

TUMOR DE WILMS. AVALIAÇÃO DOS FACTORES DE IMPORTÂNCIA PROGNÓSTICA EM 22 CASOS TRATADOS

ACHILÉA L. BITTENCOURT, NÚBIA MENDONÇA, LUCIANO E.F. JÚNIOR, REGINA M.A. FRÓZ

Serviço de Anatomia Patológica, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil. Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Martagão Gesteira (Liga Baiana contra a Mortalidade Infantil), Salvador, Bahia, Brasil

RESUMO

Foram classificados, de acordo com os critérios de Beckwith (histologia favorável e desfavorável) e de Jereb & Sandstedt (tipos histológicos I, II e III), 22 casos de tumor de Wilms tratados e acompanhados por mais de dois anos. Encontrou-se boa correlação entre os tipos I e II e o prognóstico (72% do tipo I e apenas 25% do tipo II estão livres do tumor). A falta de correlação entre o tipo III e o prognóstico deve ter sido motivada pelo pequeno número de casos observados com este tipo histológico. Os três casos considerados como de histologia desfavorável corresponderam ao tipo histológico III. Todas as crianças com menos de dois anos estão livres do tumor; neste grupo, em seis dos sete casos observados o tumor foi do tipo histológico I. No outro grupo etário, apenas um terço dos casos está livre do tumor. Por outro lado, 70% dos pacientes, com prognóstico desfavorável (recidiva, metástase ou óbito), tinham idade igual ou superior a quatro anos, mas apenas um deles apresentou histologia desfavorável. Os nossos resultados mostraram que a idade e o tipo histológico, determinado segundo os critérios de Jereb & Sandstedt, são dados importantes na avaliação prognóstica do tumor de Wilms.

SUMMARY

Wilms Tumor. Evaluation of the Factors of Prognostic Importance in 22 Cases Treated

Twenty-two cases of treated Wilms tumor with more than two years of follow-up were classified according to Beckwith (favorable and unfavorable histology) and to Jereb & Sandstedt (histologic types I, II and III). The authors found a good correlation between histologic types I and II and prognosis (72% of the children with type I were free of tumor and of type II only 25%), but in type III no correlation was found between the histologic grading and prognosis, possibly due to the small number of cases observed. The three cases classified as unfavorable histology corresponded to histologic type III. All the children less than two years old at the time of diagnosis were free of tumor, in this group six out of seven cases were of histologic type I. In the older age group only one third of the cases were free of tumor. Otherwise, 70% of the cases with unfavorable prognosis were four or more years old, but only one had unfavorable histology. The present paper shows that the age and the histologic type determined according to the criteria of Jereb & Sandstedt are important data in the prognostic evaluation of Wilms tumor.

INTRODUÇÃO

O tumor de Wilms é constituído, basicamente, por elementos epiteliais — túbulos e estruturas glomeruloides, blastema e estroma. Há grande variação na frequência e na diferenciação destes elementos, em diferentes tumores, o que tem servido de base para diversas classificações histológicas¹⁻⁷. Beckwith² propôs uma classificação histológica baseada na ausência ou presença de grau exagerado de anaplasia e de aspectos sarcomatosos, e que é adoptada pelo *National Wilms Tumor Study* (NWTS)¹. Embora existam outros parâmetros para a avaliação prognóstica deste tumor, tais

como, idade inferior ou superior a dois anos e estágio clínico, alguns autores acreditam que o aspecto histológico é um dos factores mais importantes de prognóstico⁸. A principal finalidade da avaliação prognóstica no tumor de Wilms é tentar obter esquemas terapêuticos menos agressivos para os casos de prognóstico favorável, e mais efectivos para os de prognóstico mais sombrio.

Neste trabalho, far-se-á a correlação entre duas classificações histológicas e o prognóstico, em 22 casos de tumor de Wilms tratados e acompanhados por períodos de dois ou mais anos. Outros dados serão também correlacionados com o prognóstico: a idade, o volume e o estágio clínico do tumor.

