

Tumor de Wilms y neuroblastoma * **

Indicaciones y resultados de la radioterapia

Dres. R. LEBORGNE, F. LEBORGNE (h.),
J. H. LEBORGNE y L. A. BACLOCCI

El tumor de Wilms ha sido en nuestra experiencia el tumor abdominal maligno del niño, más frecuente y más curable.

De 1947 a 1964 se observaron 35 tumores de Wilms en el Instituto de Radiología, Hospital Pereira Rossell, y en la clínica privada. Veintinueve casos tienen confirmación anatomopatológica. Los 6 en que no se obtuvo verificación histológica, presentaban lesiones avanzadas con localizaciones a distancia, y en ninguno se consiguió una sobrevida de más de dos años.

La incidencia no depende del sexo, pues se observaron 18 mujeres y 17 varones.

A pesar que es excepcional encontrar tumores congénitos (11), el caso más joven tenía 9 días y el tumor fue hallado por el Dr. A. Malinger en un examen de rutina a las 48 horas del nacimiento. El de más edad tiene 9 años. El promedio de edad ha sido de 29 meses. Las edades corresponden a las que tenían los enfermos cuando fueron enviados al Instituto y no se refieren a la del comienzo de la enfermedad.

La mayor parte de los niños son llevados a la consulta porque los padres han notado una tumoración abdominal. Un caso presentó fiebre y hematuria, y en dos casos se comprobó el tumor en el examen de un niño que presentaba un cuadro febril.

Hay un caso del Dr. H. Schenone, de tumor de Wilms bilateral con una metástasis paratraqueal derecha. No se obtuvo en este caso confirmación histológica.

RESULTADOS

Klapproth (7) ha demostrado que en una serie muy numerosa de tumores, el 95% de los que no curaron recidivaron antes de los dos años de tratados. En nuestra serie ningún caso ha presentado recidiva o metástasis después de los dos años, y por lo tanto los resultados obtenidos a los dos años de tratados serán un índice bastante preciso de los resultados de curación definitiva. En esta situación se encuentran 29 enfermos vistos entre 1947 y julio de 1962.

El cuadro I muestra la distribución de los casos según el tratamiento instituido y los resultados obtenidos. La nefrectomía se considera la etapa fundamental del tratamiento, y por ello los casos tratados con radioterapia solamente, o con finalidad paliativa, o después de resecciones incompletas, se incluyen en un mismo grupo de 8 casos y en él no se han obtenido curaciones.

El grupo en que se realizó la nefrectomía únicamente como tratamiento primario, comprende 4 casos que fueron posteriormente enviados por recidivas abdominales o metástasis pulmonares y en los que la radioterapia obtuvo solamente remisiones temporarias, y un caso [operado por el Dr. R. Saccone (10)] que no se irradió y está curado desde hace 8 años. Este grupo no necesariamente refleja los resultados que puede obtener la cirugía como único tratamiento, pues salvo el caso del Dr. Saccone, el resto fue enviado cuando presentaron metástasis. Los casos de este grupo son todos anteriores a 1956, pues desde esa fecha no se han tratado más casos de esta serie con cirugía solamente, ya que ésta estaría solamente justificada

* Trabajo del Instituto de Radiología y Centro de Lucha contra el Cáncer, Hospital Pereira Rossell, Montevideo, Uruguay.

** Basado en la colaboración al tema de "Tumores abdominales malignos del niño", presentado en la Sociedad de Cirugía del Uruguay el 26 de agosto de 1964, en homenaje al Dr. J. Curbelo Urroz.

en los casos incipientes y por lo tanto fácilmente reseccables, que no es lo habitual en nuestra experiencia.

Varios autores han demostrado que los resultados de curación son mejores con la asociación de la radioterapia y la cirugía. El fundamento de esta asociación radica en que el tumor de Wilms es muy radiosensible y que regresa satisfactoriamente con dosis moderadas de radiación, compatibles con el desarrollo del niño. Las radiaciones pueden asociarse a la cirugía en forma pre o postoperatoria, pero existen diferencias sustanciales entre ambas modalidades.

Con la radioterapia *preoperatoria*, la cirugía puede realizarse en mejores condiciones. Se disminuyen los riesgos de siembras a distancia o implantación en la cicatriz operatoria, porque se opera en un tumor de tamaño reducido, más fácilmente reseccable y con elementos celulares devitalizados. Los radioterapeutas pueden obtener estos beneficios empleando dosis moderadas de radiación y sin demorar mucho el acto quirúrgico.

La radioterapia *postoperatoria*, en cambio, no impediría la diseminación a distancia provocada por la manipulación de un tumor grande, altamente vascular y celular, y sería por otra parte inútil si la resección quirúrgica ha sido completa.

