva revisión quirúrgica, hallando un gran hematoma perirrenal con sangrado difuso del lecho quirúrgico renal y el parénquima renal con malas condiciones de viabilidad, por lo que se realizó nefrectomía izquierda. Desde entonces presenta insuficiencia renal crónica terminal por su condición de anéfrica, dependiente de hemodiálisis 3 veces por semana y de terapia de sustitución renal. Tras la estabilidad hemodinámica se reinició el tratamiento quimioterápico consistente en carboplatino (día 1) y etopósido (VP16) días 1-5, cada 28 días, durante 6 ciclos. Se realizó hemodiálisis 24 h tras la administración del carboplatino. La dosis total recibida de carboplatino es de 450 mg y de VP16 1.500 mg. Presentó toxicidad hematológica grado IV, sin necesidad de modificación posterior de la dosis. Actualmente, la paciente, tras completar el tratamiento quimioterápico se encuentra en remisión completa de su enfermedad con un seguimiento de 8 meses.

## DISCUSIÓN

El presente caso representa una situación excepcional de recidiva tardía en un paciente con tumor de Wilms de histología anaplásica e hemihipertrofia esporádica simple. A pesar de que la mayoría de las recidivas metacrónicas del tumor de Wilms ocurre en los 5 años posteriores al diagnóstico inicial, queda un porcentaje (3,8%) en los que el tumor contralateral puede presentarse más tarde, por lo general en pacientes cuya edad al primer diagnóstico era menor de 5 años. En una revisión de 106 pacientes descrita por Paulino et al<sup>4</sup> tan sólo 1 caso de recidiva ocurrió pasados los 5 años. El principal factor pronóstico de las formas metacrónicas del tumor de Wilms descrito por la SIOP es el intervalo de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos, así si el intervalo es mayor a 18 meses, la supervivencia a los 10 años puede alcanzar hasta el 70%. La menor edad al primer diagnóstico no condiciona que el riesgo de presentar una recidiva metacrónica sea mayor<sup>4</sup>. Parece haber mayor riesgo de presentar una recidiva metacrónica si existen restos nefrogénicos, sobre todo perilobares, en el tejido renal del tumor primario extirpado<sup>3,6</sup>. Las malformaciones asociadas (urológicas, aniridia e hemihipertrofia) son más frecuentes en las formas bilaterales del tumor de Wilms<sup>3,4</sup>, y quizá se deba prolongar el seguimiento de los pacientes con estas malformaciones con la intención de anticiparse en lo posible al diagnóstico de un tumor bilateral metacrónico, a pesar de que la mayoría de las series consideran suficiente un período de seguimiento de 5 años<sup>2,4</sup>.

La pérdida de heterocigosidad o disomía uniparental en la región 11p15 y la delección en la región 11p13 a nivel del gen *WT1* se han relacionado con la presencia de hemihipertrofia, otros síndromes malformativos y predisposición al cáncer<sup>1,6-8</sup>, condición que no se cumple en el



**Figura 3.** Arteriografía de aorta abdominal y selectiva renal izquierda. Nefrograma muy irregular con extravasación de contraste dependiente de rama de polo superior.

caso que se presenta. Así mismo, la pérdida de impronta en los genes *KVDMR1/H19* está presente en los casos de presentación familiar. En los tipos histológicos con anaplasia, las metástasis alcanzan hasta el 64% de los pacientes. En la gran mayoría (84%) se presentan dentro de los primeros 12 meses tras el diagnóstico. En algunas series incluso no hay casos de recidivas tardías<sup>9,10</sup>.

La dificultad terapéutica en los casos de recidiva metacrónica está condicionada por el tratamiento previo del primer tumor que ha recibido el paciente con quimioterapia y nefrectomía<sup>2</sup>. La quimioterapia preoperatoria debe mantenerse hasta conseguir la máxima reducción del tamaño tumoral para practicar una cirugía con tumorectomía cuyo principal objetivo es preservar el máximo tejido renal funcionando una vez extirpado el tumor, con el fin de conservar la función renal y evitar la diálisis<sup>1,2</sup>. La situación de insuficiencia renal crónica secundaria a una nefrectomía bilateral supone un reto terapéutico, ya que estos pacientes aun con la extirpación de ambos riñones deben continuar su tratamiento posquirúrgico. En estos casos, la elección de los quimioterápicos con eficacia conocida en el tumor de Wilms de alto riesgo (como el carboplatino y VP16)<sup>11-13</sup> y el conocimiento de la farmacocinética y farmacodinámica de los fármacos elegidos hace posible continuar el tratamiento en estos pacientes con el soporte adecuado de hemodiálisis<sup>14,15</sup>. La forma ultrafiltrable del carboplatino es eliminada eficazmente hasta el 20% por hemodiálisis cuando ésta se realiza 24 h después de su administración limitando así su toxicidad. El VP16 tiene un metabolismo hepático y no es eliminado por la hemodiálisis<sup>9</sup>. En este caso, la dosis administrada de carboplatino y VP16 se ha ajustado para su insuficien-