MATERIAL E MÉTODO

Num período de sete anos, foram registados 40 casos de tumor de Wilms no Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Martagão Gesteira (Liga Baiana contra a Mortalidade Infantil). No presente estudo, foram incluídos apenas 21 dos casos estudados durante este período, em 20 deles, o diagnóstico foi feito no tumor primitivo e num, na recidiva; os demais foram excluídos porque os pacientes faleceram antes ou durante o tratamento ou porque o diagnóstico foi feito na metástase do tumor. Inclui-se, também, um caso diagnosticado em 1972, no qual o único tratamento realizado foi a cirurgia e cujo estágio clínico foi I (Caso 1). Somente foram considerados como livres de tumor os pacientes sem recidiva ou metástases, por períodos de tempo superiores a dois anos. Com excepção de um caso, cujos diagnóstico e tratamento cirúrgico inicial foram feitos noutra hospital (caso 10), todos os outros foram diagnosticados, operados e estadiados segundo uma mesma rotina. O diagnóstico clínico foi feito através de exame físico, urografia excretora e raios X de tórax. Com excepção da conduta pré-operatória, o tratamento também foi igual em todos os casos. Em três casos, fizeram-se rádio e quimioterapia prévias; em nove, apenas quimioterapia e em dez, nenhum tratamento prévio. A quimioterapia prévia à cirurgia foi realizada de acordo com o protocolo do Hospital de Niños, de Buenos Aires, que preconiza o uso da Vincristina na dose de 1,5 mg/m² no primeiro e oitavo dias, de actinomicina D, na dose de 15 mg/kg/dia, durante cinco dias e de cirurgia, no 15.º dia de tratamento. O tratamento prévio com radioterapia constou da aplicação de um total de 1200 rads na loja renal, em 12 sessões. De rotina, no acto cirúrgico, procedeu-se à inspecção da loja renal contralateral, no sentido de afastar a presença de lesão bilateral. O estadiamento do tumor foi feito de acordo com o usado pela NWTSS⁹. O tratamento pós-operatório foi realizado segundo o protocolo da *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* (SIOP)¹⁰. Procedeu-se ao acompanhamento dos casos, no primeiro ano com exame clínico mensal, raios X de tórax a cada dois meses, e urografia excretora a cada seis meses. No segundo ano, com exame clínico de dois em dois meses, raios X de tórax de três em três meses e urografia excretora uma vez por ano. A partir de 1982 realizou-se, também, ultrassonografia uma vez por ano. Reviram-se todas as lâminas, inclusive as do paciente operado e diagnosticado noutra hospital, usando-se para o diagnóstico histológico, critérios previamente estabelecidos⁸. Foram incluídas para avaliação histológica, 4 a 14 secções representativas do tumor, excluindo-se

as constituídas em mais de 50% de sua área por necrose e/ou fibrose; na maioria dos casos, o número de secções representativas foi superior a cinco. Houve concordância com o diagnóstico anterior em todos os casos. Considerando-se que o prognóstico varia com a idade^{8,11}, os pacientes foram analisados em dois grupos separados: um, de sete casos, com idade inferior a 2 anos e outro, de 15 casos com idade igual ou superior a dois anos. Como cerca da metade dos pacientes fez tratamento prévio à cirurgia, com considerável redução do tumor, não se levou em conta, neste estudo, o volume do tumor avaliado pelo exame macroscópico da peça, senão apenas o facto dele ultrapassar ou não a linha média antes do tratamento pré-operatório. No estudo histológico do tumor, adoptaram-se as classificações de Beckwith² e a de Jereb & Sandstedt⁴. Foram considerados como casos de histologia desfavorável (H.D.) os que, segundo os critérios de Beckwith², apresentaram anaplasia exagerada, de modo focal ou difuso, ou aspecto sarcomatoso e de histologia favorável (H.F.) os tumores que não mostraram estes aspectos^{1,9}. De acordo com a outra classificação, os tumores foram divididos em tipos I, II e III⁴. O estudo histológico foi feito, simultaneamente, por três patologistas sem que eles tivessem conhecimento prévio do estágio clínico do tumor e da evolução dos casos.

