

TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO Y RESULTADOS DE PROTOCOLOS INTERNACIONALES (SIOP – NWTSG)

Max J Coppes, MD, PhD, MBA

**Professor of Oncology and Pediatrics
University of Calgary**

**Director Children's Cancer Program
Alberta Children's Hospital**





+/-



NWTSG



+/-



SIOP

LA VISTA GENERAL DE LA PRESENTACIÓN

1. Resultados mas importantes de los estudios Norteamericanos (NWTS 1-4)
2. Resultados mas importantes de los estudios de SIOP
3. Tratamiento preferido
4. Literatura recomendada

HISTOLOGÍA

- Tumor de Wilms (nefroblastoma) 92%
 - Histología favorable 89%
 - Anaplasia (~5% of cases) 3%
- Sarcoma de células claras del riñón 3%
- Tumor rabdoide del riñón 2%
- Nefroma mesoblastico congénito 2%
- Carcinoma renal <1%

Estadio I y II - HF



+/-



Stage	Study	Patients	Chemo	XR	
				T	2-year RFS
I	NWTS-1	41	AMD	-	77%
I	NWTS-1	39	AMD	+	58%
I	NWTS-2	77	VCR/AMD	-	89%
II	NWTS-3	70	VCR/AMD	-	91.2%
		71	VCR/AMD	+	88.5%
		68	VCR/AMD/DOX	-	89.2%
		71	VCR/AMD/DOX	+	90.1%



+/-



1. No es necesaria la radioterapia postoperatoria rutinaria del costado en niños con tumores en estadio I o con tumores en estadio II de histología favorable (HF) cuando se administra quimioterapia combinada postnefrectomía consistente de vincristina y dactinomicina

Estadio III - HF



+/-



NWTS-3

Chemo	XRT	Patients	8 year	16 year
VCR/AMD	10 cGy	65	82.3%	82.3%
VCR/AMD/DOX	10 cGy	64	88.8%	86.2%
VCR/AMD	20 cGy	70	82.6%	82.6%
VCR/AMD/DOX	20 cGy	61	88.2%	88.2%



+/-



1. El pronóstico en pacientes con estadio III/HF es mejor cuando el tratamiento incluye:
 - dactinomicina, vincristina, doxorubicina y 1,000 cGy de radioterapia al costado



+/-



NWTS-3

Estadio IV - HF

Chemo	XRT	Patients	8 year OS	16 year OS
VCR/AMD/DOX	+	68	79.5%	79.5%
VCR/AMD/DOX/ CYCLO	+	70	85.7%	80.1%

p=0.65



+/-



1. El añadir ciclofosfamida a la combinación de vincristina, dactinomicina y doxorubicina, no mejora el pronóstico en los pacientes con tumores en estadio IV/HF.



+/-



NWTS-4

Estadio I - IV - HF

Stage	Regimen	Patients	2-year RFS	2-year OS
I/FH	Standard	319	92.5%	99.7%
	PI	330	94.9%	98.7%
I/anapla	Standard	13	93.8%	93.3%
	PI	8	87.5%	85.5%
II/FH	Standard	224	89.7%	97.6%
	PI	206	85.9%	97.0%
III/FH	Standard	180	95.3%	99.4%
	PI	184	91.1%	98.2%
IV/FH	Standard	76	81.3%	90.6%
	PI	79	80.6%	89.5%



+/-



1. Los tratamientos de una sola dosis ("pulso intensivo") con dactinomicina (estadios I-II/HF, estadio I anaplásica) y doxorubicina (estadio III/HF, estadios III-IV, o estadios I-IV sarcoma de los riñones de células claras) equivalen a los cursos de dosis divididas, y dan como resultado el mismo tipo de supervivencia no incidentada, una mayor intensidad en la dosis y se le relaciona con menores gastos y efectos tóxicos.



+/-



NWTS-4

Stage	Regimen	Time in weeks	2-year RFS	2-year OS
I/FH	Standard	25	92.5%	99.7%
	PI	18	94.9%	98.7%
I/anapla	Standard	25	93.8%	93.3%
	PI	18	87.5%	85.5%
II/FH	Standard	25	89.7%	97.6%
	PI	18	85.9%	97.0%



+/-



1. Dieciocho semanas de terapia es adecuado en pacientes con estadio I/HF mientras que otros pacientes pueden tratarse con 6 meses de terapia en vez de 15 meses.