Nuestros resultados, a pesar de tratarse de series pequeñas, confirman la superioridad de la irradiación preoperatoria (cuadro I). Se han obtenido 3 curaciones (60%) en 5 casos de irradiación preoperatoria, y 3 curaciones (30%) en 10 casos de irradiación postoperatoria.

Gross (6) se opone a la radioterapia preoperatoria y preconiza la irradiación postoperatoria comenzando el mismo día de la nefrectomía, obteniendo con esta técnica un 47% de curaciones. Estos resultados no han sido igualados por otros autores y pueden deberse a la creciente experiencia quirúrgica de Gross en el tratamiento del tumor de Wilms. Dada la poca frecuencia de estas lesiones [que Glenn y Rhame (5) calculan en 2 casos nuevos por millón de habitantes y por año], en nuestro país la posibilidad que un solo cirujano reúna gran número de casos es reducida. Los 35 tumores analizados fueron enviados por 11 cirujanos distintos.

Existe sin embargo un inconveniente en la radioterapia preoperatoria, y es la falta de un diagnóstico histológico antes de la irradiación. El tratamiento debe iniciarse sobre la base de un diagnóstico clínico y radiológico, y éstos pueden estar sujetos a error.

CUADRO I

*Nefroblastoma (tumor de Wilms) del niño (1964)**Instituto de Radiología - Hospital Pereira Rossell*

Casos vistos 1947-1962: 28

<i>Tratamiento primario</i>	<i>Casos</i>	<i>Curados</i>	<i>%</i>	<i>Perdidos de vista</i>	<i>Curados nefrectomía por Dr.:</i>
Cirugía solamente	5	1	20%	0	R. Saccone.
Cirugía + rad. postop.	10	3	30%	0	R. Yannicelli. E. Bonnecarrère. W. Taibo.
Rad. preop. + cirugía	5	3	60%	0	J. Curbelo. F. Hughes. F. Hughes.
Radiot. solamente, radiot. paliativa, cirugía incompleta + radiot.	8	0	0	2	
Total	28	7	25%	2	

La estructura histológica de los tumores puede ser sustancialmente modificada por acción de las radiaciones, y la clasificación exacta de las lesiones puede resultar difícil. Existe la posibilidad de confundir el tumor de Wilms con un neuroblastoma, o de examinar un tejido necrótico en medio del cual no se encuentran células neoplásicas.

PRONOSTICO

Se considera que el pronóstico es más reservado cuanto mayor es la edad del niño (6). Sin embargo, el promedio de edad de los 7 casos curados, ha sido de 21 meses o sea, próximo a la edad promedio del total de los casos.

En la experiencia total, el 25% de los enfermos vistos se ha curado.

TECNICA

Ya se han descrito las precauciones que deben observarse en la irradiación de los niños (8). La irradiación preoperatoria consiste en la administración de 1.000 a 2.000 rads por amplios campos anteriores y posteriores, que incluyen el tumor, el pedículo renal y la columna vertebral en todo su ancho, para evitar ulteriores asimetrías del crecimiento. La nefrectomía se realiza 10 a 15 días de terminado el tratamiento radiante. La indicación de continuar con irradiación postoperatoria depende de los hallazgos quirúrgicos: adenopatías, adherencias, etc. Frente a tumores voluminosos o con antecedentes de palpaciones exageradas, pueden irradiarse profilácticamente ambos pulmones a dosis de 600 a 1.000 rads.

La irradiación postoperatoria consiste en administrar 2.000 a 2.500 rads en el lecho tumoral y adenopatías paraaórticas.

Debe preferirse la irradiación de supervoltaje, el cobalto 60 por ejemplo, para beneficiarse de su menor absorción en los huesos, que hace prever menores alteraciones esqueléticas en el futuro. Con estas técnicas no hemos observado complicaciones ni alteraciones del crecimiento. No ha habido mortalidad operatoria en 7 casos irradiados previamente hasta ahora.

METASTASIS

La localización metastásica más frecuente es la del pulmón y luego la del abdomen. En un caso se observaron adenopatías supraclaviculares que son más frecuentes en el neuroblastoma. Y en otro metástasis óseas, localizadas en el tercio inferior del fémur.

Las metástasis deben ser irradiadas porque son radiosensibles y actualmente tratadas también con Actinomicina D (3). Hay casos descritos que se han curado luego de irradiarse las metástasis (9), pero esto no ha ocurrido en nuestra experiencia.

