

CZU: 616.61-006.85-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.04>

TUMORILE RENALE LA COPII – TUMORA WILMS

^{1,2}**IONESCU Sebastian**, Prof. Dr. (M.D. PhD)²**MOCANU Mihai**, Medic primar (M.D.)²**BOGDAN Andrei**, Medic primar (M.D.)²**STĂNESCU Diana**, Medic primar (M.D.)²**BUNEA Beatrice**, Medic primar (M.D.)²**DOBRESCU Alexandra**, Medic rezident¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”²Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Marie Sklodowska Curie”

Rezumat.

Tumorile renale reprezintă între 4,4% și 6,3% din formațiunile tumorale maligne ale populației pediatrice¹, ceea ce face necesară o cunoaștere a tipurilor de formațiuni tumorale ce pot apărea la aceasta categorie de vârstă în scopul unui diagnostic și tratament adecvat.

Cuvinte cheie: tumoră renală, chist renal, clasificare Bosniak, Tumora Wilms.

Summary. Renal tumours in children - Wilms tumour.

Renal tumours represent between 4.4 and 6.3% of all malignant tumours of the children, which requires a thorough knowledge of the types of tumours that can appear at this age group with the purpose of diagnosing and adequately treating these pathologies.

Key words: renal tumour, renal cyst, Bosniak Classification, Wilms Tumour

Резюме. Опухоли почек у детей - опухоль Вильмса.

Опухоли почек составляют от 4,4 % до 6,3 % злокачественных опухолей в педиатрической популяции, что делает необходимым знание типов опухолей, которые могут возникать в этой возрастной группе, для правильной диагностики и лечения.

Ключевые слова: опухоль почки, киста почки, боснийская классификация, опухоль Вильмса.

Formațiunile tumorale renale pot fi împărțite în: formațiuni chistice – benigne sau maligne – și formațiuni solide, de asemenea benigne sau maligne.

Chistul renal este cea mai frecventă formă de manifestare a formațiunilor tumorale benigne la nivelul tractului urinar superior în rândul populației adulte², luând în considerare formele de rinichi polichisic – forma dominantă caracteristică adultului precum și forma recesivă care se poate manifesta încă din copilărie.

Clasificarea Bosniak – reprezintă o modalitate de evaluare a caracterelor de malignitate ale chisturilor renale prin examinare CT sau IRM, cu mențiunea că în acest caz examinarea prin rezonanță magnetică nu este superioară celei prin tomografie computerizată)³.

Tipul I este reprezentat de chistul renal simplu: care prezintă pereți foarte subțiri, nu are septuri, calcificări sau component solide. Nu captează contrastul intravenos la CT. Este un chist benign.

Tipul II este asemănător tipului 1, dar poate să prezinte septuri subțiri. Peretele chistic poate prezenta calcificări minime. De asemenea, peretele chistic și septurile pot capta substanța de contrast. (Fig. 2, Fig. 3)

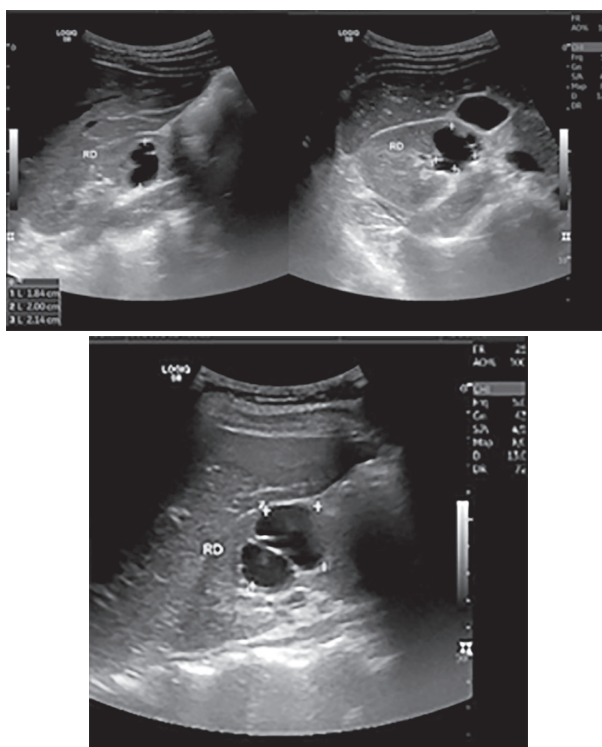


Figura 2, Figura 3 Chist renal drept – examen ultrasonografic – perete subțire și sept

Tipul IIF este un chist renal mai complex decât cel descris la tipul II, dar care, totuși, nu prezintă caracteristicile necesare pentru a fi considerat tip III. Litera „F” – provine de la folow-up, deoarece acest tip de chist necesită urmărire imagistică.