RESULTADOS

No Quadro 1, pode-se observar que todos os pacientes com idade inferior a dois anos estão livres de tumor, por período de tempo que variou de 2 a 12 anos, muito embora, a este grupo, pertençam dois pacientes com estádios clínicos III e IV e um, que evoluiu ao cabo de quatro meses para estágio V, em virtude de ter aparecido tumor no rim contralateral. Convém assinalar que, neste caso, havia no primeiro tumor algumas áreas com fibras musculares estriadas embrionárias e que o segundo era constituído, exclusivamente, destas fibras; neste caso não foram observados outros focos tumorais. Neste grupo etário, todos os casos foram de histologia favorável e, a grande maioria, mostrou elementos glomerulóides e boa diferenciação tubular (Fig. 1).

No outro grupo etário (Quadro 2), constituído por 15 crianças, dois terços dos casos tiveram evolução desfavorável (recidiva, metástases ou óbitos). O maior número de óbitos e complicações foi registado entre os casos com estádios clínicos II e III. No entanto, três pacientes com estágio clínico I apresentaram complicações. No caso 17, a recidiva somente

QUADRO 1—Tumor de Wilms — Evolução dos Casos com Idade Inferior a Dois Anos

N.º	Sexo	Idade	ULM	Estádio Clínico	Tratamento Prévio	Classificação Histológica		Livres de Tumor Tempo de Observação
						B	J & S	
1	M	1.6 a	+	I	—	HF	I	12 a
2	F	1.7 a	+	I	Qt	HF	I	2.11 a
3	M	1 a	—	I	—	HF	I	4.5 a
4	F	0.9 a	+	I → V	—	HF	II	3.6 a
5	M	1 a	—	II	Qt	HF	I	2.1 a
6	M	1 a	—	III	—	HF	I	2.4 a
7	F	1.10 a	—	IV	Qt	HF	I	3.10 a

ULM — Ultrapassa a linha média

HF — Histologia favorável

a — anos

Qt — Quimioterapia

B — Beckwith

J & S — Jereb & Sandstedt

QUADRO 2—Tumor de Wilms. Casos com idade igual ou superior a dois anos

N.º	Sexo	Idade	ULM	Estádio Clínico	Tratamento Prévio	Class. Histológica		Tempo de Acompanhamento		
						B	J & S	Livres de Tumor	Metástases ou Recidiva	Óbito
8	M	3 a	—	I	—	HF	II	4.5 a	—	—
9	M	6 a	(520 g)	I	—	HD	III	7 a	—	—
10	M	10 a	(600 g)	I	—	HF	II	—	—	0.10 a
11	F	3 a	+	I	Qt	HF	II	—	—	0.11 a
12	F	7 a	+	I	Qt	HF	I	—	1.7 a	—
13	M	4 a	+	II	Qt	HD	III	—	—	1.5 a
14*	M	6 a	+	III	—	HF	II	—	1.10 a	—
15	F	6 a	+	III	Qt + Rt	HF	II	—	—	0.4 a
16	M	3 a	+	III	Qt + Rt	HF	II	—	—	0.11 a
17	F	5 a	—	III	Qt	HF	I	—	2.4 a**	—
18	M	2 a	—	III	—	HF	I	—	—	1 a
19	F	4 a	+	III	Qt	HF	II	—	—	0.3 a
20	M	3 a	+	III	Qt	HF	I	2.4 a	—	—
21	M	2 a	+	III	—	HF	I	4.8 a	—	—
22	M	2 a	+	IV	Qt + Rt	HD	III	6 a	—	—

* Tratamento instituído quatro meses após a cirurgia.

** Até dois de evolução sem evidência da doença.

ULM — Ultrapassa a linha média; a — anos; Rt — Radioterapia; Qt — quimioterapia.

HD — Histologia desfavorável.

