

11237



CENTRO MEDICO NACIONAL
20 DE NOVIEMBRE

ISSSTE

TUMOR DE WILMS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
P E D I A T R I A
P R E S E N T A :
MARTHA PATRICIA VARGAS CELIS

MEXICO, D. F.

ABRIL 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



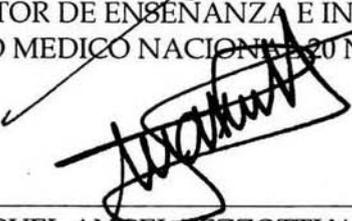
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

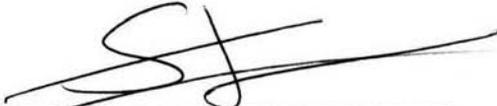
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

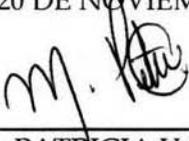
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.


DR MAURICIO DI SILVIO LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 NOVIEMBRE


DR MIGUEL ANGEL PEZZOTTI Y RENTERÍA
PROFESOR TITULAR DEL SERVICIO DE PEDIATRÍA
C.M.N. 20 NOVIEMBRE


DRA SANDRA F. PÁEZ AGUIRRE
ASESOR DE TESIS
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE
ONCOLOGIA PEDIATRICA
CMN 20 NOVIEMBRE


DR EDUARDO CARSI BOCANEGRA
JEFE DE ENSEÑANZA DE SERVICIO DE PEDIATRÍA
CMN 20 DE NOVIEMBRE


DRA MARTHA PATRICIA VARGAS CELIS
TESISTA



INDICE

CAPITULO	PAGINA
1. Introducción.....	1
1.1.Aspectos históricos.....	2
2. Epidemiología.....	3
3. Etiología.....	4
4. Genética.....	5
5. Histopatología.....	7
6. Cuadro Clínico:	
6.1.Masa abdominal.....	9
6.2.Hipertensión.....	9
6.3.Hematuria.....	9
6.4.Metástasis.....	10
6.5.Sistema de Estadiaje Clinicopatológico.....	11
7. Diagnóstico:	
7.1.Laboratorio Clínico.....	13
7.2.Radiología simple.....	13
7.3.Urografía excretora.....	14
7.4.Gammagrama óseo.....	14
7.5.Ultrasonido abdominal.....	15
7.6.Tomografía Computada.....	15
7.7.Resonancia Magnética.....	16
7.8.Otros métodos de diagnóstico.....	16
7.9.Evaluación de individuos con alto riesgo de tumor de Wilms.....	17

8. Diagnóstico diferencial:	
8.1. Riñón poliquistico congénito.....	18
8.2. Hidronefrosis unilateral congénita.....	18
8.3. Neuroblastoma.....	18
8.4. Sarcoma de células claras de riñón.....	19
8.5. Tumor rabdoide renal.....	19
8.6. Hamartoma renal.....	19
9. Tratamiento:	
9.1. Cirugía.....	20
9.1.1. Técnica quirúrgica.....	21
9.1.2. Tumor de Wilms bilateral.....	22
9.2. Quimioterapia.....	23
9.2-1. Quimioterapia preoperatoria.....	24
9.2.2. Modalidad de terapia combinada, manejo de acuerdo a estadio.....	25
9.2.3. Régimen actual de tratamiento de acuerdo a NWTS-5.....	26
9.3. Radioterapia.....	27
10. Efectos adversos a corto y complicaciones a corto y a largo plazo del tratamiento:	
10.1. Función cardiaca.....	29
10.2. Función pulmonar.....	29
10.3. Función renal.....	29
10.4. Función hepática.....	30
10.3. Función gonadal.....	30
10.4. Función musculoesquelética.....	31
10.5. Neoplasias malignas secundarias.....	31

11. Protocolos de seguimiento:	
11.1. Exploración física.....	32
11.2. Estudios de laboratorio.....	32
11.3. Imagenología.....	33
12. Patrones de recurrencia:	
12.1. Tiempo de recurrencia.....	35
12.2. Sitios de recurrencia.....	35
12.3. Tumor de Wilms bilateral metacrono.....	36
13. Manejo de recurrencia de tumor de Wilms:	
13.1. Cirugía.....	37
13.2. Manejo de recurrencia de acuerdo a estadio a su diagnóstico y lugar de recurrencia.....	37
14. Pronóstico.....	39
14. Bibliografía.....	40

TUMOR DE WILMS

CAPÍTULO 1. INTRODUCCION

La neoplasia maligna mas frecuente en menores de 15 años en EUA es la Leucemia Linfoblástica Aguda(23.6%), astrocitoma(6.6%), neuroblastoma (6.6%),y Tumor de Wilms (6.4%). En México, la neoplasia maligna mas frecuente también es la Leucemia Aguda, seguido por los tumores de Sistema Nervioso Central, los Linfomas, y el Tumor de Wilms(1, 2)

ASPECTOS HISTORICOS

Max Wilms publicó su monografía clásica de tumores renales que eran presumiblemente tumor de Wilms en 1899, ya en 1814 Rance y Gardner en 1828 habian reportado tumores renales en la literatura médica.

La primera descripción clínica de cáncer renal en niños fué de Van der Byl en Lancet en 1856. En 1879 William Osler de la Universidad de Mc Gill en Montreal proporcionó la primera descripción notable hecha por un norteamericano, agrupando 4 casos de la literatura. y sumando otros 2 pacientes de él. En 1800 la nefrectomía era considerada el tratamiento de elección, sin embargo la morbimortalidad era del 16.2%. Ladd y White describieron una disminución de la tasa de mortalidad en tumor de Wilms del 23% al 3% al mejorar la técnica quirúrgica y la anestesia. La sobrevida fue de 40% de los niños tratados entre 1932 y 1941. Posteriormente Gross y Neuhaser iniciaron la administración de radioterapia postoperatoria, aumentando la tasa de curación al 50%. No fué sino hasta 1950 que se describió el primer agente citostático específico para tumor de Wilms, cuando Farber reportó que la actinomicina D producía regresión del tumor. En 1963 Sutow y colaboradores demostraron que la vincristina producía regresión significativa de la enfermedad en 8 de 13 niños con Tumor de Wilms diseminado, también describieron que la utilización de vincristina y actinomicina D provocó un incremento en la supervivencia de niños con este tumor.

Para finales de los 60s los pacientes con tumor de Wilms fueron usualmente tratados con cirugía, radioterapia y al menos 2 agentes quimioterapéuticos, obteniéndose así tasas de supervivencia global del 80% o más durante periodos superiores a los 15 años. Dadas las elevadas tasas de supervivencia de éste tumor, la investigación clínica está dirigida a identificar grupos de mayor incidencia y factores de mal pronóstico y a disminuir la toxicidad del tratamiento antitumoral, procurando la mejor calidad de vida posible a los supervivientes , actualmente la mayor parte de los pacientes con tumor de Wilms pueden ser curados(3)

CAPITULO 2. EPIDEMIOLOGIA

El tumor de Wilms es la enfermedad maligna renal más frecuente en niños ocurriendo con una frecuencia de aproximada de 1 en 10 000 niños entre 1 y 6 años(8); y en menores de 15 años tiene una incidencia de 8.1 por cada 1 millón de casos. Representa el 6-7% de todos los tumores malignos en niños en los Estados Unidos de Norteamérica. 80% de los pacientes con tumor de Wilms son menores de 5 años de edad. Aproximadamente 94 % de los pacientes estudiados en el Estudio Nacional del Tumor de Wilms (NTWS) fue unilateral y 6% de los paciente tuvieron enfermedad bilateral al momento del diagnóstico, 1% desarrolló nueva enfermedad del riñón contralateral después del tratamiento de tumor de Wilms unilateral. Se estima que el porcentaje de casos de origen familiar va de 1 a 2.5%, y un 2% se relaciona con algún síndrome que predispone a tumor de Wilms(8). La enfermedad bilateral está presente en 16% de los casos familiares contrario a un 6% a 7% de casos esporádicos de TW(6)

El tumor de Wilms comprende el 80% de los tumores renales en los niños. No existe predominio por sexo, sin embargo hay una incidencia mayor en africanos y afroamericanos, comparado con los asiáticos y niños blancos. La media de edad al diagnóstico en niños con enfermedad unilateral es 36.5 meses para hombres comparada con 42.5 meses para mujeres. En aquellos niños con enfermedad bilateral la media de edad a su presentación es menor (29.5 meses y 32.6 meses para hombres y mujeres respectivamente)(34).