Chistul de tip IIF prezintă un număr mai mare de septuri, sau o îngroșare minimă a acestora sau a peretelui chistic, cu sau fără calcificări la acest nivel. Leziunea nu captează substanța de contrast.

Tipul III este chistul care prezintă multiple septuri îngroșate, are aspect nodular sau captează substanța de contrast la nivelul peretelui chistului.

Tipul IV este asemănător tipului IV, în plus, prezintă captare de substanță de contrast la nivelul structurilor adiacente.

Atitudinea terapeutică diferă în funcție de caracteristicile imagistice ale chistului^{4,5}

Tipurile I și II, care au un risc foarte scăzut de malignitate și nu necesită sancțiune terapeutică sau urmărire periodică. În ceea ce privește chistul renal tip IIF, acesta necesită urmărire imagistică, deoarece riscul de malignitate este mediu 5-10%⁶.

În cazuri rare este necesară sancțiunea terapeutică a chisturilor tip I și II, atunci când acestea au un volum important, determină manifestări dureroase sau hipertensiune de cauză renală. O altă cauză de tratare a chistului renal tip I sau II este reprezentată de hemoragia la nivelul acestuia sau traumatismele locale.

Tipurile III și IV au risc mare de malignitate (peste 50% - tip III și 100% - tip IV) și necesită tratament. Acesta constă în rezecție chirurgicală, crioterapie sau ablație prin radiofrecvență.

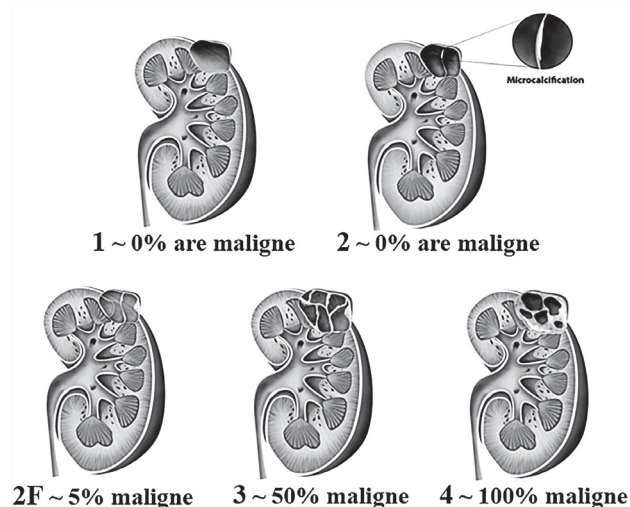


Figura 1. Clasificarea Bosniak a chisturilor renale⁷

Tumori renale solide

1. Tumori renale benigne sunt reprezentate de:

- Adenomul papilar al rinichiului, un precursor malign al carcinomului cu celule renale⁸;
- Adenomul metanefric;

- Angiomiolipomul renal – este o tumora benignă care deriva din celulele epitelioidale perivascular și este alcătuită din țesut adipos, vascular și muscular. Raportul între frecvența de apariție (4:1 - ♀:♂) sugerează o componentă hormonală a acestei tumori. Aceasta tumora prezintă risc de ruptură și hemoragie retroperitoneală, mai ales pe perioada sarcinii, uneori cu risc vital⁹;

- Nefromul chistic este o tumora benignă rară, caracterizată de o masă renală multichistică fără elemente solide¹⁰;

- Hemangiom renal

2. Tumori renale maligne (6,3 % tumori maligne – 0-15 ani)

- Tumora Wilms – Nefroblastom – Embriom renal – 91% din toate tumorile renale ale copilului;

- Carcinomul cu celule renale 5,9% din tumorile renale maligne ale copilului;

- Carcinomul cu celule clare;

- Tumora rabdoidă a rinichiului.

Tumora Wilms.

Tumora Wilms (TW) este a doua cea mai frecventă tumoră abdominală la copii – după neuroblastom – reprezentând 91% dintre toate tumorile renale din rândul populației pediatrice.