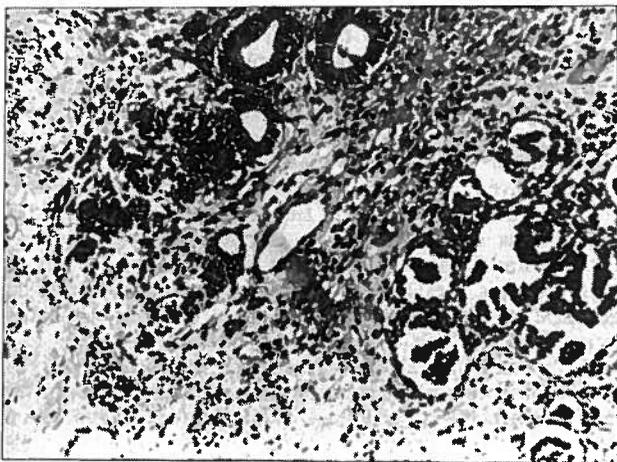


Fig. 1 — Aspecto bem diferenciado (tipo histológico I). Observar túbulos bem formados e estruturas glomerulídes. H.E. X100.

foi observada depois de dois anos de acompanhamento; foi feita exérese da recidiva, mas a criança faleceu de complicação cirúrgica, no pós-operatório imediato. O caso 14 apresentou recidiva e metástase não estando respondendo bem ao tratamento instituído; nesta criança, contudo, o tratamento pós-operatório foi feito muito tardiamente.

No Quadro 3, vê-se que houve uma boa correlação entre o estágio clínico e o sucesso terapêutico, exceção feita para os casos com estágio IV. Dos três pacientes com estádios I e

QUADRO 3 — Casos sem evidência de doença, após mais de dois anos de acompanhamento

Estádio	< 2 anos	> 2 anos	Total
I	4/4	2/5	6/9 (60%)
II	1/1	0/1	1/2 (50%)
III	1/1	2/8	3/9 (30%)
IV	1/1	1/1	2/2 (100%)

II que foram a óbito dois tinham tipo histológico II (Fig. 2) e um, tipo III (Fig. 3). Ambos os pacientes com estágio IV estão livres da doença embora estejam sendo observados por período de tempo superior a três anos. É importante referir-se que um destes pacientes (caso 22) tinha tumor volumoso e histologia desfavorável e de aspecto indiferenciado (tipo III); no entanto, tinha apenas dois anos de idade.

No Quadro 4, pode-se ver que a sobrevivência foi maior no grupos com aspecto histológico bem diferenciado (tipo I). Todos os casos rotulados como de tipo histológico III tiveram, também, aspecto histológico desfavorável. Foram três casos, todos com idade igual ou superior a dois anos. O caso 9 teve histologia de sarcoma, o 22, de acentuada anaplasia focal e o 13, de acentuada anaplasia difusa. Este último resultou em óbito e os outros dois estão livres da doença.

Não se observou correlação entre o estágio clínico e o volume do tumor. Dos tumores que ultrapassaram a linha média seis corresponderam a estádios clínicos I e II, e sete a III e IV; por outro lado, houve quatro casos com estádios

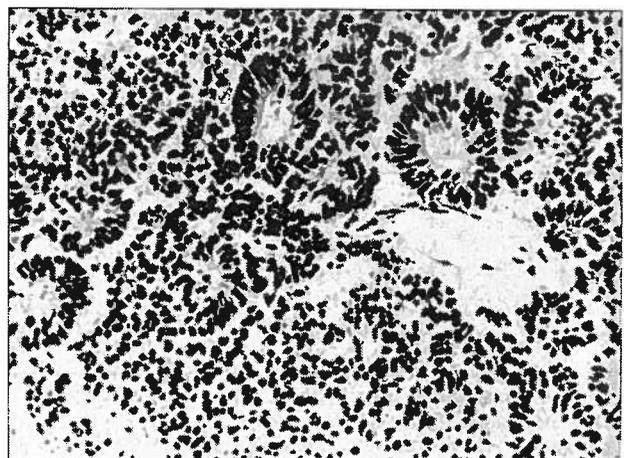


Fig. 2 — Tipo histológico II. Em meio a células de bastema, há esboços de diferenciação tubular. H.E. X200.