Los casos de tumor de Wilms extrarrenal son raros(solo se han documentado 32 casos de tumor de Wilms extrarrenal puro en la literatura), siendo las localizaciones más frecuentes el retroperitoneo y el canal inguinal, con muy pocos casos de afección de tracto genital femenino, dentro de los cuales solo se han reportado 2 casos de tumor Wilms de cervix uterino(10)

CAPÍTULO 3. ETIOLOGÍA

Se desconoce aún el rol que juega la exposición a factores ambientales por parte de los padres. Cantor y col. reportaron un riesgo relativo de 2.4 en niños con padres con empleo relacionado a hidrocarburos y un riesgo relativo de 3.7 en los niños de padres expuestos a plomo. Estudios subsecuentes no apoyaron estos hallazgos, pero encontraron otras asociaciones en las cuales los padres eran empleados expuestos al hierro y metales industriales. Otros estudios también han reportado la reelevancia de eventos durante el embarazo para el desarrollo de tumor de Wilms, tales como consumo de café o té, tabaquismo, uso de preparaciones hormonales, incluyendo anticonceptivos, hipertensión durante el embarazo y peso elevado para edad gestacional en el neonato(3)

SINDROMES ASOCIADOS CON EL TUMOR DE WILMS

El tumor de Wilms habitualmente aparece en niños pequeños sin historia familiar, y sin características físicas específicas, y son considerados como "esporádicos", en un pequeño porcentaje puede ser de origen familiar u ocurrir junto con algún síndrome o alteración genética específica (8). Las anomalías genitourinarias son las más frecuentemente reportadas en pacientes con tumor de Wilms, con una incidencia de 4 a 8%, incluyendo las renales (riñón fusionado, displasia renal, aplasia renal, riñón poliquístico bilateral, glomerulonefritis crónica y síndrome nefrótico), hipospadias, criptorquidia, duplicación del sistema colector, fistula uretrorrectal, y extrofia vesical(1, 3) El tumor de Wilms también puede asociarse a alteraciones de sobrecrecimiento, incluyendo Síndrome de Beckwith Wiedemann(BWS)(gigantismo, macroglosia, onfalocoele, y anomalías genitourinarias), Hemihipertrofia Idiopática(HH)ambos presentan un riesgo de 5-10% de desarrollar tumores embrionarios incluyendo tumor de Wilms(19). Síndrome de Perlmann, Síndrome de Sotos, Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel, Síndrome WAGR (tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental) en un 7-10% de los casos, Síndrome de Klippel-Trenaunay-Weber, Bloom, Poland y Síndromes de nevos sebáceos lineales, trisomía 18, Síndrome de Pierre Robin(13), así como Síndrome Denys-Drash el cual se presenta con genitales ambiguos, falla renal progresiva y alta frecuencia de tumor de Wilms(8,14)

CAPÍTULO 4. GENETICA

Tras los primeros estudios que relacionaron la delección del brazo corto del cromosoma 11 con diversos cuadros de malformación, y con el desarrollo en algunos de los pacientes de un tumor de Wilms, se han realizado numerosas investigaciones genéticas para dilucidar el mecanismo por el cual se desarrolla el tumor. Las observaciones realizadas sugieren 2 pasos en el proceso de mutación: el primero puede ocurrir en una célula germinal, un evento precigótico, en tal caso la mutación está presente en todas las células del embrión, y solo un evento somático único es necesario para el desarrollo del tumor. Esto significa que las mutaciones germinales producen tumores hereditarios, los cuales se desarrollan en una media de edad temprana y frecuentemente son múltiples. Otra forma de mutación es la que puede ocurrir en células somáticas, un evento postcigótico; en este caso la mutación está presente en la línea celular única y un segundo evento somático puede ocurrir en aquella línea celular para desarrollarse el tumor, el cual entonces será no hereditario, ocurrirá en niños de mayor edad e invariablemente será único. En un estudio de 58 casos de tumor de Wilms familiar comparados con 103 casos de tumor de Wilms bilateral, estos fueron indistinguibles unos de otros; en ambos grupos el tumor fue diagnosticado mucho más tempranamente que en casos unilaterales o no seleccionados.

Aproximadamente 38% de los casos de tumor de Wilms son hereditarios, 37% de los casos con carga genética no desarrollan tumor de Wilms, mientras que 16% desarrollan tumor bilateral. Los patrones familiares más frecuentemente observados involucran múltiples hermanos afectados, gemelos o primos de primera línea, en ausencia de una generación de padres afectados(3)

Varios genes han sido implicados en el desarrollo del tumor de Wilms:
WT1: el gen WT1, en la banda cromosómica 11p13 está constitucionalmente alterada en pacientes con Síndrome WAGR el cual tiene un 30% de riesgo de desarrollar tumor, en el síndrome de Denys Drash tiene un 95% de probabilidad de desarrollar tumor de Wilms, y anomalías genitourinarias asociadas a tumor de Wilms. Sin embargo la mutación en este gen solo ha sido

detectada en el 5-18% de los tumor de Wilms esporádicos, sugiriendo que juega un rol solo en la minoría de los casos.

WT2: Basado en tumores específicos, con pérdida de la heterocigocidad, un segundo locus para tumor de Wilms (WT2) ha sido mapeado, el 11p15. El Síndrome de Beckwith Wiedeman, un sobrecrecimiento que tiene predisposición para ocurrencia de tumores embrionarios, incluyendo tumor de Wilms, también presenta la mutación del cromosoma 11p15.

Otros 2 genes:

FWT1(17q12-21) y FWT2 (19q13.4) han sido identificados en una serie de análisis genético de tumor de Wilms(8). Un análisis genético de familias ha revelado una predisposición familiar a tumor de Wilms para ambos locus(33)

A pesar de que todavía no se ha encontrado una mutación genética específica para el síndrome de Pierre Robin, se ha reportado una deleción intersticial del cromosoma 17q asociada a anomalías craneofaciales incluyendo paladar hendido; interesantemente otros síndromes que se han relacionado con tumor de Wilms incluyen cáncer de ovario y pulmón y neurofibromatosis tipo 1, también presentan alteraciones en el cromosoma 17q(13). Una pérdida de la unión o enlace ya sea a 11p13 o 11p15, en largas generaciones con transmisión familiar de susceptibilidad a tumor de Wilms implica un tercer locus genético(8). La anaplasia está asociada con mutaciones de p53, pero se encuentra solo en la tercera parte de muertes por tumor de Wilms. Un mal pronóstico fue asociado en forma significativa con pérdida de heterocigocidad en el brazo largo de cromosoma 16 con una tasa de recaída de 3.3 mayor y tasa de mortalidad 12 veces mayor que en los pacientes sin pérdida de heterocigocidad(34), sin embargo este locus ha sido excluido de los locus de tumor de Wilms familiar. La pérdida de la heterocigocidad ocurrió en aproximadamente 11% de tumor de Wilms(12).

CAPÍTULO 5. HISTOPATOLOGÍA

Los restos nefrogénicos son remanentes de tejido embrionario que son considerados lesiones precursoras de tumor de Wilms. El tumor de Wilms cuyo origen está en las células multipotenciales del blastema metanéfrico, lo que le confiere un carácter embrionario, con desarrollo a partir de 3 tipos celulares fundamentales: células del blastema, del estroma y de tipo epitelial y ocasionalmente pueden presentar un patrón heterogéneo como áreas focales de diferenciación neuronal (8). Cada una de ellas puede a su vez mostrar diferentes patrones de agregación o diferenciación.(33) En algunos tumores se ha identificado además componentes celulares de neuroglia, células ganglionares, músculo estriado, cartilago, hueso, tejido adiposo, células hematopoyéticas y estructuras epiteliales. Macroscópicamente son tumores que alcanzan grandes dimensiones antes del diagnóstico, con una estructura superficial o lobulada y una consistencia blanda y friable. Crecen a partir de una localización intrarrenal, conservando una pseudocápsula en la que puede observarse tejido renal comprimido y atrófico.(33) Se han descrito casos de tumor de Wilms con localización primaria extrarrenal (región inguinal, retroperitoneo, cordón espermático, ureter, mediastino, pared torácica, testículo, útero, endocervix y riñón supernumerario). El origen de tales tumores parece estar en la existencia de tejido metanéfrico ectópico. Microscópicamente es un tumor que muestra una marcada diversidad histológica, combinando un amplio espectro de tipos celulares en diferentes estadios de maduración.(33). Aproximadamente un 60% de los casos presentan una histología trifásica (combinación de elementos de tipo blastematoso, sarcomatoso, y epitelial), siendo el resto bifásicos y ocasionalmente monofásicos. La anaplasia fue inicialmente reconocida como una manifestación histológica desfavorable del tumor de Wilms por Beckwith y Palmer en 1978, y fue definida como la presencia de figuras mitóticas atípicas (multipolares), con núcleos grandes y marcado hiperromatismo; también dividida en focal (presente en por lo menos 10% de 400 campos examinados) y difusa(18), siendo la difusa la que confiere un peor pronóstico(12). La incidencia de los tumores de Wilms anaplásicos es de 5%(18), y en niños mayores de 5 años de edad de 10% o más, teniendo una supervivencia estos pacientes con estadio tumoral II-IV en el momento de

diagnóstico tratados según protocolos del NWTS del 41% contra el 83% de los pacientes con histología considerada favorable; sin embargo en estadio I la presencia de anaplasia no afecta el pronóstico (12). Desde 1996 se ha clasificado a la anaplasia como focal y difusa, al parecer siendo la anaplasia difusa la más frecuente(11). Otro marcador histológico relacionado a un mal pronóstico es la histología blastemal(33).