Incidența tumorii este de 1:10.000, cu o vârstă de diagnostic între 12-48 de luni (media de diagnostic fiind la 36 de săptămâni). Apariția tumorii pare să fie mai întârziată la fete (cu aproximativ 6 luni). Extremele de vârstă pentru această patologie malignă sunt citate ca fiind 6 luni, respectiv 10 ani¹.

Tumora Wilms poate să fie unilaterală sau bilaterală – în proporție de 4 până la 13%.

În 10% din cazuri, pacienții cu tumora Wilms prezintă și alte anomalii.

Cea mai frecventă asociere este cu Sindromul WAGR care este caracterizat de: tumora Wilms; aniridie; malformație genitourinară și retard mental, toate aceste malformații fiind determinate de o deleție la nivelul cromozomului 1p13¹¹. Acest sindrom se poate diagnostica la naștere prin prezenta aniridie;

Sindromul Beckwith-Wiedemann – reprezintă o disfuncție a reglării creșterii, ceea ce determină visceromegalie, macroglosie, omfalocel, hipoglicemie hiperinsulinică și un risc mai crescut de tumori (hepatoblastom, nefroblastom)

Sindromul Denys-Drash (DDS) este o patologie determinată de mutația genei WT1 (gena tumor suppressor) caracterizată prin pseudohermafroditism, sindrom nefrotic cu evoluție spre insuficiență renală și tumora Wilms¹².

Hemihipertrofia/hemihiperplazia – asociată cu un risc tumoral crescut, mai ales pentru nefroblastom și hepatoblastom.

Sindrom Perlman este o boală autozomal recesivă determinată de o mutație a genei DIS3L2 de la nivelul cromozomului 2q37 (determină anomalii ale creșterii și diviziunii celulare). Clinic se manifestă prin macrosomie, dismorfism facial, displazie renală și nefroblastom¹³.

Anomalii urologice: hipospadias, criptorhidiei, nefromegalie

La examenul clinic se evidențiază o masă abdominală asimptomatică, de cele mai multe ori decelată la un control de rutină. Tumorile de dimensiuni mai mici, care nu pot fi palpate sunt decelate la examenul ecografic – efectuat, de cele mai multe ori pentru a depista cauza durerilor abdominale. Alte anomalii decelate pot fii: hematuria macroscopică, coagulopatia, hipertensiune arterială determinată de activarea sistemului renina-angiotensina, simptome nespecifice (febra, anorexie, pierdere în greutate). Un semn important este apariția varicocelului – necaracteristic vârstei – determinat de prezența unui tromb de origine tumoral la nivelul venei renale). Extinderea tumorii până la nivelul atrului poate determina disfuncție cardiacă.

Tumora Wilms se poate prezenta și ca abdomen acut atunci când la nivelul țesutului tumoral o leziune sau hemoragie.

La examenul paraclinic se poate evidenția hematuria microscopică precum și 1 factor tumoral – imunologic: B7-H1 – o glicoproteină de pe suprafața celulelor T. Este un factor de prognostic negativ atât la pacienții cu forme histologice favorabile, cât și la cei cu forme anaplastice¹⁴. Este o glicoproteină care induce apoptoza celulelor T, ceea ce scade capacitatea de apărare anti-tumorală a organismului.

Diagnosticul imagistic se poate realiza prin ultrasonografie care este utilă atât în depistarea masei tumorale (Fig. 4, Fig. 5), cât și în evaluarea posibilei extensii tumorale la nivelul vaselor renale și al venei cave.

Examenul CT (Fig. 6, Fig. 6) este esențial în evaluarea bilaterală a rinichilor, precum și în decelarea posibilelor determinări secundare la nivel hepatic. Este de asemenea necesară efectuarea unei radiografii sau a unui CT pulmonar pentru decelarea posibilelor metastaze pulmonare.