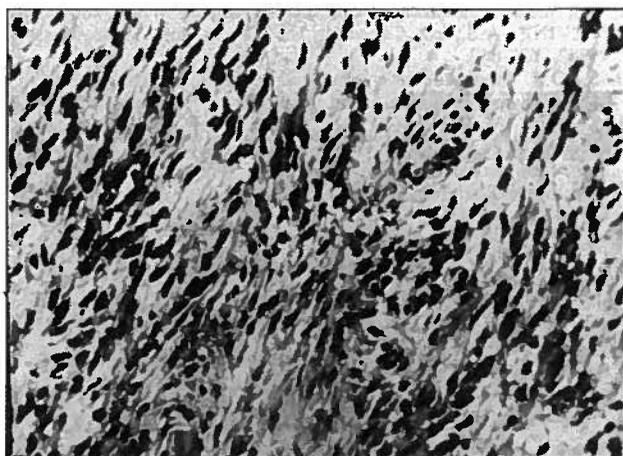


Fig. 3 — Aspecto sarcomatoso (tipo histológico III ou histologia desfavorável). H.E. X200.

QUADRO 4 — Correlação entre a sobrevivência e a classificação histológica de Jereb & Sandstedt⁴

Tipos	Sobrevivência	Livre de Doença
I	10/11	8/11 (72%)
II	3/8	2/8 (25%)
III	2/3	2/3 (66%)

clínicos III e IV nos quais o tumor não ultrapassou a linha média. No entanto, a maioria dos casos que teve complicações ou resultou em óbito tinha tumores volumosos que ultrapassavam a linha média ou pesavam mais de 500 g.

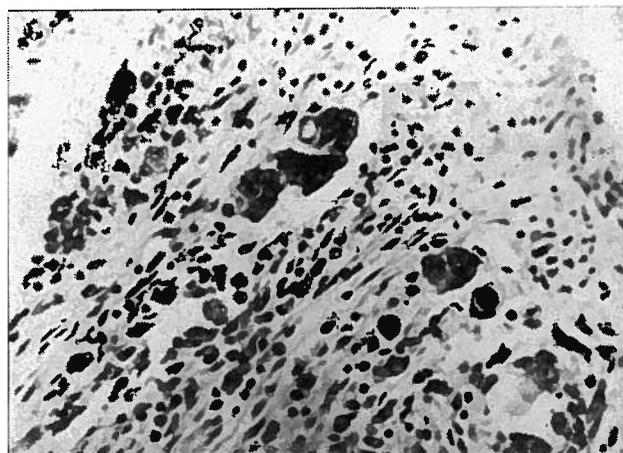


Fig. 4 — Tumor de Wilms com acentuado grau de anaplasia (tipo histológico III e histologia desfavorável). Observar células com núcleos gigantes e multilobulados e uma figura de mitose atípica. H.E. X200.

COMENTÁRIOS

No grupo etário com idade inferior a dois anos, a evolução foi satisfatória em todos os casos. Entretanto, no outro grupo, com idade igual ou superior a dois anos, dois terços dos pacientes resultaram em óbito ou tiveram complicações da doença. Não se pode, contudo, deixar de considerar que a

ocorrência de resultados terapêuticos desfavoráveis em dois terços dos pacientes com idade igual ou superior a dois anos deve ter sido em parte, devida ao facto deste grupo, ser constituído por 40% de casos com estádios clínicos I e II e por apenas um terço de casos com histologia bem diferenciada (tipo I). Mesmo fazendo esta ressalva, os dados apresentados mostraram que o prognóstico é muito mais favorável em criança de baixa idade, aspecto este já enfatizado por outros autores⁸. Os dois únicos pacientes com estágio IV tinham, na época do diagnóstico, idade igual ou inferior a dois anos e estão livres do tumor por períodos de tempo superior a três anos, muito embora um deles apresentasse difusa infiltração abdominal e metástases, quando foi feito o diagnóstico.

O paciente que evoluiu num período de quatro meses de estágio I para V não nos parece representar um caso de metástase de tumor de Wilms para o rim contralateral, por não ter apresentado evidência de metástase para outros órgãos. Na época do primeiro diagnóstico procedeu-se a inspecção cirúrgica da loja renal contralateral e não se evidenciou aumento de volume do outro rim.

Ao contrário do que se tem observado⁷, um dos nossos casos, constatado como livre da doença ao fim de dois anos de acompanhamento, apresentou recidiva tumoral, quatro meses depois.

Observou-se correlação dos estádios clínico e volume do tumor com o prognóstico.