ACTINOMICINA D

Desde que Farber y colaboradores (3, 4) demostraron que la Actinomicina D (Dactinomicyn, Merck, Sharp y Dohme) actúa favorablemente sobre el tumor de Wilms, esta droga ha despertado un gran interés y ofrece una nueva arma terapéutica. Su empleo actual está muy difundido, a pesar que su real eficacia todavía no ha sido demostrada, porque no se han obtenido hasta ahora mayores índices de curación combinándola con las modalidades terapéuticas clásicas. Se tiene, sin embargo, la impresión que su empleo alarga la sobrevivencia de enfermos con metástasis pulmonares.

Nuestra experiencia con la Actinomicina D data solamente de un año y, por lo tanto, sólo disponemos de resultados primarios y alguno de ellos muy recientes. A continuación se detallan brevemente las circunstancias en que fue empleada, y los resultados primarios obtenidos en 6 enfermos de esta serie. Uno de ellos fue tratado por el Dr. J. Lorenzo y el resto por los autores.

CASO 1.—Metástasis pulmonar única al año de haber sido operado e irradiado por un tumor de Wilms. La irradiación pulmonar hace desaparecer la metástasis. Posteriormente se administra Actinomicina D. La combinación de ambos tratamientos no impide la recidiva pulmonar masiva con muerte a los once meses.

CASO 2.—Metástasis pulmonares múltiples a los cuatro meses de operado e irradiado en Buenos Aires. El Dr. J. Lorenzo le administra Actinomicina D. Posteriormente se irradia. Fallece a los siete meses con metástasis óseas y continuación de su proceso pulmonar.

CASO 3.—Nefrectomía por el Dr. A. Vaccareza. Cobaltoterapia postoperatoria simultáneamente con Actinomicina D. Lleva doce meses sin evidencia de lesiones.

CASO 4.—Cobaltoterapia preoperatoria y nefrectomía por el Prof. F. Hughes. Actinomicina D per y postoperatoria. A los tres meses sin evidencia de lesiones.

CASO 5.—Tumor de Wilms bilateral con nódulo paratraqueal derecho. Radioterapia abdominal y Actinomicina D. El nódulo mediastinal regresa totalmente con la droga. Fallece a los cinco meses con enorme tumoración abdominal. (No hay confirmación histológica.)

CASO 6.—Nefrectomía y Actinomicina D postoperatoria. Fallece a los quince días con un cuadro de diarreas y luego distensión abdominal que puede haber sido causado por la droga.

De estos 6 pacientes se desprende que en dos casos con metástasis pulmonares, la acción combinada de la radioterapia con la Actinomicina D no impidió el desenlace fatal de la enfermedad. En un caso hizo desaparecer un nódulo mediastinal, pero no actuó sobre los tumores renales. En un caso pudo haber sido la causa de muerte a los quince días de operado.

La Actinomicina D se administra a razón de 15 gammas por kilo de peso, diariamente durante cinco días, intravenosa. Sus efectos colaterales más comunes son empujes febriles y vómitos.

NEUROBLASTOMA

En nuestra experiencia el neuroblastoma abdominal ha sido menos frecuente que el tumor de Wilms, y se ha caracterizado por su extrema gravedad.

Hemos observado 14 casos con confirmación histológica cuya distribución ilustra el cuadro II. Solamente en un caso la lesión estaba limitada al órgano en el momento de la operación; en el resto existían metástasis ganglionares, óseas, hepáticas, cutáneas o propagación regional, lo que da una idea de la agresividad habitual de estas lesiones.

Generalmente, pero no siempre, son tumores radiosensibles, y deben tratarse todos los casos, pues se han obtenido curaciones sorprendentes (2). La curación espontánea también ha sido descrita, pero no estaría actualmente justificada una conducta expectante. En sólo 6 casos de los 14 vistos,

CUADRO II

Neuroblastomas con confirmación histológica

Instituto de Radiología - Hospital Pereira Rossell

1964

Casos vistos: 14.

Adrenales	10
Hepático	1
Hepático con nódulos subcutáneos	1
Paravertebral	1
Presacro	1

Limitado y reseccable, solamente uno.

Pudieron completar la radioterapia prevista: 6.

Curado a los 2,5 años: 1 (Prof. R. Yannicelli).

fue posible terminar el tratamiento radiante previsto, pues el mal estado general o la muerte, impidió continuarlo en los restantes. Se ha mostrado conveniente la asociación con agentes citostáticos con los que pueden obtenerse algunas remisiones. No hemos obtenido beneficio con la administración de vitamina B₁₂ a altas dosis, como lo preconizara Bodian (1).

Hay solamente un caso vivo de esta serie y sin evidencia de lesiones. Se trata de un prematuro que a los 30 días presentó una oclusión intestinal. Fue intervenido por el Prof. R. Yannicelli, quien efectuó resección parcial de grandes masas retroperitoneales y libera adherencias intestinales. El estudio anatomopatológico por el Dr. F. Cassinelli, mostró un ganglioneuroblastoma. Se efectuó irradiación postoperatoria, y dos años y medio más tarde se encuentra clínicamente curado.