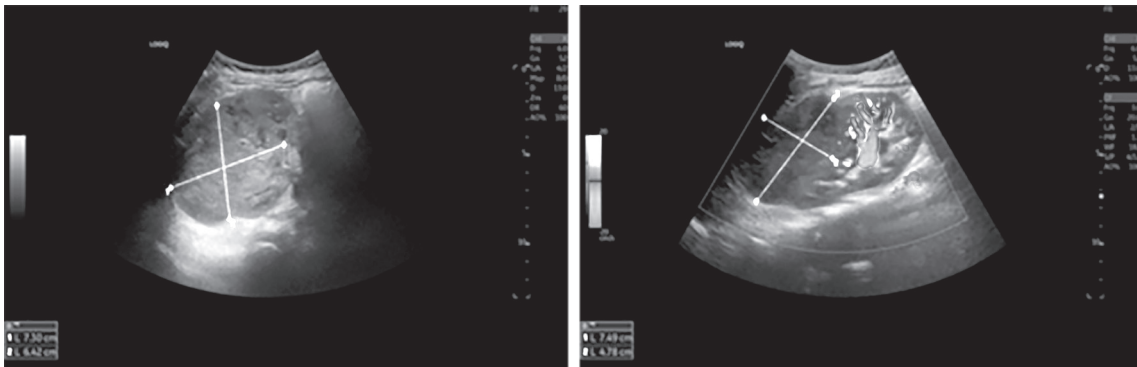


Figura 4., Figura 5.

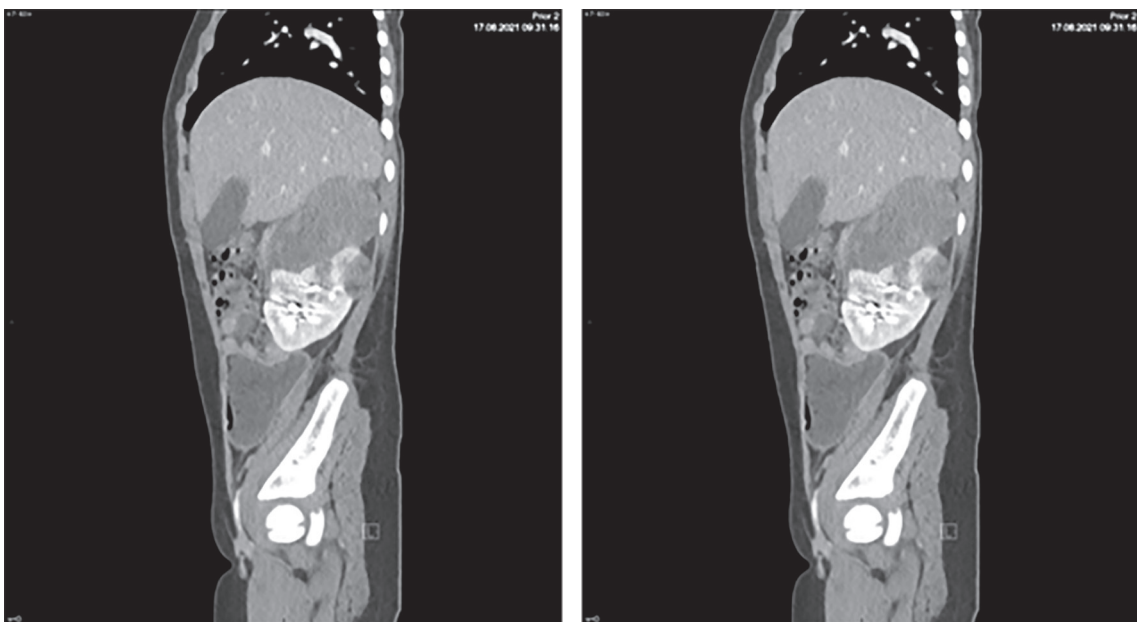


Figura 6.

Stadializarea tumorii Wilms se poate realiza în funcție de criteriile propuse de Children's Oncology Group (COG) și de Societate' Internationale d'Oncologie Pe'diatricque (SIOP) în 5 stadii (Tabelul 1).

Tabelul 1

Stadializarea COG

Stadiu I	Tumora este limitată la rinichi și a fost complet rezecată. Tumora nu a fost ruptă prin manipulare intraoperatorie sau biopsiată Nu există infiltrare tumorală la nivelul capsulei renale sau al vaselor sinusului renal
Stadiu II	Tumora se extinde și în afara capsulei renale, dar este complet rezecată, cu margini de rezecție fără infiltrare tumora
Stadiu III	Resturi tumorale macro sau microscopice postoperator, inclusiv tumora inoperabilă, margini de rezecție infiltrate, spargerea capsulei în timpul intervenției chirurgicale. Metastaze tumorale la nivelul ganglionilor limfatici regionali. Citologie peritoneală pozitivă. Trombus tumoral secționat. Tumora a fost ruptă sau biopsiată înainte de excizie.
Stadiu IV	Metastaze hematogene sau metastaze ale ganglionilor limfatici extraabdominali
Stadiu V	Tumora bilaterală la momentul diagnosticului, fiecare tumora putând fi considerată ca fiind în alt stadiu