La presencia de estructura fibroadenomatosa según algunos estudios, se establece como un patrón de crecimiento en algunos nefroblastomas, más que un tipo histológico diferente(17). Ahora el tumor de células claras y el tumor rabdoide del riñón se han reconocido como entidades diferentes al tumor de Wilms(12), así como el tumor renal teratoide, pudiendo coexistir el tumor de Wilms y éste último en ambos pacientes, aunque son muy pocos los casos reportados, y solo uno en que coexistió el tumor renal teratoide y el tumor de Wilms bilateral con síndrome de Beckwith Wiedeman(22).

CAPÍTULO 6. CUADRO CLÍNICO

MASA ABDOMINAL: La presentación clínica inicial mas frecuente de tumor de Wilms es la presencia de una masa abdominal asintomática descubierta por cualquiera de los padres o familiares durante el baño o al vestir al niño, o por el médico durante la exploración física. Siendo usualmente esta masa de consistencia firme, de gran tamaño, que generalmente ocupa un lado del abdomen, confinada a retroperitoneo, ocupando la fosa renal. La palpación debe ser cuidadosa para evitar la ruptura del tumor(1). Una tercera parte de los pacientes se presentan con dolor abdominal, anorexia, vómito, malestar general, o una combinación de éstos síntomas.

La exploración física revela:

HIPERTENSIÓN: La hipertensión, ya sea diastólica, sistólica o ambas está presente en aproximadamente 25% de los tumor de Wilms al momento de su presentación(33). Se ha sugerido como causa una elevación de la producción de renina por el propio tumor, sin embargo se ha encontrado más frecuentemente que es el resultado de una isquemia renal causada ya sea por presión directa del tumor sobre la arteria renal, indirectamente por compresión renal dentro de la cápsula, o por formación de fistula arteriovenosa. En muchos de los casos la fisiopatología de la hipertensión en tumor de Wilms es desconocida(32)

HEMATURIA: Más del 30% de los pacientes presentan hematuria al momento del diagnóstico. La coagulopatía se presenta en menos de 10% de los casos(33). Aproximadamente 8% de los pacientes experimentarán hemorragia intratumoral y dependiendo de la severidad de la hemorragia se acompañará o no de crecimiento abdominal rápido, anemia, hipotensión, y fiebre(32)

El tumor de Wilms puede presentarse además como distensión abdominal, fiebre de origen desconocido, pérdida de peso, letargia, disuria, o polaquiuria.

Puede asociarse un varicocele secundario a obstrucción de la vena espermática con un trombo del tumor en la vena renal o vena cava inferior(32). La extensión intravascular a vena renal ocurre en 10-11.3% de los pacientes, predominantemente del lado derecho. La extensión a vena cava inferior ocurre en 4 a 10% de los casos y en aurícula derecha en 0.7% (25). La persistencia del varicocele cuando el niño se encuentra en supino es altamente sugestiva de obstrucción venosa.

Con menor frecuencia se han descrito como síntomas asociados en el momento del diagnóstico falla cardíaca congestiva, hipoglucemia, síndrome de Cushing, derrame pleural y abdomen agudo(32).

Es importante también hacer notar algunos signos de síndromes asociados con tumor de Wilms. propios del mismo síndrome, como son exoftalmos, macroglosia, gigantismo, aniridia, retraso mental, hemihipertrofia parcial o completa, o anomalías genitourinarias como hipospadias, criptorquidia(7), o anomalías uterinas(como útero bicorneo o útero doble), las cuales son más raras(14), defectos de la pared abdominal al nacimiento(onfalocele, hernia umbilical, diástasis de recto), microcefalia, anomalías craneofaciales, peso y talla alta, malrotación intestinal, nefromegalia lobular, y anomalías diafragmáticas al nacer(7).

Se ha reportado un caso con neutropenia autoinmune asociado a tumor de Wilms(15)

METÁSTASIS

Las vías de diseminación más frecuentes del tumor son por contiguidad, vía linfática y vía hematológica, siendo la forma de diseminación por contiguidad la más frecuente. Localmente el tumor tiende a invadir a través de la cápsula, el seno renal, vasos linfáticos, y sanguíneos. El sitio de metástasis hematológica más frecuente es el pulmón 85%, a hígado con o sin extensión a pulmón en un 15%(2). Se han reportado casos de metástasis a la vena cava inferior en un 4 a 10%(9), asintomática en más del 50% de los casos (32); y a aurícula derecha en un 0.7%, presentándose como trombosis sintomática(disnea, dolor torácico, taquipnea, tos, distres respiratorio) o asintomática, detectada generalmente al mismo tiempo que el tumor de Wilms(9 y 23)

SISTEMA DE ESTADIAJE CLINICOPATOLOGICO DE ACUERDO A EL ESTUDIO NACIONAL DE
TUMOR DE WILMS

ESTADIO I	Tumor limitado al riñón y completamente extirpado. La superficie de la cápsula renal está intacta. El tumor no se rompió antes o durante la cirugía. No están involucrados los vasos del seno renal. No hay tumor residual aparente mas allá de los márgenes de resección.
ESTADIO II	El tumor se extiende mas allá del riñón, pero es totalmente extirpado. Hay extensión regional del tumor(por ejemplo a través de la superficie externa de la cápsula renal dentro del tejido perirrenal). Los vasos de la superficie externa del riñón se encuentran dilatados y contienen trombos de tumor. El tumor pudo haberse analizado por biopsia y haberse producido una diseminación local en el flanco. No hay tumor residual aparente mas allá de los márgenes de resección ni nódulos linfáticos.
ESTADIO III	<p>Tumor residual no hematógeno confinado a abdomen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Se encuentran en biopsia afectación a ganglios linfáticos en el hilio renal, cadenas periaórticas u otras regiones abdominales. 2. Contaminación difusa peritoneal por rotura y diseminación mas allá del flanco, antes o durante la cirugía. Crecimiento tumoral a través de la superficie peritoneal. 3. Implantes en la superficie peritoneal 4. Extensión del tumor mas allá de los márgenes quirúrgicos. 5. El tumor no es completamente extirpado debido a la infiltración dentro de estructuras vitales.
ESTADIO IV	Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso y cerebro) o a nódulos linfáticos extra abdominales
ESTADIO V	Afectación renal bilateral al momento del diagnóstico. Debe realizarse el estadiaje de cada lado de acuerdo a los criterios previos en base a la extensión de la enfermedad antes de la biopsia

El estadiaje realizado según la distribución macroscópica y microscópica del tumor es el mismo para tumores con histología favorable o desfavorable(1,2,33 y 34)

CAPÍTULO 7. DIAGNÓSTICO

Después de una exploración física de rutina en un paciente que presenta un tumor abdominal, debe realizarse una investigación de la naturaleza de esta masa.

LABORATORIO CLÍNICO

La evaluación de laboratorio debe incluir una biometría hemática completa con cuenta diferencial de leucocitos, y pruebas de función hepática, pruebas de función renal, análisis urinario y niveles séricos de calcio, los cuales pueden estar elevados en pacientes con nefroma mesoblástico o tumor rabdoide de riñón. La determinación de química sanguínea también es de utilidad para descartar retención de azoados. Cuando se sospecha tumor renal, las investigaciones son principalmente exámenes de orina y exámenes radiológicos.

Los niveles de los productos de excreción de catecolaminas en la orina son normales en TW pero están elevados en el neuroblastoma(3)

RADIOLOGÍA SIMPLE

Tradicionalmente las placas radiológicas han sido el primer paso en la evaluación radiológica en sospecha de tumor de Wilms. El cuadrante abdominal involucrado típicamente muestra un abultamiento de masa con densidad que corresponde a tejidos blandos, con frecuencia con pérdida o alargamiento del límite renal y desplazamiento de intestino, en un 5 a 10% se pueden observar calcificaciones, las cuales no son propias de tumor de Wilms. Sin embargo posteriormente al protocolo inicial no es necesario realizar más placas simples de abdomen, ya que no proporcionan más datos de utilidad en el diagnóstico(32)

Las radiografías de tórax son importantes al inicio para determinar si hay alguna evidencia de tumor secundario pulmonar, ya que esto afecta el estadiaje y tratamiento. asegura el diagnóstico

de presencia de metástasis o lo descarta en el 98% de pacientes con tumor de Wilms(21). La mayoría de las metástasis pulmonares se presentan como múltiples lesiones bilaterales observadas en 2 proyecciones de tórax: lateral y posteroanterior. Desafortunadamente los tumores secundarios pulmonares, los cuales miden solo unos pocos milímetros o menos de diámetro, no son detectables en el examen de rayos x. Esto resulta una fuente de error potencial en el estadiaje, lo cual empeora la sobrevida. La serie ósea metastásica es un estudio recomendado en pacientes con estadios clínicos avanzados con sospecha de afección ósea(4)

UROGRAFÍA EXCRETORA

La urografía excretora, uno de los pilares de imagenología de tumor de Wilms, provee imágenes funcionales aunadas a información anatómica. Típicamente hay crecimiento renal y desplazamiento con distorsión del sistema pielocalicial y contorno renal, lo cual no es característica particular de tumor de Wilms. Exclusión renal o deterioro de la función renal en urografía excretora ocurre en 3 a 18% de TW, mas comúnmente posterior a obstrucción del sistema colector o invasión de la vena renal y menos frecuentemente por pérdida por reemplazo total del funcionamiento del parénquima renal(32).

