



UNAM

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA  
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"  
SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA  
REGISTRO R-2015-3502-103

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE WILMS  
DE HISTOLOGÍA ANAPLÁSICA EN EL CMN LA RAZA  
DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

**TESIS DE POSGRADO**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA ESPECIALIDAD DE:

**PEDIATRÍA**

PRESENTADA POR:

**DRA. JANETH CABRERA ISLAS**

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL  
GENERAL "DR GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA" CENTRO MEDICO  
NACIONAL LA RAZA.

ASESOR DE TESIS:

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.**

ONCÓLOGA PEDIATRA



México, Distrito Federal.

Agosto 2015



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.



---

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD.  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN DE SALUD

---

**Dra. Luz Arcelia Campos Navarro**

Directora de Educación e Investigación en Salud

De la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza

Del Centro Médico Nacional La Raza.

---

**Dra. Silvia Graciela Moysén Ramírez**

Profesora Titular del Curso de Especialización en Pediatría

De la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza

Del Centro Médico Nacional La Raza

---

**Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre**

Encargada de la Jefatura de Oncología Pediátrica

De la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza

Del Centro Médico Nacional La Raza

---

**Dra. Janeth Cabrera Islas**

Residente de 3º año del Curso de Especialización en Pediatría

De la Unidad Médica de Alta Especialidad Dr. Gaudencio González Garza

Del Centro Médico Nacional La Raza

"2015, Año del Generalísimo José María Morelos y Pavón".

**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 3502  
HOSPITAL GENERAL DR. GAUDENCIO GONZALEZ GARZA, CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA, D.F. NORTE

FECHA **27/07/2015**

**DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA ANAPLASICA EN EL CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2015-3502-103

ATENTAMENTE

  
**DR.(A). GUILLERMO CAREAGA REYNA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3502

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## DEDICATORIA

*A mi esposo, José Ángel Hernández Gómez por brindarme su total apoyo, estar siempre a mi lado, amarme y hacerme feliz.*

*A mi mamá, Amelia Islas Córdova por darme la vida, brindarme palabras de aliento en los momentos más difíciles y ser mi mejor amiga.*

*A mi papá, Mauro Cabrera Reyes, por hacerme una mujer fuerte y decidida, por guiarme y darme tanto amor en todo momento.*

*A mi hermano, Mauro Adán Cabrera Islas; por estar siempre al pendiente de mí, y ser el mejor hermano del mundo.*

*A todos los niños de México y el mundo, porque por ellos estamos aquí para seguir recibiendo muestras de cariño y sonrisas que queremos que sean eternas.*

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios por darme el regalo de la vida, por permitir llegar hasta este momento, por sus palabras que me acompañaron en todo mi camino: "Conserva recto tu corazón y sé decidido, no te pongas nervioso cuando vengan las dificultades.." Siracides1,2.*

*Dra. Susana Anaya Aguirre, asesora de tesis, por la confianza brindada en este proyecto; Dra. María del Carmen Sánchez Villegas, Dra. Teresa Ramos, Dr. Filiberto Gómez, por su apoyo incondicional.*

*A todos mis maestros y personas cercanas quienes durante estos 3 años me han enseñado y apoyado de alguna manera para que llegara hasta este momento y que fueron parte de mi formación como Pediatra.*

*Gracias a todos.*

## **IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES**

### **INVESTIGADOR PRINCIPAL:**

#### **Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre**

Encargada de Jefatura de Oncología Pediátrica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, CMN la Raza

Matrícula: 99011334

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

### **INVESTIGADORES ASOCIADOS**

#### **Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix**

Encargada de División de Pediatría del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza.

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

#### **Dr. Miguel Angel Villasis Keever**

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail: miguel\_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

#### **Dra. Janeth Cabrera Islas**

Residente del tercer año de Pediatría Médica del Hospital General Dr. Gaudencio González Garza, CMN La Raza.