Stadializare SIOP

Stadiu I	Tumora este limitată la rinichi sau înconjurată de o pseudocapsulă fibroasă, dacă se extinde în afara conturului rinichiului. Capsula sau pseudocapsula pot fi infiltrate, dar nu până la suprafața acesteia Tumora a fost complet rezecată Tumora poate să protruzeze la nivelul pelvisului renal sau chiar și în ureter fără să afecteze pereții acestuia. Vasele sinusului renal nu sunt afectate, dar pot fi afectate vasele interrenale.
Stadiu II	Tumora se extinde în afara capsulei renale sau a pseudocapsulii fibroase, până la nivelul țesutului adipos perirenal, dar este rezecată în totalitate. Tumora poate infiltra sinusul renal, și/sau vasele sanguine și limfatice extraperenchimale, dar poate fi complet rezecată Tumora poate infiltra organele adiacente sau vena cavă, dar este complet rezecată. Tumora a fost biopsiată preoperator

Stadiu III	Tumora este excizată incomplet, cu margini de rezecție pozitive pentru celulele tumorale (tumora restantă macro sau microscopic). Implicarea ganglionilor limfatici – indiferent de localizarea acestora. Ruptura tumorii pre sau intraoperator Infiltrarea suprafeței peritoneale Trombi tumorali prezenți la rezecție, incizia vaselor sanguine sau a ureterului cu afectare tumorală.
Stadiu IV	Metastaze hematogene (plămân, ficat, os, encefal, etc.) sau ganglioni limfatici extra-abdominoplevini
Stadiu V	Tumora bilaterală la diagnostic. Ambele părți vor fi stadializate și individual în funcție de criteriile de mai sus.

Rata de supraviețuire la 5 ani pentru tumor Wilms este de aproximativ 90%. Acest fapt este posibil prin înțelegerea din ce în ce mai amănunțită a patologiei și mai ales, datorită identificării unor markeri moleculari care sunt asociați cu rezistența la tratament și prognosticul nefavorabil, ceea ce a dus la adaptarea strategiilor de tratament în funcție de profilul genetic și imunohistochimic al fiecărui pacient¹⁵.

Factorii de prognostic pentru tumora Wilms sunt atât markeri imunologici menționați anterior (prezența glicoproteinei B7-H1 pe suprafața celulelor T), precum și markerii genetici cei mai importanți fiind:

- Mutația genei p53 (TP53): care este asociată cu recurența crescută și o rată de supraviețuire scăzută¹⁶. Este o genă de supresie tumorală, mutația acesteia apare mai ales în formele anaplastice și în stadiile mai avansate ale tumorii. Mutațiile acestei gene apar mai ales la nivelul celulelor anaplastice;

- Mutații la nivelul cromozomului 11p. La acest nivel se regăsește locusul pentru gena WT1 (11p13), o genă supresoare, deleția locusului 11p13 este asociată cu sindromul WAGR și alte malformații genitourinare. Tot la nivelul cromozomului 11, brațul scurt (11p15) se regăsește gena WT2, alterarea funcției acesteia se regăsește în sindromul Beckwith-Wiedemann¹⁵.

- Pierderea statusului heterozigot la nivelul cromozomilor 16q, 1p – prognostic nefavorabil pentru formele cu histologie favorabilă;

- Creșterea numărului de copii la nivelul cromozomului 1q este asociată cu forma bilaterală a tumorii Wilms¹⁵.

- Deleții și translocații ale cromozomului 7p;
- Poliploidia – un index ADN > 1,5 este asociat cu formele anaplastice care au un prognostic nefavorabil.

Markeri histologici – forma histologică.

La nivel microscopic, tumora Wilms este caracterizată prin existența unor țesuturi ce par să simuleze stadiile nefrogenezei. Astfel se distinge combinația

„clasică”, trifazică de celule blastemale, stromale și epiteliale, cu variația procentului acestor țesuturi. Aproximativ 5% din tumorile Wilms prezintă anaplazie: celule cu nuclei mari, hiper cromatici, pleiomorfici și mitoze anormale¹⁷.

Tratament.

În ceea ce privește tratamentul tumorii Wilms acesta depinde de forma de prezentare (uni sau bilaterală) și de stadiul la care este diagnostică această tumoră, precum și de forma sa histologică. Evaluarea eficienței tratamentului se raportează prin rata de supraviețuire fără evenimente (progresie tumorală, recidivă locală sau recidivă controlaterală) și prin rata de supraviețuire globală.