O tratamento quimioterápico do tumor de Wilms, anterior à cirurgia, tem sido feito no sentido de diminuir o volume tumoral, a fim de facilitar o acto cirúrgico, e evitar a rotura do tumor. No entanto, no material estudado, não nos pareceu ter ele influenciado o prognóstico. A quimioterapia prévia não prejudicou a classificação histológica, no entanto, ocasionou extensas zonas de necrose e fibrose por isso, nestes tumores, tornou-se necessário realizar um número maior de secções.

A classificação de Jereb & Sandstedt⁴ pareceu-nos ser útil no estudo dos casos. Observou-se uma boa correlação entre os tipos histológicos I e II (bem e pouco diferenciados) com o prognóstico. O mesmo não aconteceu em relação ao tipo histológico III, que sempre coincidiu com o aspecto considerado como de histologia desfavorável, segundo a classificação de Beckwith². Certamente, não se observou correlação entre a classificação de Beckwith² e o prognóstico, devido ao número pequeno de casos com histologia desfavorável. Estes casos representaram 13% do total dos tumores examinados, percentagem esta semelhante à encontrada por outros autores⁸. A classificação de Jereb & Sandstedt⁴ é de fácil execução e, baseando-se na diferenciação dos tecidos e não na sua frequência nos diversos cortes, como a classificação de Perez e cols.⁵, sendo menos sujeita a erros de avaliação, principalmente, quando o número de secções não é muito grande.

Concluindo, os nossos resultados mostraram que a idade do paciente e o tipo histológico da lesão, determinado segundo os critérios de Jereb & Sandstedt⁴, são dados muito importantes na avaliação prognóstica do tumor de Wilms.

BIBLIOGRAFIA

1. BECKWITH, J.B. & PALMER, N.F.: Histopathology and prognosis of Wilms' tumor. Results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41: 1937.
2. BECKWITH, J.B.: Wilms' tumor and other renal tumors of childhood. A selective review from the *National Wilms' Tumor Study Pathology Center*. *Human Pathology* 1983; 4: 481.
3. CURRIE, D.P.; DALY, J.T.; GRIMES J.H.; ANDERSON, E.E.: Wilms' Tumor: A clinical pathological correlation. *J. Urol.* 1973; 109: 495.

4. JEREB, B. & SANSTEDT, B.: Structure and size versus prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 1973; 31: 1473.
5. PEREZ, C.; KAIMAN, H.A.; KEITH, J.; MILL, W.B.; VIETTI, T.J.; POWERS, W.E.: Treatment of Wilms' tumor and factors affecting prognosis. *Cancer* 1973; 32: 609.
6. LAWLER, W.; MARSDEN, H.B.; PALMER, M.K.: Wilms' tumor — histologic variation and prognosis. *Cancer* 1975; 36: 1122.
7. KWEIR, S.; PRITHETT, P.S.; MORENO, H.; ROBINSON, C.A.: Histologic grading of Wilms' tumor as a potential prognosis factor: results of a retrospective study of 26 patients. *Cancer* 1978; 41: 1199.
8. BRESLOW, N.E.; PALMER, N.F.; HILL, L.R.; BURING, J.; D'ANGIO, G.J.: Wilms' tumor: Prognostic factors for patients without metastasis at diagnosis. Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41: 1577.
9. D'ANGIO, G.J.; EVANS, A.; BRESLOW, N.; BECKWITH, B.; BISHOP, H.; LEAPE, L.; SINKS, L.; SUTOW, W.; TEFFT, M.; WOLFF, J.: Biology and management of Wilms' tumor, In: LEVINE, A.S., ed. *Cancer in the Young* New York: Masson, 1982; 633-662.
10. S.I.O.P. A therapeutic trial and prospective study. S.I.O.P. Nefroblastoma Clinical Trial. Protocol N.º 5, Jan., 1977; 9-13.
11. SUTOW, W.M.; GEHAN, E.A.; HEYN, R.M.; KUNG, F.H.; MILLER, R.W.; TRAGGIS, D.G.: Comparison of survival curves, 1956 versus 1962, in children with Wilms' tumor and neuroblastoma. *Pediatrics* 1970; 45: 800.

Pedido de Separatas:

Achiléa Bittencourt
Hospital Professor Edgard Santos
Serviço de Anatomia Patológica
40 140 - Salvador - Bahia
Brasil