GAMMAGRAMA ÓSEO

Es un estudio que puede realizarse en pacientes con sospecha de afección ósea, aunque es raro encontrarlo positivo, si las radiografías simples resultaron negativas; pero debe realizarse rutinariamente en pacientes con sarcoma renal de células claras o tumor renal rabdoide(3, 4 y 32)

ULTRASONIDO

Actualmente el ultrasonido se considera por muchos como el estudio de imagen de elección no invasivo inicial. La mayoría de los casos demuestra una masa sólida, heterogénea, que depende del riñón. Los tumores de Wilms miden generalmente más de 10 cms de diámetro al momento del diagnóstico. Su crecimiento es predominantemente por extensión, comprimiendo el parénquima renal adyacente y formando una pseudocápsula. La dilatación del sistema colector puede ser notada secundariamente a efecto de masa. Las imágenes radiológicas de tumor de Wilms puede revelar áreas focales de necrosis y hemorragia. La calcificación es observada solo en 5% a 10% de los casos, y raramente el tumor de Wilms puede ser quístico.

La ultrasonografía puede diferenciar fácilmente lesiones renales sólidas de quísticas y puede usualmente diferenciar masa intrarrenales de extrarrenales(3,4,32). Una ventaja del ultrasonido es su capacidad para estudiar el flujo y presencia de trombos tumorales en vasos sanguíneos, ya que el tumor de Wilms tiende a invadir estructuras vasculares. En la mayoría de los casos la extensión intravascular involucra la vena renal, sin embargo la extensión dentro de la vena cava inferior y raramente en la aurícula derecha puede ocurrir(9 y 23)

TOMOGRAFÍA COMPUTADA

En la tomografía computada simple la masa tumoral es menos densa que el resto del parénquima renal y no homogénea, atenuación con áreas hipodensas reflejando hemorragia, necrosis tumoral y grasa. En la tomografía computada contrastada el tumor de Wilms realza menos que el resto de parénquima renal normal, con realce en regiones de necrosis de tumor o hemorragia. Ocasionalmente puede observarse una demarcación definida que corresponde a una pseudocápsula de tejido fibroso patológico. La tomografía computada evalúa mejor que la urografía excretora grandes masas exofíticas intrarrenales, y es más seguro para demostrar pequeñas lesiones dentro del riñón, así como la presencia de riñón en herradura.

RESONANCIA MAGNÉTICA

La resonancia magnética tiene varias ventajas sobre la tomografía computada, especialmente su capacidad de imagen multiplanar (ayuda a identificar el origen renal y extensión vascular) y de contraste con tejidos blandos. La exploración con resonancia magnética requiere el uso de varias secuencias en múltiples planos de estudio de riñón, hígado y el resto del abdomen superior. En general el tumor se observa como áreas hipointensas heterogéneas en T1. Las regiones hemorrágicas son hiperintensas en T1 comparadas con T2. La necrosis es normalmente hipointensa en T1 e hiperintensa en T2.

La tomografía computada y la resonancia magnética presentan al clínico una visión más global de la extensión del tumor que la urografía excretora, lo cual puede facilitar su uso para medición sistemática del volumen del tumor, y seguimiento postquimioterapia; ambos con frecuencia requieren sedación(32) especialmente en niños menores de 5 años de edad.

Tanto la tomografía computada como la resonancia magnética son útiles para visualizar ganglios linfáticos, con frecuencia un crecimiento de estos ganglios linfáticos son producto de reactividad a quimioterapia, y no un reflejo de enfermedad metastásica (33)

La Tomografía Computada y la Resonancia Magnética pueden proporcionar al clínico una visión más detallada de la extensión del tumor. La Tomografía de tórax aunque es más sensible, tiene menos especificidad, pudiéndose utilizar ésta última para un seguimiento de la respuesta al tratamiento, cuantificación del volumen del tumor, para asegurar el estadio y tratamiento subsecuente, por ejemplo pacientes en estadio I en que el diagnóstico de metástasis pulmonares podría cambiar su estadio a IV y alterar radicalmente su manejo, o para localizar lesiones periféricas no encontradas en radiografías(21)

OTROS METODOS DE DIAGNÓSTICO

En caso de que el ultrasonido revele la presencia de trombos tumorales, la realización de ultrasonido doppler, tomografía computada y resonancia magnética proporcionan una visión más

detallada de la extensión del trombo, y se complementa con un ecocardiograma para descartar la presencia de trombos en la aurícula derecha(9 y 23)

EVALUACIÓN DE INDIVIDUOS CON ALTO RIESGO PARA TUMOR DE WILMS

SÍNDROME	EVALUACIÓN RADIOLOGICA	EXPLORACIÓN FÍSICA	EVALUACIÓN MOLECULAR
Hemihipertrofia/ Síndrome de Beckwith -Wiedemann	Ultrasonido cada 3 meses hasta los 7 años de edad. TC dependiendo de hallazgos ultrasonográficos.	Examen físico cada 6 meses, hasta que el niño complete su crecimiento	Disomía de uno de los padres estudiando 11p15
WARG	TC inicial al momento del diagnóstico. USG cada 3 meses hasta los 7 años de edad	Examen físico cada 6 meses, hasta que el niño complete su crecimiento.	Evaluación molecular de 11p13
SÍNDROME DE DENYS DRASH	TC inicial de los 6 a los 12 meses de edad. USG cada 3 meses hasta los 6 años de edad.	Examen físico cada 6 meses hasta los 8 años de edad.	Evaluación molecular de 11p13
ANIRIDIA	-	-	Evaluación molecular de la región de WAGR de 11p13.

WARG: tumor de Wilms, aniridia, retraso mental y anomalía genitourinarias.

CAPÍTULO 8. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las entidades clínicas benignas y malignas con las que hay que hacer diagnóstico diferencial son las siguientes:

RIÑÓN POLIQUÍSTICO CONGENITO

Se presenta en recién nacidos. Los pseudodivertículos en uréter distal son frecuentes. La angiografía reporta ausencia o marcada hipoplasia de la arteria renal, sin colaterales. El USG es de gran valor diagnóstico(1 y 2)

HIDRONEFROSIS UNILATERAL CONGENITA

Hay crecimiento renal bien definido, abultamiento en flanco es raro, pero hay borramiento del psoas. La calcificación nunca se presenta en la radiografía simple de abdomen. El urograma demuestra dilatación de pelvis y cálices renales, distal al sitio de obstrucción el uréter es de calibre normal. La angiografía no muestra alteraciones. El ultrasonido es importante para el diagnóstico diferencial(32)

NEUROBLASTOMA

En esta entidad las catecolaminas urinarias están elevadas. La radiografía simple de abdomen puede mostrar calcificación pero menos común que en el tumor de Wilms. Un moteado denso y extenso puede ocurrir por ganglios retroperitoneales. El neuroblastoma tiene una localización suprarrenal, por lo que desplaza el riñón hacia abajo y hacia fuera, sin causar distorsión intrínseca de los cálices ni la pelvis renal. Puede existir angulación de la unión ureteropélvica por desplazamiento inferior del riñón. A veces, un neuroblastoma suprarrenal distorsiona los cálices del polo superior e imita una masa intrarrenal. El neuroblastoma a diferencia del tumor de Wilms,

atraviesa con frecuencia la línea media y puede causar desplazamiento extrínseco del riñón contralateral o el ureter, sin embargo no es una regla. La angiografía muestra suplemento de sangre extrarrenal, hay vascularidad profusa. Si el tumor es intrarrenal, la imagen es idéntica que la del tumor de Wilms, pero la tomografía computada es capaz de diagnosticar correctamente el neuroblastoma, aportando una imágenes irregular, mal definida y calcificada(3, 4 , 32)

SARCOMA DE CÉLULAS CLARAS DEL RIÑÓN

La edad de presentación máxima del tumor de Wilms es de 3 a 5 años, no así la de el sarcoma de células claras del riñón, el cual es más común en niños menores de 3 años de edad, aunque se ha reportado casos en adolescentes y adultos jóvenes. El diagnóstico definitivo es histopatológico. La presencia de metástasis óseas puede sugerir la presencia de éste tumor(29). Como no existe diferencia en el cuadro clínico a su inicio con respecto a tumor de Wilms es importante descartar la presencia de sarcoma de células claras de riñón, debido a la gran agresividad y alta incidencia de muerte de éste último(30)

TUMOR RABDOIDE DEL RIÑÓN

La edad media de presentación es de 13 meses. Los niveles de calcio sérico pueden estar elevados en este tipo de tumor, aunque no es patognomónico de esta patología, ya que se han reportado caso de tumor de Wilms con hipercalcemia. El diagnóstico definitivo es también histopatológico. Las metástasis a cerebro son frecuentes(1)

HAMARTOMA RENAL

Por radiología es posible encontrar zonas radiolúcidas debido a tejido graso, calcificaciones observadas como lineales o como "palomitas de maíz", y defectos en el nefrograma. En la angiografía son característicos los vasos sanguíneos en imagen de rosario, al administrar medio de contraste inyectable pueden evidenciarse áreas de tumor o quistes(2 y 4).