Matrícula: 98366154

E-mail: janethcabreraislas@gmail.com

Teléfono: 86 81 25 28 12

## ÍNDICE

1. Resumen.	7
2. Antecedentes.	9
3. Planteamiento del problema.	18
4. Pregunta de investigación.	18
5. Objetivos.	18
5.1.1. Objetivo general.	18
5.1.2. Objetivo específico.	19
6. Justificación.	19
7. Hipótesis.	19
8. Material y métodos.	20
9. Diseño de estudio.	20
10. Criterios de selección.	20
10.1.1 Criterios de inclusión.	20
10.1.2 Criterios de exclusión.	20
10.1.3 Criterios de eliminación.	20
11 Variables.	20
12 Descripción general del estudio.	22
13 Análisis estadístico.	22
14 Aspectos éticos.	23
15 Factibilidad.	23
16 Resultados.	23
17 Discusión.	30
18 Conclusión.	31
19 Bibliografía.	32
20 Anexos.	35

## **1.- RESUMEN**

### **SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA ANAPLASICA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.**

**Autores:** Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel, Cabrera-Islas Janeth.

**Introducción:** En el tumor de Wilms se reconocen histología favorable y desfavorable. El grupo desfavorable comprende los tumores de Wilms con anaplasia (nuclear extrema y atipia citológica). La anaplasia está presente en alrededor del 5% de los tumores de Wilms y es más común en los niños mayores, alcanzando un pico en aproximadamente 5 años de edad. Esta variante histopatológica es también más frecuente en pacientes afroamericanos. La anaplasia puede ser focal o difusa siendo la focal de pronóstico más favorable. (27) **Objetivos:** Se determinó la sobrevida global (SG) de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumor de Wilms de histología anaplásica en el periodo comprendido del 1 de enero 2002 al 31 de diciembre del 2012 del servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza. **Material y métodos:** Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms anaplasico que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012; se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia, registros electrónicos médicos de pacientes con Tumor de Wilms anaplásico incluyendo edad, sexo, cuadro clínico, tratamiento y respuesta del mismo, así como su evolución, después se determinó la sobrevida global de éstos pacientes. **Análisis estadístico.** El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global, así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon y se comparó si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes. **Resultados:** Fueron en total 68 pacientes, 26 hombres y 42 mujeres con una edad promedio al momento del diagnóstico de 45 meses, en total fueron 15 pacientes en Estadio I, 10 pacientes en Estadio II, 22 pacientes en Estadio III, 13 pacientes en EIV y 2 pacientes en Estadio V. En cuanto al tipo de histología; 58 pacientes fueron de histología favorable y 4 pacientes de histología desfavorable. De estos pacientes fueron analizadas la sobrevida global de acuerdo al estadio y a la histología. De los 68 pacientes fueron eliminados 6 por tener datos incompletos y solo se obtuvieron datos completos de 62 pacientes a los cuales se realizó análisis. La sobrevida global a 5 años para estos 62 pacientes fue del 95.2%.



En cuanto a la supervivencia de los pacientes por tipo de histología, los pacientes con histología favorable en total 58, fallecieron 2, vivieron el 96.6% con un tiempo de seguimiento de 8 años, los pacientes que analiza nuestro estudio con histología desfavorable fueron 4, falleció 1, vivieron el 75% de los pacientes, con un tiempo de seguimiento de 4.8 años. Al llevar a cabo el análisis estadístico de Log-Rank se aprecia una diferencia significativa entre estos dos grupos  $p=0.042$ , ya que los pacientes con histología favorable tuvieron menos fallecimientos, lo que es esperado debido a que la histología desfavorable o anaplásica son de naturaleza más agresiva. Se llevó a cabo el análisis estadístico de los diferentes estadios de la enfermedad con la prueba de Log-Rank en la cual si se aprecia una diferencia significativa  $P=0.32$ , ya que los pacientes en Estadio I y II vivieron el 100%, mientras que en el estadio III vivieron solo el 95.5% y en el estadio IV vivieron el 84.6%.

**Conclusiones:** La sobrevida global de los pacientes con tumor de Wilms de histología anaplasica analizados del 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012 fue de 75% a 4.8 años de seguimiento. Los pacientes con histología favorable en total 58, fallecieron 2, vivieron el 96.6% con un tiempo de seguimiento de 8 años. Al llevar a cabo el análisis estadístico de Log-Rank se aprecia una diferencia significativa entre estos dos grupos  $p=0.042$ , ya que los pacientes con histología favorable ya que los tumores de histología anaplasia su naturaleza es más agresiva.