Tratamentul chirurgical este esențial în tratarea corectă a tumorii Wilms, excizia corectă a tumorii și evaluarea corespunzătoare a extinderii acesteia asigură o stadializare și o viitoare atitudine terapeutică adecvată. Crucial în momentul operator este eliminarea completă a masei tumorale (atunci când acest lucru este posibil) și evitarea diseminării celulelor maligne prin ruperea capsulei tumorale¹⁸.

Tratamentul tumorii Wilms se bazează pe protocoalele elaborate de cele 2 societăți care au ca ocupație principală oncologia pediatrică:

Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique (SIOP) și Children’s Oncology Group (COG). Acestea stratifică riscul în funcție de histologia tumorală (postchimioterapie – SIOP sau prechimioterapie – COG) și în funcție de stadiul clinic și chirurgical al tumorii (Tabelul 1). În ambele sisteme de clasificare prezența anaplaziei duce la încadrarea tumorii într-un grup de risc crescut¹⁹.

Protocolul SIOP prevede începerea chimioterapiei înainte de excizia chirurgicală a tumorii, având ca scop micșorarea masei tumorale și facilitan, acolo unde este posibilă utilizarea tehnicii de cruțare a nefronilor, mai ales în cazurile în care tumora este bilaterală. Chiar dacă protocolul COG nu presupune tratament chimioterapic neoadjuvant pentru toate tumorile acesta este necesar la acei pacienți care se prezintă cu tumori inoperabile, cei cu tumoră bilaterală sincronă sau la pacienții cu extindere tumorală la nivelul venei cave inferioare și a atriului²⁰.

Abordul chirurgical este cel deschis, de preferat cel transperitoneal, cu nefrectomie radicală – mai ales în cazul tumorii Wilms bilaterale. Acest abord permite o explorare minuțioasă a cavității peritoneale: a rinichiului controlateral și a ganglionilor limfatici. Explorarea intraoperatorie a ficatului și a rinichiului controlateral nu mai este necesară dacă examinarea imagistică CT sau IRM preoperatorie nu decelează leziunii la acest nivel. Rezecția, sau cel puțin biopsia

ganglionilor limfatici rămâne, totuși extrem de importantă în stadializarea tumorii¹⁹.

Nefrectomia parțială sau rezecția tumorală sunt tehnici care au ca scop preservarea țesutului renal. Aceste tehnici au un risc mai mare de recidivă locală și de aceea nu sunt recomandate pentru pacienții cu tumora Wilms unilaterală²¹ dosage, and number of chemotherapeutic agents and the dosage of radiotherapy are common goals in both trials. Recent findings: Contralateral exploration of unilateral tumors will no longer be recommended in future National Wilms Tumor Studies. Percutaneous biopsy for tissue diagnosis is quite accurate, but there are concerns concerning complications with its use. Partial nephrectomy is successful for low risk unilateral Wilms’ tumor, but its indications remain controversial. The surgical complication rate was similar between the National Wilms Tumor Study and the International Society of Pediatric Oncology, but intraoperative tumor spill was higher in the North American trials. Doxorubicin decreased the risk of recurrence in stage III tumors by 50%, and its current dose is not associated with late congestive heart failure. For selected patients, shorter courses of vincristine/ dactinomycin or vincristine alone show equivalent results compared to current regimens. A longer course of chemotherapy (including doxorubicin, însă sunt esențiale atunci când tumora este bilaterală sau în cazul în care aceasta apare în contextul unui sindrom care se caracterizează prin insuficiență renală cu debut precoce, ca în cazul sindromului Denys-Drash²².

Concluzii.

Evoluția metodelor de tratament (mai ales chimio și radioterapia) în ceea ce privește tumorile maligne în populația pediatrică a contribuit la o creștere majoră a ratei de supraviețuire a pacienților cu tumora Wilms, dar tratamentul chirurgical rămâne central în tratarea acestei patologii: cu o rată de supraviețuire la 5 ani de 95% în cazul pacienților cu formă unilaterală și 75% la pacienții cu formă bilaterală. O diagnosticare și evaluare corectă a pacientului asigură o stadializare corectă a tumorii și astfel este posibilă alegerea tratamentului optim pentru fiecare pacient în parte. Stabilirea grupei de risc în funcție de forma histologică și markeri inumologici și genetici ai celulelor maligne permite adaptarea tratamentului chimioterapic și radioterapic corespunzător fiecărui caz în parte, astfel încât beneficiile aduse pacientului să fie maxime cu minimul de efecte adverse posibil: acest fapt se poate realiza numai prin cunoaștere și înțelegerea cât mai amănunțită a patogenezei acestei boli. Având în vedere componenta genetică a patogenezei tumorii Wilms, o direcție de cercetare ar putea fi terapia genică (pentru mutațiile genelor WT1 și WT2).