CAPÍTULO 9. TRATAMIENTO

CIRUGÍA

La resección quirúrgica es la principal medida de control para un manejo adecuado del tumor de Wilms, después de una apropiada evaluación clínica e imagenológica, teniendo como objetivos el confirmar el diagnóstico, estadiaje quirúrgico de la enfermedad y eliminación de tejido maligno(1,2, y 33) Debe realizarse una técnica quirúrgica apropiada , para remover el tumor sin causar diseminación al desgarrar inadvertidamente la cápsula del tumor(2), ya que esta ruptura, aumenta la incidencia de recaídas locales(68)

El estadiaje quirúrgico exacto es importante para determinar las necesidades subsecuentes de quimioterapia y radioterapia, basado en la penetración de la cápsula renal por el tumor, la invasión regional de los nódulos linfáticos y tumor residual, estos factores pueden no ser determinados con suficiente sensibilidad radiológica, para planear el tratamiento. Una revisión de los niños tratados en el NWTS-4 demostró una mayor incidencia de recaída local en aquellos casos en que no se obtuvo biopsia de nódulo linfático(61); presumiblemente en estos niños la enfermedad fue subestimada y por lo tanto subtratada.

La tasa de error de diagnóstico por imagen preoperatorio es de 5 a 10%, y el diagnóstico histológico basado en material obtenido por biopsia por punción es similarmente inseguro, por lo que solo en los casos de tumor realmente inoperable, es útil la quimioterapia para el decremento de la masa tumoral primaria y hacerla así resecable(33).

Técnica Quirúrgica:

Debe realizarse una incisión generosa para lograr una máxima exposición. En la mayoría de los casos una incisión transversa transperitoneal con separación del músculo recto ipsilateral es lo más adecuado; la incisión toracoabdominal se reserva para casos con tumores de polo renal superior extenso y cuando se planea la extirpación de metástasis pulmonares. Ya en cavidad peritoneal se revisa si existe extensión a hígado, región periaórtica y palpación de vena cava, para determinar la extensión del tumor primario(2). Es muy importante la exploración del riñón contralateral antes de proceder a la disección del tumor(33) Es preferible siempre que sea posible, ligar la arteria y la vena renal por separado antes de la manipulación del tumor(2) Una extirpación quirúrgica extensa, la cual consta de resección de otros tejidos u órganos incrementa la morbimortalidad sin brindarle una mayor sobrevida al paciente por lo que preferible cuando el caso lo permite hacer una nefrectomía simple. En aquellos casos de enfermedad extensa la cirugía debe limitarse a toma de biopsia, con posterior administración de quimioterapia y nueva resección quirúrgica una vez que el tumor haya disminuido de tamaño(64). Los tumores no resecables deben ser delimitados con clips de titanio para radioterapia postoperatoria posible((2).

El ultrasonido preoperatorio normalmente identifica la presencia y tipos de trombos en la vena cava; los trombos tumorales flotantes se extraen por cavotomía, los trombos adheridos a la pared de la vena cava inferior pueden ser tratados con el uso de catéter de fogarty, la infiltración de la pared de la vena cava inferior por el trombo tumoral con frecuencia requieren resección quirúrgica(2 y 9).

En pacientes con extensión intracardiaca del tumor una esternotomía e incisión abdominal media, proporciona una excelente exposición de la aurícula derecha y de la región intracardiaca de la vena cava inferior, requiriendo circulación extracorpórea(2 Y 9), en casos extremos se puede

lograr una reducción del tumor intracardiaco o intravascular extenso al administrar quimioterapia preoperatoria (25).

La presencia o ausencia de metástasis en ganglios linfáticos regionales es de vital importancia para determinar el estadiaje, y la sobrevida libre de recaída, por lo que es importante considerar durante la cirugía obtener suficiente tejido para la estadificación sobre todo en los casos con nódulos linfáticos sospechosos. No hay evidencia sin embargo que la remoción de los ganglios linfáticos alteren el pronóstico. (72).

Las cirugías subsecuentes con revisión transperitoneal puede identificar nódulos linfáticos positivos, cambiando así el estadiaje de la enfermedad y por lo tanto el tratamiento de la misma. Las indicaciones para procedimientos secundarios incluyen recurrencia abdominal, tumor no resecable inicialmente, y tumor de Wilms bilateral(2).

Tumor de Wilms bilateral:

En este caso el objetivo principal del manejo es la extirpación de el tejido tumoral, con preservación de tejido renal que mantenga una función renal adecuada; está indicada la quimioterapia preoperatoria(28). Una estrategia terapéutica es la obtención de tejido para estudio histopatológico por medio de la punción percutánea previo a la administración de quimioterapia (32)seguida de cirugía renal, respetando el área de neuronas sanas, ofreciendo así una conservación de función renal natural. La anaplasia es el factor de pronóstico desfavorable mas importante por lo que en el paciente con tumor de Wilms bilateral con anaplasia está contraindicada la cirugía mencionada, en este caso debe considerarse la braquiterapia, para tratar tumores con enfermedad local, incluyendo los quimiorresistentes(28)

La sobrevida en pacientes con tumor de Wilms bilateral con histología desfavorable tratados tanto con resección quirúrgica parcial inicial como conservadoramente(toma de biopsia , seguida de quimioterapia y resección tumoral posterior) tienen una sobrevida de 69%, con una preservación de función renal al final de un seguimiento de 6 años, con un porcentaje de masa renal preservada de 45 y 35% respectivamente(6).

QUIMIOTERAPIA

El tumor de Wilms fue el primer tumor sólido maligno que respondió a quimioterapia sistémica. El primer citostático utilizado fue la actinomicina D, posteriormente adriamicina, utilizándose ambas como monoterapia con tasas de respuesta parcial o total que iban de 60 a 65%, con ciclofosfamida se encontró una respuesta del 27% y de 16% con cisplatino. El NWT-3 mostró tasa de sobrevida libre de recidiva a 2 años significativamente mejores con regímenes de 3 citostáticos (77% comparados con 63% de los esquemas con 2 fármacos); sin embargo existe preocupación con respecto a la cardiotoxicidad de adriamicina, especialmente entre el estadio II/Histología Favorable (FH) y el estadio III/FH. Finalmente la ciclofosfamida fue sumada a otros 3 citostáticos en 2 estudios para grupos de alto riesgo(2), estudios sugieren su combinación con ifosfamida y etopósido en el tratamiento de estos grupos de alto riesgo, sin dañar el remanente renal, aminorando la mielotoxicidad con la administración de factores de crecimiento(5), y en el caso de ifosfamida con una dosis de 3 gr/m²sc y/o dosis tope de 36 gr/m² sc (30).

En el caso de tumor de Wilms anaplásico, el tipo difuso tiene un pronóstico peor que el tipo focal, por lo que en el tercer mundo, se sugiere que el diagnóstico de anaplasia difusa sea el pivote para tomar una decisión terapéutica, siendo el estándar de oro el manejo principalmente paliativo, con el fin de evitar gastos innecesarios, y en aquellos con anaplasia focal se justifica un manejo con intentos de curación(11).

Las pautas de manejo han ido cambiando en la medida en que los diferentes estudios han respondido a las preguntas planteadas, con las conclusiones siguientes:

1. Pacientes con estadio I y II con FH y en estadio I con UH(Histología desfavorable) la administración de 2 citostáticos tras la cirugía es suficiente para obtener una sobrevida mayor de 90%, no siendo necesaria la administración de radioterapia.

2. La combinación de actinomicina D y vincristina es el manejo adecuado para tratar pacientes con tumores en estadio I/HF, estadio I/UF(histología desfavorable) y estadio II/FH.
3. La suma de actinomicina D, Adriamicina y Vincristina da mejores resultados en tumores con estadio II/FH y con Sarcoma de Riñón de Células claras(CCSK).
4. La suma de ciclofosfamida a actinomicina D, vincristina y adriamicina no representa una mejora en los resultados de niños con estadio IV/FH o con tumor renal rabdoide en cualquier estadio. En estadios II a IV/ UH no existe una pauta óptima, en los que habría de optarse por criterios terapéuticos radicales(2)

QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA Estudios realizados por la SIOP(Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) demuestran que existe una sobrevida de 98% a 5 años, en pacientes que presentan una necrosis completa del tumor de Wilms(con tejido residual no viable), , comparado con la sobrevida de 90% de aquellos tratados con tejido residual viable, tratados ambos con quimioterapia preoperatoria, sugiriendo así el beneficio de una quimioterapia postoperatoria menos agresiva en ensayos posteriores(16); así en un caso de tumor de Wilms extrarrenal de cervix uterino se redujo el tamaño de el tumor, el cual alcanzaba parte de pared de vejiga , evitándose una histerectomía con cirugía radica(10).

Algunos estudios han recomendado el tratamiento de niños con tumor de Wilms con quimioterapia preoperatoria, y se ha utilizado con mayor frecuencia en Estados Unidos (2 y 24) con una tasa de incidencia de complicaciones baja, siendo del 8% (64), pero teniendo ciertos riesgos como son la potencial administración de quimioterapia a enfermedades benignas, modificación de la histología del tumor, pérdida de la información del estadiaje, y administración del tratamiento que es inapropiado para otras formas particulares de tumor (ej. tumor rabdoide), por lo que los potenciales beneficios deben sopesarse(24).