## **SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA ANAPLASICA EN CMN LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.**

Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Villasis-Keever Miguel Ángel. Cabrera-Islas Janeth.

### **2.- ANTECEDENTES**

Las neoplasias más frecuentes durante la niñez son, en orden de frecuencia los tumores del sistema hematopoyético, seguidos por los del sistema nervioso central y periférico, el retinoblastoma y los del riñón.

Los tumores renales sólidos son la segunda causa más común de masas retroperitoneales y de ellos, más del 90% corresponden a tumores malignos primarios del riñón: específicamente al tumor de Wilms, y el restante 10% corresponde al sarcoma de células claras, al tumor rabdoide, a nefroblastomatosis y otros poco frecuentes.(1)

El tumor de Wilms fue descrito por primera vez hace 200 años por Thomas F. Rane en 1814 y finalmente descrito como tumor mixto urogenital por Max Wilms en 1899. (2)

Es el tumor renal mas frecuente en niños en un 5% (3), ocupando el quinto lugar de los tumores malignos en la infancia, su incidencia es de 8.1 casos por millón según estadísticas estadounidenses, debutando habitualmente entre 1 y 5 años de edad, con pico de incidencia de 2 y 5 años. Presentándose de forma bilateral en 3 al 13 % de los casos. (4)

Existen varias malformaciones importantes, síndromes y relaciones citogenéticas, como aniridia (1%), hemihipertrofia, malformaciones genitourinarias en un 4.5% de todos los pacientes, síndrome de Beckwith-Wiedemann que es un crecimiento anormal de células, tejidos y órganos (macroglosia y hepatomegalia, o un segmento del cuerpo: hemihipertrofia), síndrome de Denis-Drash (pseudohermafroditismo masculino, esclerosis mesangial renal y nefroblastoma) y síndrome de WAGR (Wilms, aniridia, genitales ambiguos y retraso mental). En los pacientes con hemidistrofia y aniridia es usual encontrar el tumor de Wilms bilateral (5).

Este tumor es de origen embrionario maligno de estirpe mesodérmica que se origina en el riñón, probablemente por una proliferación anormal del blastema metanéfrico, precursor

del tejido renal normal definitivo aunque histológicamente pueden contener restos tisulares como músculo esquelético, cartílago y epitelio escamoso.(6)

En general se compone de tres elementos: blastema, epitelio y estroma (mesenquimal)." Se han identificado subtipos histológicos favorables y desfavorables." Desde el punto de vista del patólogo, el tumor de Wilms usualmente se muestra como una masa relativamente esférica y agudamente marcada del tejido renal. El tumor es usualmente circundado intrarrenalmente por una pseudocápsula compuesta por tejido renal compreso y atrófico. Los tumores con un predominio de la diferenciación de los elementos estromales pueden tener una textura firme, sin embargo, la mayoría de los especímenes son notablemente suaves y friables." Esta característica puede contribuir a la diseminación local de células tumorales cuando el tumor es roto, ya sea durante la cirugía o poco tiempo después de ésta; teóricamente, los exámenes físicos vigorosos y repetidos podrían

aumentar la probabilidad de ruptura del tumor. Los sitios más comunes de metástasis a distancia para el tumor de Wilms son los pulmones, los nódulos linfáticos regionales y el hígado.

Componente blastemal: compuesto por células indiferenciadas, pequeñas, redondas y azules con núcleos hipercromáticos, cromatina burda, nucléolos poco notorios o no visibles y escaso citoplasma; se disponen en láminas sólidas, cordones, nidos o adoptando un patrón basaloide. Presentan actividad mitótica prominente. Cuando el blastema es el componente predominante, debe establecerse el diagnóstico diferencial con un sarcoma de Ewing.

Componente epitelial: estructuras tubulares y glomerulares con aspecto primitivo (embrionario), a veces con formaciones papilares y rosetas. Podemos ver, en algunos casos, diferenciación escamosa, endocrina o neural. El estroma muestra células fusiformes mesenquimatosas.