Bibliografie.

1. Coran AG, Adzick SS, Krummel T, Caldamone A. *Pediatric Surgery.*; 2012. doi:10.1016/C2009-0-41746-X
2. Wein AJ, Kavoussi LR, Partin AW, Peters CA. Campbell-Walsh Urology 11th Edition. *Elsevier.* 2015.
3. Gaillard F, Weerakkody Y. Bosniak classification system of renal cystic masses. *Radiopaedia.org.* doi:https://doi.org/10.53347/rID-1006
4. Schieda N, Davenport MS, Krishna S, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: A pictorial guide to clinical use. *Radiographics.* 2021. doi:10.1148/rg.2021200160
5. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: An update proposal and needs assessment. *Radiology.* 2019. doi:10.1148/radiol.2019182646
6. Lucocq J, Pillai S, Oparka R, Nabi G. Complex renal cysts (Bosniak \geq IIF): interobserver agreement, progression and malignancy rates. *Eur Radiol.* 2021. doi:10.1007/s00330-020-07186-w
7. Bosniak classification system of renal cystic masses | Radiology Reference Article | Radiopaedia.org. <https://radiopaedia.org/articles/bosniak-classification-system-of-renal-cystic-masses>. Accessed April 12, 2022.
8. Wang KL, Weinrach DM, Luan C, et al. Renal papillary adenoma—a putative precursor of papillary renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2007. doi:10.1016/j.humpath.2006.07.016
9. Sethi D, Khetarpal S, Ahluvalia C, Arora H. Renal angiomyolipoma: A radiopathological diagnosis. *Clin Cancer Investig J.* 2012. doi:10.4103/2278-0513.99582
10. Baio R, Spiezia N, Schettini M. Cystic nephroma treated with nephron-sparing technique: A case report. *Mol Clin Oncol.* 2021. doi:10.3892/mco.2021.2271
11. Fischbach B V., Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: A clinical review of 54 cases. *Pediatrics.* 2005. doi:10.1542/peds.2004-0467
12. Gariépy-Assal L, Gilbert RD, Áziaugra A, Foster BJ. Management of Denys-Drash syndrome: A case series based on an international survey. *Clin Nephrol – Case Stud.* 2018. doi:10.5414/cncs109515
13. Morris MR, Astuti D, Maher ER. Perlman Syndrome: Overgrowth, Wilms Tumor Predisposition and DIS3L2. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet.* 2013. doi:10.1002/ajmg.c.31358
14. Routh JC, Ashley RA, Sebo TJ, et al. B7-H1 Expression in Wilms Tumor: Correlation With Tumor Biology and Disease Recurrence. *J Urol.* 2008. doi:10.1016/j.juro.2008.01.056
15. Phelps HM, Kaviany S, Borinstein SC, Lovvorn HN. Biological drivers of wilms tumor prognosis and treatment. *Children.* 2018. doi:10.3390/children5110145
16. Lizhi L, Rongdong H, Shaohua H, et al. Association Between TP53 Mutation and Prognosis in Wilms Tumor: A Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021. doi:10.1080/15513815.2020.1725937
17. Schoen FJ, Mitchell RN. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease. *Elsevier Inc.* 2015.
18. Davidoff AM. Wilms Tumor. *Adv Pediatr.* 2012. doi:10.1016/j.yapd.2012.04.001
19. Szychoł E, Apps J, Pritchard-Jones K. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr.* 2014;3(1):12. doi:10.3978/J.ISSN.2224-4336.2014.01.09
20. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: Past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006. doi:10.1586/14737140.6.2.249
21. Wu HY, Snyder HM, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol.* 2005. doi:10.1097/01.mou.0000172403.69890.eb
22. Ritchey ML, Green DM, Thomas PRM, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol.* 1996. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199602)26:2<75::AID-MPO1>3.0.CO;2-R.