RESULTADOS NORTEAMERICANOS

NWTS-3

Stage	Chemo	XRT	8 year	16 year
I	VCR/AMD	-	98.0%	97.6%
II	VCR/AMD	-	94.6%	94.6%
III	VCR/AMD/DOX	10 cGy	88.8%	86.2%
IV	VCR/AMD/DOX	10/12 cGy	79.5%	79.5%

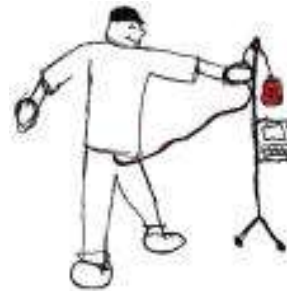
%



+/-



NWTSG



+/-



SIOP

1. El tratamiento preoperatorio con dactinomicina y vincristina equivale al tratamiento preoperatorio con radioterapia.



+/-



SIOP

Stage	Post-nephrectomy chemo	Weeks	Patients	2-year DFS	5-year OS
I	AMD/VCR	17	145	92%	95%
I	AMD/VCR	38	158	88%	92%
IIN1/III	AMD/VCR	40	43	49%	74%
IIN1/III	AMD/VCR/DOX	38	40	74%	77%

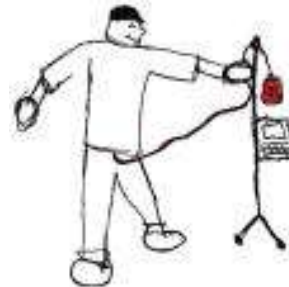


+/-



SIOP

1. Diecisiete semanas de terapia con vincristina y dactinomicina postoperatorio es adecuado en pacientes con estadio I/HF mientras que ellos con estadio II/HF i ganglios linfáticos positivos necesitan la adición de doxorubicina.



+/-



SIOP

Pre-nephrectomy chemo	Weeks	Patients	Stage I	Intra-operative tumor rupture	2-year EFS	5-year OS
AMD VCR	4	193	64%	1%	84%	92%
AMD VCR	8	189	62%	3%	82%	87%

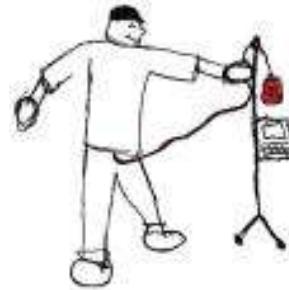


+/-



SIOP

1. Cuatro semanas de terapia con vincristina y dactinomicina preoperatorio es adecuado.



+/-



SIOP

1. La quimioterapia preoperatoria facilita la extracción del tumor y podría reducir la frecuencia con que se presentan las complicaciones quirúrgicas.



+/-



SIOP



+/-



NWTSG



+/-



SIOP

MODALIDADES DE TRATAMIENTO ACTUALES

- Cirugía
 - tasa de mortalidad <1%
- Quimioterapia
 - vincristina, dactinomicina y doxorubicina
 - ifosfamida, etopósido y carboplatino
- Radioterapia
 - 1,000 cGy al costado
 - 1200 cGy de todo el pulmón

LA PREGUNTA



+/-



+/-



LA RESPUESTA

	SIOP-9 Nov 1987-Nov 1991	NWTS-5 Aug 1995-June 2002
2 años		
Estadio I-III	89%	86%
Estadio IV	70%	72%
4 años		
Estadio I-III	87%	86%
Estadio IV	65%	69%



RECOMENDACIÓN PERSONAL

- Debido a la relativa poca frecuencia de este tumor, todos los pacientes con el tumor de Wilms deberían considerarse para que ingresen en una prueba clínica
 - » SIOP
 - » NWTSG
 - » UKCCSG
 - » BWTSG

CÓMO TRATAR

- Cirugía
- Quimioterapia
 - Vincristina, dactinomicina
 - En ciertos casos doxorubicina
- Radioterapia
 - En ciertos casos
 - 1,000 cGy al costado
 - 1200 cGy de todo el pulmón

CIRUGÍA INMEDIATA O NO?



- Quimioterapia preoperatoria
 - Diagnóstico equivocado (5-12%)
 - Respuesta “in vivo”
 - Cirugía mas fácil, menos derramamiento de tumor
 - Mas niños con estadios I y II
- Cirugía inmediata
 - Técnicamente mas difícil
 - Mas derramamiento de tumor
 - Difunda
 - Local
 - Histología cierta
 - Estadio cierto

OPINIÓN PERSONAL

- En la presencia de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer (cirujano pediatra o urólogo pediatra, oncólogo de radiación pediátrica y oncólogo pediatra) con experiencia en tratar el tumor de Wilms.



CIRUGÍA INMEDIATA

OPINIÓN PERSONAL

- En la ausencia de un equipo multidisciplinario de especialistas en cáncer;
- Los pacientes con tumores masivos unilaterales no resecables;
- Tumores bilaterales;
- Tumores trombóticos de vena cava por encima de las venas hepáticas



QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA

LITERATURA RECIENTE RECOMENDADA

- Medical and Pediatric Oncology 41:545-549, 2003.
- Journal of Clinical Oncology 22:1366-1372, 2004.
- Lancet Oncology 5:37-46, 2004.