Componente mesenquimal: tiene aspecto fibroblástico, fibromixóide, mixóide o, menos comúnmente, se observa diferenciación al músculo esquelético, músculo liso, hueso, cartílago, tejido adiposo o tejido neuroglial.

Esta entidad tiene dos tipos de presentación; sincrónica y metacrónica.

Se define como sincronía cuando existe tumor bilateral que al momento del diagnóstico presenta manifestación clínica en ambas unidades renales.

Un tumor metacrónico es cuando existe tumor bilateral originalmente, sin embargo, la bilateralidad se manifiesta dentro de los 24 meses del diagnóstico inicial; si rebasa este período de tiempo se denomina metástasis.(7)

La mayoría de los tumores son asintomáticos en fase temprana de la enfermedad, identificados al presentar aumento de tamaño durante el baño o inspección de rutina, con síntomas inespecíficos como fatiga, mal estado general, siendo poco común: hematemesis 15%, dolor abdominal 10%, fiebre 20%, hipertensión 10%. (8)

En la literatura se encuentran informes de síndrome nefrótico secundario a enfermedades sistémicas e infecciosas, padecimientos alérgicos, intoxicaciones, enfermedades cardíacas, vasculares, y neoplásicas, como la enfermedad de Hodgkin y las leucemias; únicamente hay tres casos asociados a tumor de Wilms.

El cuadro clínico está constituido por edema, oliguria, proteinuria >40 mg/h/m<sup>2</sup> de superficie corporal, hipoalbuminemia e hiperlipidemia; siendo la característica más importante para el diagnóstico la proteinuria. (9)

La pielografía intravenosa era un examen muy útil en tumores renales, para evaluar extensión de enfermedad, tal como se realizó en 11 casos estudiados, pero actualmente es preferible el uso de la tomografía axial computarizada (TAC), que tiene un alto rendimiento para localizar el tumor y el órgano de origen, y detecta muy bien su extensión y áreas de necrosis. Sin embargo, frente a la sospecha de tumor abdominal el examen de elección es la ecografía abdominal pues en nuestro medio es más accesible por su menor costo y porque utiliza ultrasonido en lugar de radiación. La TAC debe hacerse en casos seleccionados, para realizar etapificación o para planificar la cirugía, hoy por hoy, los estudios de tomografía de múltiples cortes asociada con estudios angiográficos son los de elección para el estudio de las masas retroperitoneales (10)

La biopsia por aguja en las neoplasias renales no es una indicación de rutina; en el caso del tumor de Wilms la biopsia preoperatoria está indicada solamente cuando el tumor es

muy grande para resección primaria segura y para aquellos en los que se ha planeado quimioterapia preoperatoria o radioterapia, de lo contrario no se recomienda la biopsia por aguja ya que favorece la diseminación local. (11)

La detección del tumor de Wilms en los recién nacidos es raro mientras que la detección prenatal es extremadamente rara, reportado un caso en la India en el 2011, con buen pronóstico al iniciar tratamiento oportuno. (12)

Dentro de factores pronósticos y de diagnóstico se ha encontrado una proteína expresada en el cromosoma 17 p53 en pacientes con tumor de Wilms llamado gen supresor p 53 TP53, con estrecha relación con variedad anaplásico. Un estudio en Iran (1999-20 09) con 44 pacientes de 4 meses a 8 años con tumor de Wilms, positividad a la proteína en un 54.7%, con dos años más de supervivencia (tasa de supervivencia total 89.2%) en aquellos con p53 negativo y 85.7% positivo. Detectando 75% en tumores de Wilms anaplásicos. (13)

El gen WT1 se extiende unas 50 kb en la región 11p13 y tiene 10 exones y se expresa en varias proteínas debido a un empalme alternativo, por mecanismos de edición del ARNm y por la utilización de codones de iniciación alternativos durante la traducción. Teniendo en cuenta que solamente en 20 % de los casos se han encontrado mutaciones en WT1 se ha investigado en busca de otros genes cuyas mutaciones pudieran contribuir a la aparición de esta neoplasia. (14)