cia renal y la hemodiálisis. En el caso del VP16, para un aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min se debe ajustar la dosis al 50% de la teórica ( $100 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ )<sup>15</sup>, que en esta paciente correspondía a 50 mg/día. En el caso del carboplatino, la dosis se ha ajustado por la fórmula propuesta para pacientes pediátricos por English et al<sup>16</sup>:  $\text{dosis (mg)} = \text{AUC} \times (\text{GFR} + 0,36 \times \text{peso})$  asumiendo un  $\text{GRF} = 0$  y el  $\text{AUC} = 6 \text{ mg/ml/min}$ , ya que según la farmacocinética del carboplatino se ha establecido el AUC (área bajo la curva) en este límite como el deseado para mantener niveles de carboplatino en sangre en un rango óptimo de baja toxicidad<sup>16</sup>. En la paciente la dosis administrada correspondía a 75 mg/día. Se debe ajustar la dosis según la tolerancia del paciente, determinada por el grado de toxicidad<sup>14,16</sup>.

Cuando ha sido inevitable la nefrectomía bilateral el trasplante renal es una posibilidad. Este caso ilustra la dificultad y los dilemas en el tratamiento de los tumores bilaterales metacrónicos y abre la discusión sobre el manejo de la tumorectomía en un intento de mantener la función renal. El tratamiento sin radioterapia permitirá un posible trasplante renal en el futuro. Aunque algunos autores recomiendan esperar 1 año tras la nefrectomía y en remisión completa continuada antes del trasplante renal<sup>2</sup>, el tiempo necesario no está claramente determinado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Presedo A, Martínez Ibáñez V, Marqués A, Sánchez de Toledo J, Boix Ochoa J. Tumor de Wilms bilateral. *Cir Pediatr* 1997; 10: 108-111.
2. Kullendorff CM, Wiebe T. Bilateral Wilms' Tumor. *Pediatr Surg Int* 1999; 15: 46-49.
3. Shearer P, Parham DM, Fontanesi J, Kumar M, Lobe TE, Fairclough D et al. Bilateral Wilms Tumor. Review of outcome associated abnormalities and late effects in 36 pediatric patients treated at a single institution. *Cancer* 1993; 72: 1422-1426.
4. Paulino AC, Thakkar B, Henderson WG. Metachronous bilateral Wilms' Tumor. Importance of time interval to the development of a second tumor. *Cancer* 1998; 82: 415-420.
5. Garaventa A, Hartman O, Bernard JL, Zucker JM, Pardo N, Castel V et al. Autologous bone marrow transplantation for pediatric Wilms' tumor: The experience of the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 11-14.
6. Coppes MJ, Arnold M, Bruce Beckwith J, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM et al. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer* 1999; 85: 1616-1625.
7. García-Miguel P. Tumores renales malignos. En: Madero López L, Muños Villa A, eds. *Hematología y Oncología Pediátricas*. Madrid: Ergón, 1997; 521-536.
8. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): Report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 1998; 79: 274-278.
9. Vujanic GM, Harms D, Sanderstedt B, Weirich A, De Kraker J, Delemarre JF. New definitions of focal and diffuse anaplasia in Wilms tumor: The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 317-323.
10. Faria P, Beckwith JB, Mishrak K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms Tumor: New definitions with prognostic significance. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 909-920.
11. Pein F, Tournade MF, Zucker JM, Brunat-Mentigny M, Deville A, Boutard P et al. Etoposide and carboplatin a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor - A Phase II study by the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1994; 12: 931-936.
12. Loh W, Ortega JA, Wolff J. Cisplatin/VP16 for the retrieval of Wilms' tumor relapsing on chemotherapy. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1987; 6: A-876, 222.
13. Miser JS, Tornado MF. The management of relapsed Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin of North Am* 1995; 9: 1287-1301.
14. Dagher R, Kreissman S, Robertson KA, Provisor A, Bergstein J, Burke K et al. High dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in an anephric child with multiply recurrent Wilms Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 357-360.
15. Oguri S, Sakakibara T, Mase H, Shimizu T, Ishikawa K, Kimura K et al. Clinical Pharmacokinetics of Carboplatin. *J Clin Pharmacol* 1998; 28: 208-215.
16. English MW, Lowis SP, Peng B, Boddy A, Newell DR, Price L et al. Pharmacokinetically guided dosing of carboplatin and etoposide during peritoneal dialysis and haemodialysis. *Br J Cancer* 1996; 73: 776-780.