MODALIDAD DE TERAPIA COMBINADA , MANEJO DE ACUERDO A ESTADIO

CON HISTOLOGIA FAVORABLE

Estadio I: actinomicina D antes del día 6 postoperatorio y a las semanas 5, 13 y 24. Vincristina una vez por semana iniciando en el día 7, por las primeras 10 semanas. No se administra radioterapia.

Estadio II Se administra vincristina las primeras 10 semanas; actinomicina D a las semanas 13, 22, 31, 40, 49 y 58, vincristina también una vez por semana en las semanas 15,24,33,42,51, y 60. No se administra radioterapia.

Estadio III y IV: Se administra actinomicina D antes del día 6 y a las semanas 13, 26, 39,52 y 65; vincristina una vez por semana iniciando el día 7 para las primeras 10 semanas; adriamicina en las semanas 6, 19, 22, 45 y 58. Se agrega radioterapia postoperatoria de acuerdo a las normas relevantes.

CON HISTOLOGIA DESFAVORABLE

Estadio I: Mismo manejo que estadio I/FH

Estadio II-IV: actinomicina D, vincristina y adriamicina con el régimen indicado para estadio III-IV/FH, agregándose vincristina los días 1 y 8 de cada curso de adriamicina, y ciclofosfamida es dada 3 dosis diarias de 10 mg/kg, durante cada curso de adriamicina y actinomicina D en el curso posoperatorio de actinomicina D. Se agrega al manejo radioterapia.(31)

TUMOR RENAL DE CELULAS CLARAS

Estadios I-IV: El mismo régimen utilizado en el estadio III-IV/FH

TUMOR RENAL RABDOIDE

Todos los estadios: No se ha desarrollado un tratamiento satisfactorio para estos niños La combinación de etopósido, cisplatino e ifosfamida se ha estado evaluando.(2 y 31)

REGIMEN DE TRATAMIENTO USADO EN NTWS-5

ESTADIO	HISTOLOGIA	RADIOTERAPIA	REGIMEN QUIMIOTERAPIA	DURACION(meses)
I-II	Favorable	No	EE4A	18
I	Anaplásica	No	EE4A	18
III-IV	Favorable	Si	DD4A	24
II-IV	Anaplasia Focal	Si	I	24
II-IV	Anaplásica	Si	I	24
I-IV	CCSK	Si	I	24
I-IV	RTK	Si	RTK	24

EE4A= Vincristina + pulsos de dactinomicina

DD4A=Vincristina+pulsos de Actinomicina D y doxorubicina

I= Vincristina, doxorubicina,ciclofosfamida, y etopósido

Tumor Rabdoide de Riñón(RTK)= Carboplatino,etopósido y ciclofosfamida (33)

RADIOTERAPIA

El nefroblastoma es un tumor radiosensible. La administración de radioterapia debe ser temprana, una vez que se haya restablecido la motilidad intestinal y los parámetros hematológicos, procurando no retrasar el inicio más allá del día 10 del periodo postoperatorio, ya que se ha descrito una mayor incidencia de recidivas locales en pacientes con retrasos superiores. Para delimitar el campo de radiación se ha utilizado la urografía excretora, en el caso de los límites superior, inferior y lateral, en la línea media se incluyen la cadena linfática paraaórtica y los cuerpos vertebrales en toda su circunferencia, con el fin de equilibrar la supresión del crecimiento, evitando así una escoliosis secundaria. La dosis se ajusta de acuerdo a la edad del paciente, ya que el tejido normal de los niños pequeños podrían dañarse más(1 y 2).

El uso de sistemas de planeación de tratamiento tridimensional basado en tomografía computada y resonancia magnética será capaz de asegurar el blanco del tumor y una protección de estructuras normales adyacentes(33).

Se han realizado diversos estudios, los cuales ha concluido que el estadio I y II de TW/HF(Histología favorable), no requiere radiación posoperatoria, TW/HF estadio III requiere dosis de 1000 cGy para el control local, siempre que se maneje además quimioterapia utilizando 3 tipos de fármacos, logrando así una sobrevida libre de recidiva de 90%

En el NWTS-4 la alta frecuencia de recurrencia abdominal en niños con diseminación local y estadio II del tumor de todas las histología fue de 16.5%, estos niños no recibieron radiación del flanco correspondiente de acuerdo a los lineamientos del NWTS-4. La sobrevida después de la recurrencia fue pobre, con solo 43% de sobrevida a 2 años. La incidencia de recurrencia del tumor para los pacientes con estadio III con diseminación local después de la radiación fue solo de 7.8%.

Los tumores de histología anaplásica difusa son resistentes a quimioterapia, y presumiblemente a radioterapia, estos tumores han mostrado una respuesta a dosis de radiación entre 10.8 Gy y 40 Gy. La óptima dosis de radiación para tumor de Wilms anaplásico es aún desconocida. El estándar actual de cuidado incluye irradiación abdominal del flanco (10.8 Gy en 6 fracciones) para el estadio III/FH y II-III/ anaplasia difusa(33).

En el caso de tumor de Wilms estadio IV la radioterapia es fundamental en el tratamiento. En el caso de tumor de Wilms/HF con metástasis a pulmón el NWTs ha recomendado el uso de radiación(1200 cGy) a todo el pulmón, la SIOP ha encontrado resultados similares en pacientes con estadio IV/HF tratados solo con nefrectomía y quimioterapia. Los efectos agudos la radioterapia a pulmón incluyendo neumonitis por irradiación y neumonitis por *Neumocystis carinii* son una importante causa de morbilidad y mortalidad en pacientes con estadio IV de tumor de Wilms.

En niños con metástasis pulmonar visible solo por tomografía computada pero no por radiografía el rol de la radiación pulmonar no se encuentra claro. El NTWS-3 y NWTS-4 ha reportado una tasa de supervivencia libre de recidiva de 89% en los pacientes manejados con radioterapia y de 80% en los pacientes tratados solo con quimioterapia. La tasa de recaída fue de 4% después de la radiación comparada con 16% con quimioterapia sola(33).

CAPÍTULO 10. EFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES A CORTO Y LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO.

FUNCIÓN CARDIACA.

La función cardiaca ha mostrado ser afectada por radiación y quimioterapia en el tratamiento de tumor de Wilms, se ha comprobado que las antraciclinas causan cardiomiopatía por un incremento de la postcarga del ventrículo izquierdo e insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) relacionada a dosis. En el NWTS II y III, 1.7% de los pacientes tratados con doxorubicina (DOX) presentaron ICC 15 años después del diagnóstico, la mitad dentro de los primeros 8 años, incrementándose a 5.4% en los niños tratados con radioterapia.

FUNCIÓN PULMONAR

Se afecta tanto por la quimioterapia como por la radioterapia. Benoist y col. descubrieron que tanto la capacidad total pulmonar como la capacidad vital estaban reducidas en pacientes tratados con radiación de toda el área pulmonar. Green y col. reportaron una incidencia de neumonitis intersticial difusa de 13% en pacientes con metástasis tratados de la misma manera.

Se ha visto que una reducción de la dosis de actinomicina D y doxorubicina cuando es manejada en conjunto con radioterapia, decremента la incidencia de disfunción pulmonar.

FUNCIÓN RENAL

Puede ser afectada por varias formas de tratamiento, como lo es la nefrectomía, quimioterapia y radiación. Interesantemente la tasa de insuficiencia renal (IR) en tumor bilateral ha disminuido de 16.4% en NWTS-I a 3.8% en el NWT-IV. La incidencia de insuficiencia renal en tumor unilateral va de 0.2% a 0.41%, permaneciendo igual en cada uno de los 4 NWTS. Se identificaron las causas

mas comunes de IR : nefrectomia bilateral por persistencia del tumor o tumor recurrente, síndrome de Denys Drash, tumor progresivo en el remanente de riñón y nefritis por radiación.

Se ha demostrado que 20% de los pacientes tratados con la combinación de Ifosfamida y etopósido para tumor de Wilms recurrente sufrieron nefrotoxicidad.

FUNCIÓN HEPÁTICA

Puede ser afectada por radiación y agentes citostáticos como actinomicina D, vincristina y doxorubicina. Además de vincristina y actinomicina D los 2 factores de riesgo mas importantes fueron radioterapia y niños pequeños, particularmente menores de 1 año de edad. La hepatotoxicidad se puede manifestar como hepatomegalia, enzimas hepáticas elevadas, hiperbilirrubinemia, ascitis y síndrome por enfermedad venooclusiva.

FUNCIÓN GONADAL

En hombres puede ser afectada por radioterapia y quimioterapia. Las células germinales se ven afectadas por agentes alquilantes, afortunadamente estos solo se utilizan en enfermedad recurrente. Shalet y col. realizó un estudio a 10 paciente tratados con radioterapia y demostró que dosis de radiación de 2.6 a 9.83 Gy tuvieron los siguientes resultados: niveles de hormona foliculo estimulante elevados en un 70%, de los mismos azoospermia 50% y oligospermia en 30%.