En el 2010, en EUA, se encontró relación con WT1 expresado en células hematopoyéticas progenitoras y sobre expresión en conjunto con leucemias agudas en un 8.3%, lo cual indica además factor pronóstico de desarrollar leucemia en niños con tumor de Wilms, sin embargo aun se encuentra en estudio. (15)

La proteína WT1 está inactiva en aproximadamente el 15% de los tumores de Wilms esporádicos. (16)

En la leucemia aguda, las mutaciones WT1 han sido reportado en 10% de los pacientes con leucemia mieloide aguda (AML). Sin embargo, las mutaciones también se observaron en casos seleccionados de la leucemia linfoblástica aguda T-así como indiferenciada / bifenotípica. (17)

El análisis de los genes tumorales bien puede conducir aún más estadificación sofisticado y sistema de clasificación que propuesto por la SIOP. Por ejemplo, un multivariante análisis ha mostrado que entre los marcadores de tejido, la expresión blastema de Bcl-2, un gen no apoptótico, es un marcador pronóstico independiente para la progresión clínica.

Las alteraciones en el balance de Bcl-2 / Bax puede influir en el resultado clínico de los pacientes con tumor de Wilms por la desregulación de la muerte celular programada. (18)

El tumor Wilms se encuentran comúnmente diagnosticado menores de 7 meses (434/685) (63,4%) de los casos con histología conocida, la probabilidad de no-WT en los primeros 2 meses de vida es mucho mayor que en niños mayores con un tumor renal, he aquí la importancia de un diagnóstico adecuado para normar tratamiento. (19)

El tratamiento del tumor de Wilms se basa en dos fases: cirugía seguida de quimioterapia o quimioterapia seguida de cirugía, la cual dependerá del estadio de la enfermedad al momento del diagnóstico.

Las metas del tratamiento de un niño con tumor de Wilms bilateral son erradicar todo el tumor y preservar la mayor cantidad posible de tejido renal normal, con la esperanza de disminuir el riesgo de insuficiencia renal crónica.

El tumor de Wilms bilateral NWTS-4 tuvo una menor supervivencia sin enfermedad (SSE) y supervivencia general (SG), en comparación con los pacientes con tumor de Wilms localizado (incluyendo los de histología anaplásica), excepto en los pacientes en estadio IV, en los que la SG fue mayor la de los pacientes con tumor de Wilms bilateral.

El estudio NWTS-4 informó que la supervivencia sin complicaciones (SSC) a 8 años en los pacientes con tumor de Wilms bilateral, de histología favorable, fue de 74% y la SG fue de 89%; para la histología anaplásica, la SSC fue de 40% y la SG fue de 45%.

El estudio NWTS-5 informó que la SSC a 4 años en los pacientes con tumor de Wilms bilateral fue de 61% y la SG fue de 81%; con la histología anaplásica, la SSC fue de 44% y la SG fue de 55%.

El tratamiento cambió desde un abordaje inicial quirúrgico a la quimioterapia preoperatoria, en un intento de reducir el tamaño del tumor y conservar el parénquima renal.

No debe intentarse la escisión primaria del tumor, pero a los pacientes se les debe administrar quimioterapia preoperatoria que contenga vincristina, dactinomicina y doxorubicina. En una serie de 49 pacientes con tumor de Wilms que recibieron terapia preoperatoria según las directrices de SIOP-93-01, se determinó que el momento de la cirugía era cuando no había más pruebas de regresión del tumor por medio de imágenes. La mediana de duración del tratamiento fue de 80 días previos a la cirugía para preservar la nefrona. La tasa de SSC a 5 años fue de 83.4% y la tasa de SG de 89.5%. Tal como se detalla en una revisión retrospectiva del St. Jude Children's Research Hospital, en otra serie, 9 de cada 10 pacientes con tumores de Wilms bilaterales de histología favorable se sometieron con éxito a procedimientos bilaterales para preservar la nefrona, después de recibir quimioterapia preoperatoria. Los regímenes quimioterapéuticos modernos producen tasas de supervivencia del 90% (20). Hoy con la cirugía y avances de quimioterapia y radioterapia, la supervivencia promedio se estima en 87%.