AGRADECIMIENTO.—Queremos expresar agradecimiento a nuestros colegas de la Clínica Quirúrgica Infantil del Hospital Pereira Rossell, dirigida por el Prof. R. Yannicelli; de la Clínica Quirúrgica Infantil del Hospital Pedro Visca, dirigida por el actualmente desaparecido Dr. J. Curbelo Urroz; de la Clínica Urológica, dirigida por el Prof. F. Hughes y del Servicio de Vías Urinarias del Hospital Pereira Rossell, por habernos confiado la irradiación de sus pacientes.

También hacemos extensivo nuestro agradecimiento a Merck, Sharp y Dohme, Research Laboratories, New York 7, N. Y., por su gentileza en suministrarnos Actinomicina D para el tratamiento de enfermos de esta serie.

RESUMEN

Se presenta una serie de 35 tumores de Wilms, 28 de los cuales tienen una evo-

lución de más de dos años. Siete se encuentran clínicamente curados por un período que oscila entre dos y diez años. Se recomienda la irradiación preoperatoria de los tumores de Wilms, pues a pesar de lo reducido de los casos, se ha obtenido un 60% de curaciones en 5 enfermos tratados con este método.

Se presenta una serie de 14 neuroblastomas abdominales con confirmación histológica. Sólo 6 de ellos pudieron terminar el tratamiento radiante y 1 sólo sobrevive dos años y medio sin evidencia de lesiones.

RÉSUMÉ

Etude de 35 tumeurs de Wilms, dont 28 ont un recul de plus de deux ans à compter du premier traitement. 7 des malades sont vivants avec un recul de deux à dix ans. La radiothérapie préopératoire est recommandée pour les tumeurs de Wilms car on a obtenu 60% de guérisons sur 5 malades traités par cette méthode. Il faut, évidemment, tenir compte du nombre réduit des malades.

Etude de 14 neuroblastomes abdominaux avec confirmation histologique. Seulement 6 d'entre eux ont fini le traitement par radiations, et un seulement n'a plus de signe de tumeur depuis deux ans et demi.

SUMMARY

A series of 35 children with Wilm's tumours is presented. 28 of these cases have a follow-up of more than two years. 7 patients had no evidence of disease 2 to 10 years after treatment. Preoperative irradiation of Wilm's tumours is advised, as a 60% cure-rate in 5 patients was ob-

tained with this technic. It is recognized that the group of patients with preoperative irradiation is very small.

A series of 14 children with proved abdominal neuroblastoma is presented. Only 6 cases were able to be treated by radiotherapy, and only one is living with no evidence of disease 2 years and a half later.

BIBLIOGRAFIA

1. BODIAN, M. Preliminary observations of the treatment of neuroblastoma with Vitamin B.12. En: Ann. Report Brit. Empire Cancer Campaign, London, 1953.
2. DARGEON, H. W. Tumors of childhood. New York, P.B. Hoeber, 1960. 159p.
3. FARBER, S., D'ANGIO, G. y otros. Clinical studies of actinomycin D with special reference to Eilms' tumor in children. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 89: 421; 1960.
4. -----, TOCH, R. y otros. Advances in chemotherapy of cancer in man. *Adv. Cancer Res.*, Chicago, 4: 1; 1956.
5. GLENN, J. F. y RHAME, R. C. Wilms' tumor; epidemiological experience. *J. Urol.*, Baltimore, 85: 911; 1961.
6. GROSS, R. E. y NEUHAUSER, E. B. Treatment of mixed tumors of the kidney in childhood. *Pediatrics*, Springfield, 6: 843; 1950.
7. KLAPPROTH, H. J. Wilms' tumor. A report of 45 cases and an analysis of 1, 351 cases reported in the world literature from 1940 to 1958. *J. Urol.*, Baltimore, 81: 633; 1959.
8. LEBORGNE, R. Radioterapia de los tumores malignos retroperitoneales. *Congreso uruguayo de cirugía*, 12º: 99, 1961. v. 2.
9. PEARSON, D., DUNCAN, W. B. y POINTON, R. C. Tumours of the kidneys and suprarenals. V. Wilm's tumours; a review of 96 consecutive cases. *Brit. J. Radiol.*, London, 37: 154; 1964.
10. SACCONI, R. Nefroblastomas. Montevideo, 1959. Tesis de agregación (inédita).
11. WELLS, H. G. Occurrence and significance of congenital malignant neoplasms. *Arch. Path.*, Chicago, 30: 535; 1940.