En un estudio realizado por Shalet y col. todas las mujeres que recibieron radioterapia en todo el abdomen presentaron falla ovárica, 75% de éstas tuvieron amenorrea, concluyendo que se puede preservar la función ovárica protegiendo los ovarios cuando no se incluyen en el campo de radiación. Un estudio demostró que una malposición en el feto y una parto prematuro fue mas

frecuente en las mujeres radiadas incrementándose de 3.2% sin radiación a un 4% en las radiadas ligeramente (> 25 Gy) y 16.9% en las altamente radiadas(>25 Gy) en las sobrevivientes de tumor de Wilms.

FUNCION MUSCULOESQUELETICA

Las anomalías encontradas de acuerdo a algunos estudios son: hipoplasia muscular, xifosis, escoliosis, la cual se puede prevenir irradiando ambos lados de la columna, y reduciendo dosis de radiación. Las dosis a las cuales se produjeron estas deformidades fueron de 24 Gy como máxima a 10Gy y 12 Gy.

Según estudios reciente la estatura no se ve afectada.

NEOPLASIA MALIGNAS SECUNDARIAS

Los niños tratados por tumor de Wilms tienen mayor riesgo de neoplasias malignas, sin embargo no está claro si se debe a una inherente predisposición a malignidad o al tratamiento (quimioterapia, radioterapia o ambos). Algunos estudios han mostrado una incidencia de neoplasias malignas de 1.6% a los 10-15 años del diagnóstico; el factor que incremento mas el riesgo fué la radiación abdominal, se demostró también que la doxorubicina potencia estos efectos. Un estudio reciente encontró carcinoma renal, oncocitoma y quistes atípicos(34).

CAPÍTULO 11. PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO

EXPLORACIÓN FÍSICA

Después del tratamiento para tumor de Wilms deben realizarse exploraciones físicas con regularidad. La atención debe ser enfocada para descartar la presencia de enfermedad actual en forma de masa palpable en el lecho renal, hepático, o riñón contralateral; cualquier hallazgo sospechoso debe ser correlacionado con imagenología. Aquellos pacientes tratados con radiación a pulmón deben tener exámenes de tiroides cada año para descartar cualquier neoplasia tiroidea, debido a que se ha observado una incrementada incidencia de neoplasia tiroidea en niños que recibieron radioterapia pulmonar.

ESTUDIOS DE LABORATORIO

Se deben realizar química sanguínea y cuenta celular sanguínea periférica de rutina hasta que el paciente se encuentre claramente estable. Pruebas de función tiroidea deben realizarse cada año los primeros 5 años después de haber completado el tratamiento.

Blann y col encontraron niveles de factor de crecimiento vascular endotelial en 13 niños estudiados elevados, y disminuyeron después del tratamiento con nefrectomía, quimioterapia y radiación. Este estudio demostró que la elevación de niveles predice un pobre pronóstico, por lo que es necesario realizar estudios de factor de crecimiento vascular endotelial como marcadores séricos prospectivos. La citoqueratina 18 relacionada a antígeno específico de tejido tisular se considera un indicador de apoptosis, los niveles elevados se han correlacionado con mal pronóstico.

IMAGENOLÓGIA

La mayoría de las recaídas de tumor de Wilms ocurrirán dentro de los primeros 2 años, y casi todos se manifestarán dentro de los primeros 4 años. La frecuencia básica y modalidad específica de diagnóstico por imagen después del tratamiento de tumor de Wilms es basado en el estadio y tipo histológico al momento del diagnóstico. A continuación se mencionan los protocolos de seguimiento de imagenología estandar actuales:

ESTADIO I-III/ HISTOLOGIA FAVORABLE Y ESTADIO I/HISTOLOGIA DESFAVORABLE

Deben realizarse radiografías de tórax lateral y posteroanterior a las 6 semanas y 3 meses del postoperatorio.

Si las radiografías de tórax son negativas el intervalo aumenta a cada 3 meses por 15 meses, después cada 6 meses por 18 meses, continuándose por 4 años postratamiento.

La frecuencia en que se realiza ultrasonido abdominal varía de acuerdo a estadio y presencia de restos nefrogénicos:

- Para estadio I-II cada 3 años
- Estadio III cada 3 meses por 15 meses y después cada 6 meses por 18 meses.
- Cuando hay restos nefrogénicos el ultrasonido debe realizarse cada 3 meses por 30 meses, cada 6 meses por 30 meses y finalmente cada año por 5 años.

Pacientes quienes recibieron radiación ósea deben tener un seguimiento con radiografías cada 5 años hasta completar su crecimiento.

ESTADIO II-III/HISTOLOGIA DESFAVORABLE

Deber ser evaluados como aquellos con restos nefrogénicos.

ESTADIO IV

Aquellos con metástasis pulmonar: radiografías de pulmón en proyección lateral y posteroanterior deben realizarse cada 6 semanas hasta que las metástasis no sean visibles por 9 meses; después de éste punto se continúa con el esquema descrito para estadio I-III/ histología favorable.

PACIENTES CON SÍNDROMES O CONDICIONES CONGENITAS ASOCIADAS A TUMOR DE WILMS

Debe realizarse ultrasonido del remanente renal cada 3 meses por 30 meses, entonces cada 6 meses por los siguientes 30 meses y finalmente cada año durante 5 años.

CAPÍTULO 12. PATRONES DE RECURRENCIA

TIEMPO DE RECAIDA

La mayoría de los pacientes que desarrollan recurrencia de tumor de Wilms lo hace dentro de los 2 primeros años. De acuerdo a un estudio realizado en pacientes de NTWS II-III, no hubo correlación significativa entre el estadio y el tiempo de recaída, el grupo que tuvo recaída entre los 0-5 meses presentó una histología desfavorable(47%), comparado con los otros 2 grupos(27%), así la recaída temprana fue asociada con un pronóstico pobre: 18% de sobrevida para los pacientes con recaída dentro de 0 a 5 meses, 30% para los pacientes con recaída entre los 6 y 12 meses y 41% para los pacientes con recaída después de los 12 meses de la primera terapia.

SITIOS DE RECURRENCIA

El sitio de mayor recurrencia es el pulmón, seguido por el lecho tumoral, y entonces por el hígado, hueso y ganglios linfáticos.

Actualmente ha disminuido la tasa de recaída probablemente debido a los cambios en el tratamiento inicial. Actualmente se ha identificado una relación estrecha entre el sitio de recaída y la sobrevida. La tasa de sobrevida para pacientes con recurrencia abdominal fue marcadamente mejor en pacientes que no recibieron radioterapia 77% contra 15% de los que recibieron radioterapia. La tasa de sobrevida a 3 años libre de recaída fue de 44% para recaída a pulmón, 28% para recaída abdominal y 10% para otros sitios de recaída.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TUMOR DE WILMS BILATERAL METACRONO

Aunque es raro, los niños con tumor de Wilms unilateral pueden desarrollar tumor bilateral, en un 1.5%, sobre todo aquellos con restos nefrogénicos, en particular restos perilobares y especialmente en los niños menores de 1 año de edad al diagnóstico, por lo que este grupo de pacientes requieren una vigilancia mas frecuente.

CAPÍTULO 13. MANEJO DE RECURRENCIA DE TUMOR DE WILMS

CIRUGÍA

Algunos investigadores concluyen que la suma de excisión quirúrgica a la radiación pulmonar y quimioterapia no mejora la tasa de supervivencia (76 a 77% respectivamente), con relación a esto el actual protocolo de NTWS-V (no han sido publicados los resultados) recomienda resección quirúrgica de nódulos pulmonares persistentes después de la quimioterapia de inducción. Los protocolos actuales del NWTS-V recomiendan que los pacientes con recaída pulmonar quienes presentaron una remisión completa después de la resección quirúrgica inicial, reciban radioterapia a todo el pulmón, siempre que no hayan recibido radioterapia previa durante el tratamiento, con dosis de 900 cGy en 6 fracciones para niños con edades de 18 meses o menos, de 1050 cGy en 7 fracciones para aquellos niños mayores de 18 meses de edad y pacientes quienes no presentaron una remisión completa después de cirugía reciban radioterapia a todo el pulmón y el tumor por arriba de 750 cGy en 5 fracciones.

MANEJO DE RECAIDA DE ACUERDO A ESTADIO A SU DIAGNÓSTICO Y LUGAR DE RECURRENCIA.

RECURRENCIA A PULMÓN EN ESTADIO I-IV/ HISTOLOGIA FAVORABLE

La recurrencia limitada a pulmón en histología favorable después de terapia inicial con vincristina y actinomicina D tiene buen pronóstico. El NWTS-I ha reportado supervivencia postrecaída hasta del 60%. El papel de la cirugía no está totalmente determinada en conjunción con irradiación total

pulmonar y quimioterapia. La quimioterapia con doxorubicina en pacientes no tratados con ifosfamida, etopósido y carboplatino durante la terapia inicial ha demostrado ser eficaz. En los pacientes con recurrencia pulmonar extensa o pacientes tratados previamente con doxorubicina, vincristina y actinomicina D el abordaje debe ser diferente, el papel de la cirugía en este grupo de pacientes tampoco ha sido completamente dilucidado. La radiación plmonar total y la quimioterapia se han usado como tratamiento. Combinaciones de ifosfamida/ etopósido y etopósido/carboplatino han mostrado ser eficaces en el tratamiento de éste grupo de pacientes.