El protocolo de tumor de Wilms actual SIOP 2001 recomienda nefrectomía inmediata para los niños menores de 6 meses. La razón de esto es la relativamente alta proporción de no Wilms (por ejemplo, nefroma mesoblástico congénita) y el relativamente buen pronóstico del tumor de Wilms y mayor riesgo de graves efectos secundarios relacionados con la quimioterapia en niños de esta edad.(21)

La cirugía ahorradora de nefronas se ha convertido en uno de los pilares del manejo del BWT. Originalmente se recomendaba evaluar en primera instancia el riñón menos afectado, y en caso de lograr una resección del tumor, conservando el tejido renal viable, proceder a la nefrectomía radical contralateral. En la actualidad se sugiere la nefrectomía parcial bilateral como principal estrategia ahorradora de nefronas, de manera que se conserve la mayor cantidad de tejido renal, respetando los márgenes oncológicos de resección. (22)

En Chile, el protocolo terapéutico contempla definir si el tumor es resecable o irresecable al momento del diagnóstico de acuerdo a los hallazgos imagenológicos: Si el estudio por imágenes muestra extensión del tumor a grandes vasos, o es bilateral no existe discusión y el tumor se cataloga como irresecable en ese momento, lo que hace postergar la cirugía y realizar quimioterapia y/o radioterapia previa a la nefrectomía. (23)

Se consideran tumores no operables: Diámetro máximo del tumor ocupa 2/3 o más de la cavidad abdominal, presencia de tumor en vena cava (como trombo o como invasión a la pared vascular, HTA incontrolada, Tumor de Wilms bilateral. (24)

A principios del siglo XX, la mortalidad sobrepasaba el 90%; hoy, un siglo después, la supervivencia a los 5 años está próxima al 90%. El pronóstico del nefroblastoma es bueno en estadios iniciales, sin anaplasia y edad menor de 2 años; en la actualidad, hay esquemas de quimioterapia que han demostrado muy buenos resultados y altos porcentajes de curación. En el tumor de Wilms inoperable, con quimioterapia, cirugía y radioterapia, las supervivencias pueden estar por encima del 50%. Con tratamiento multidisciplinario, en el bilateral consigue tasas de supervivencia entre el 60-85%.

El pronóstico empeora en los tumores grandes, de más de 500 g, cuando la anaplasia es difusa el pronóstico es peor que en la focal; aunque, en ocasiones, pequeños focos presentan resistencia a la quimioterapia, estadio alto, estando la mayoría de los epiteliales en estadio I y la mayoría de los blastemales en estadio III o IV, presencia de pseudocápsula inflamatoria, invasión del seno renal o de vasos intrarrenales.

Uno de los signos más importantes de diagnosticar bajo el punto de vista microscópico en el tumor de Wilms es la anaplasia.

Se define la anaplasia como: la presencia de figuras mitóticas anormales junto o con núcleos hipercromáticos de un diámetro al menos tres veces mayor que el de núcleos de células.

La anaplasia está asociada con mayor resistencia a la quimioterapia y no es un marcador de agresividad tumoral. Anteriormente, se llamaba anaplasia focal a los tumores con <10% de campos microscópicos conteniendo características anaplásicas. Las características histológicas anaplásicas representan aproximadamente 10% de los tumores de Wilms. Estas características son el factor pronóstico histológico más importante del desenlace y la supervivencia en los pacientes con tumor de Wilms. Los tumores que se presentan en pacientes de más edad (10 a 16 años) tienen una incidencia más alta de características histológicas anaplásicas. En el caso de los tumores bilaterales, se notificó que 12 a 14% tiene estas características en un riñón.

Los dos criterios histológicos que deben estar presentes en el momento del diagnóstico de anaplasia son los siguientes:

- Presencia de cifras mitóticas polipoides multipolares con agrandamiento nuclear marcado.
- Hipercromasia.

Los cambios en 17p congruentes con las mutaciones en el gen *p53* se relacionaron con focos de características histológicas anaplásicas. La anaplasia focal se define como la presencia de una o más regiones de anaplasia bien localizadas en el tumor primario. Todas estos factores respaldan la hipótesis de que la anaplasia evoluciona como un episodio tardío de una subpoblación de células del tumor de Wilms que adquirieron más lesiones genómicas. La anaplasia focal no confiere un pronóstico precario, mientras que la anaplasia difusa sí lo hace.