RECAIDA A OTROS SITIOS EN ESTADIO I-IV/HISTOLOGIA FAVORABLE

La recaída a lecho tumoral, otros sitios intraabdominales y a cerebro tiene un pobre pronóstico. La doxorubicina se utiliza como régimen terapéutico si no fue usada en la terapia inicial. Se ha demostrado utilidad con terapia mas agresivas con altas dosis de quimioterapia y rescate de células madre autólogas. Los regimenes de quimioterapia incluyen melfalán/etopósido/carboplatino, etopósido/tiotepa/carboplatino y tiotepa sola más radioterapia corporal total. Se han observado remisiones parciales y completas con los regimenes mencionados.

RECURRENCIA EN ESTADIO I-IV/ HISTOLOGIA DESFAVORABLE

Los pacientes que recaen en éste grupo tienen un pronóstico malo. Con frecuencia se realiza cirugía en pacientes que responden a quimioterapia y radiación, aplicándose en conjunto como terapia de consolidación. Han demostrado eficacia la combinación de ifosfamida/etopósido y carboplatino /etopósido. También se ha utilizado combinación de altas dosis de quimioterapia con rescate de células madre autólogas(34).

CAPÍTULO 14. PRONÓSTICO

Los estudios realizados por el Centro de Patología de ENTW han demostrado que la presencia de "anaplasia" o "histología desfavorable" es el indicador de pronóstico adverso mas importante de cuantos factores han sido estudiados, siendo la difusa la que confiere un peor pronóstico(11)

El NWTS-3 muestra que una terapia menos intensa no empeora el resultado de los pacientes con bajo riesgo, ya que no hubo una diferencia estadística en la tasa de sobrevida libre de recaída cuando los pacientes con estadio I/FH recibieron actinomicina D mas vincristina por 6 meses, en comparación con aquellos que recibieron estos mismos agentes por 10 semanas, en general los estadios I-IV con FH tienen buen pronóstico, con los regímenes mencionados, tienen una sobrevida a 4 años de 96.5% para estadio I/FH, 92.2% para estadio II/FH, 86.9% para estadio III/FH. La tasa de sobrevida libre de recaída a 4 años en pacientes con metástasis (Estadio IV) al diagnóstico o histología desfavorable fue de 73% a 68.1%, sin mejorar los resultados con la suma de ciclofosfamida a actinomicina D+vincristina+adriamicina. La causa mas común de falla al tratamiento tanto en histología favorable como histología desfavorable fué el desarrollo de metástasis pulmonares(31)

La anaplasia, aunque es una minoría en las variedades de tumor de Wilms, es responsable de aproximadamente 50% de la mortalidad, y concluyen que las células anaplásicas no son mas invasivas pero son mas resistentes al tratamiento; por lo que es mejor en plan de estrategia ser capaz de reconocer el enemigo(20). La anaplasia difusa tiene peor pronóstico que la anaplasia focal, con una sobrevida a 4 años de 55 a 4% en el NWTS, dependiendo del estadio de la enfermedad(11)

BIBLIOGRAFÍA

1. Sierrasesumaga I, Calvo F, Villa-Elizaga I, y col. Oncología Pediátrica. 1992, 1a edición. Editorial Interamericana Mc GRAW-HILL
2. Pizzo PA, Poplack DG, Albright LA y col. Principles and Practice of Pediatric Oncology. 2001. Editorial Lippincott-Raven. Fourth Edition.
3. Pochedly C, Miller D, Finklestein JZ. Wilms' Tumor. 1976, John Wiley and Sons.
4. Kirks DR. Diagnóstico por la imagen en pediatría. 1999, 3ª Edición Editorial Doyma.
5. Marina NM, Wilimas JA, Meyer WH y col. Refining Therapeutic Strategies for Patients with Resistant Wilms' Tumor. Am. J. Pediatr Hematol Oncol 1994;16(4): 296-300
6. Kumar, Rajendra, Fitzgerald, y col. Conservative surgical management of bilateral wilms tumor: results of the United Kingdom childrens' cancer study group. J of Urol. Oct 1998; 160(4): 1450-1453.
7. Vaughan G, Sanders DW, Grosfeld JL, Plumley DA y col. Favorable outcome in children with Beckwith-Wiedeman syndrome and intraabdominal malignant tumor. J of Pediatr Surgery July 1995; 30(7) 1042-1045
8. Hussong JW, Perkins SL, UHF V y col. Familial Wilms' tumor with Neuronal element: Characterization by histology, immunohistochemistry and genetic analysis. Pediatr and Developmental Pathol 2000; 3: 361-367.
9. Giannoulia-Karadana A, Moschovi M, Koutsovitis P y col. Inferior vena cava and right atrial thrombosis in children with nephroblastoma: diagnostic and therapeutic problems. J Pediatr Surg Oct 2000; 35(10): 1459-1461

10. Iraniha S, Shen V, Kruppe CN y col. Uterine Cervical extrarrenal wilms tumor managed with hysterectomy. J Pediatr Hematol Oncol Nov/Dec 1999; 21(6): 548-550
11. Hadley GP, Govender D, Path C, y col. Wilms tumour with unfavourable histology: implications for clinicians in the third world. Medical Pediatr Oncol 2001; 36: 652-653
12. Jones KP, Grundy PE, Coppes MJ y col. A report of the 3erd international conference on the molecular and clinical genetics of childhood renal tumors, together the Mitchell Ross Symposium on anaplastic and other high risk embryonal tumors of chilhood 8-10th april 1999, Wistar Institute, Philadelphia, PA. Medical Pediatr Oncol 2000; 35: 126-130.
13. Camassei FD, Jenkner A, Bertini E y col. Medical Pediatr Oncol 2000; 35: 83-84
14. Nicholson HS, Blask AN, Markle BM y col. Uterine anomalies in wilms tumor survivors. Cancer aug 1996; 78(4): 887-891
15. Trebo MM, Thorner PS, Weitzman Sh. Wilms Tumor and autoimmune neutropenia. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 299-300
16. Boccon-Gibod L, Rey A, Sanstedt B, Delemarre J y col. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: Report of the International Society of Paediatric Oncology(SIOP) Nephroblastoma trial and study 9. Med Pediatr Oncol 2000; 34: 183-190
17. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D y col. Nephroblastoma with fibroadenomatous structures revisited. Med Pediatr Oncol 1999; 32: 433-435
18. Vujanis GM, Harms D, Sandstedt B y col. 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.

19. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW y col. Screening for wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann Syndrome or Idiopathic hemihypertrophy.. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 196-2000
20. González –Crussi F MD. Anaplasia and wilms tumor, or what is a name?. *Med Pediatr Oncol* 1999; 32: 324-325.
21. Wooton-Gorges SL, Albano EA, Riggs JM y col. Chest radiography versus chest CT in the evaluation for pulmonary metastases in patient with Wilms tumor: retrospective review. *Pediatr Radiol* 2000;30:533-539
22. Paterson A y Sweeney LE Teratoid wilms tumor occurring synchronously with classical wilms tumor in Beckwith Wiedemann syndrome.
23. Huh j, Noh CI, Kim YW y col. Secondary Cardiac tumor in children. *Pediatr Cardiol* 1999; 20: 400-403
24. Zuppan CW, Beckwith JB, Weeks DA y col. The effect of preoperative therapy on the histologic features of wilms tumor. *Cancer* July 1991; 68: 385-394
25. Ritchey ML, Kelatis PP, Haase GM y col. Preoperative therapy for intracaval and atrial extension of wilms tumor. *Cancer* june 15 1993; 71(12): 4104, 4110.
26. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE y col. Clear Cell Sarcoma of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000; 24(1): 4-18
27. Alfer V Jr, De Camargo B y Assuncao MC. Management of synchronous bilateral wilms tumor: brazilian wilms tumor study group

- experience with 14 cases. J Urol Nov 1993; 150: 1456-1459
28. Cooper Ch S, Jaffe WI, Huff DS y col. The role of renal salvage procedures for bilateral wilms tumor: a 15 years review. J Urol jan 2000; 163: 265-268
29. Barnard M, Bayani J, Grant R, Zielenska M y col. Compatative genomic hibridation analysis of clear cell sarcoma of the kidney
30. Tournade MF. Long term ifosfamide renal toxicity in wilms tumor. Am J Pediatr Hematol Oncol 1993; 15(suppl A) s77-s79
31. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB y col. Treatment of wilms tumor results of the third national wilms tumor study. Cancer july 15 1989;64: 349- 361
32. Coppes MJ, Ritchey ML, D'Angio GJ y col. Hematology Oncology Clinics of North America. Wilms Tumor. 1995; 9(6): 1145-1362.
33. Kalapurakal J. Management of Wilms tumor: current practice and future goals. The Lancet Oncology. Jan 2004;5(1).
34. Firoozi F, and Kogan B. Follow-up and management of current Wilms tumor. Urologic Clinics of North America. Nov 2003;30(4).
35. Rossenberg DH. Cancer Principles y Practice de Oncology. 2001. 6a Edition. Lippincott Williams and Wilkins Editorial.