La anaplasia se correlaciona mejor con la respuesta al tratamiento que con el dinamismo tumoral. Se relaciona más con un pronóstico adverso cuando se distribuye de manera difusa y cuando se identifica en estadios avanzados. Estos tumores son más resistentes a la quimioterapia tradicional que se usa en niños con tumor de Wilms de histología favorable.

La inmunohistoquímica (IHQ) generalmente no aporta datos adicionales en el estudio de nefroblastomas. El componente blastemal es positivo para vimentina pero no suele mostrar marcadores que indiquen alguna diferenciación.

El componente mesenquimal puede ser positivo para algunos marcadores de acuerdo al componente, p. ej. marcadores musculares si se diferencia al músculo.

Por microscopía electrónica, el tumor recuerda el metanefros en desarrollo, con uniones celulares bien desarrolladas, microvellosidades y una capa de material grueso que rodea las células.

El Grupo Nacional de Estudio sobre el Tumor de Wilms ha creado un sistema de clasificación clínicopatológico según el cual, la etapa clínica la determina el cirujano pediatra en la sala de operaciones y la confirma el patólogo.

La clasificación se basa en el grado de extensión macroscópica y microscópica del tumor y es la misma para tumores con características histológicas favorables o desfavorables.

Por lo tanto, los pacientes deberán ser caracterizados utilizando ambos criterios. (25)

La anaplasia difusa como es la presencia de mitosis irregular, tamaño nuclear grande, y hipercromía. La anaplasia focal tiene pronóstico similar al de histología favorable. Esto se ha demostrado en otros estudios incluidos Estudio Nacional de Tumor de Wilms (NWTS-1) (26)

En el tumor de Wilms se reconocen histología favorable y desfavorable. El grupo desfavorable comprende los tumores de Wilms con anaplasia (nuclear extrema y atipia citológica). La anaplasia está presente en alrededor del 5% de los tumores de Wilms y es más común en los niños mayores, alcanzando un pico en aproximadamente 5 años de edad. Esta variante histopatológica es también más frecuente en pacientes afroamericanos. La anaplasia puede ser focal o difusa siendo la focal de pronóstico más favorable.(27)

En general de los tumores malignos en la infancia, se estima una tasa de mortalidad de  $26.7 \times 106$ , la cual es casi tres veces más alta a la reportada para el mismo grupo de edad de la población de EUA en el año de 2001.(28)

La sobrevida global observada en tumores sólidos malignos en EUA fue del 75% en un periodo de tres años, porcentaje superior al 35% reportado en países en vía de desarrollo. (29,30)

En España en el 2009, la supervivencia global fue del 83% (15 pacientes) con un período libre de enfermedad de entre 1 y 24 años. De una población estudiada de 18 niños con tumor de Wilms bilateral, en 3 de estos pacientes se realizó un trasplante renal (17%) con buena evolución en todos los casos desde el punto de vista clínico y analítico. Tres pacientes fallecieron (tasa de mortalidad: 17%) por insuficiencia renal progresiva en un caso y evolución de la enfermedad en los otros 2 (recidiva tumoral local y metástasis a distancia). (31)

131 pacientes fueron tratados según el protocolo SIOP-9, la supervivencia global fue del 90% y analizada por estadios: estadio I: 94,5%; estadio II:87,7%; estadio III:90,9%; y estadio IV:78,5%, siendo similar a las grandes series de la SIOP y NWTS. (32,33)

Más significativamente, en Kenia, se encontró que los que terminaron terapia estándar de tratamiento lograron una tasa de supervivencia hasta del 94% a los dos años. Y en gran medida disminuyó el riesgo de muerte.(34)

Una de las consecuencias más graves tardías del tratamiento para el cáncer es desarrollo de una neoplasia maligna secundaria (SMN). Estudios recientes realizados en América del Norte, Gran Bretaña y Escandinavia han demostrado una incidencia aumentada de

las SNM entre los supervivientes Tumor de Wilms en comparación con la población general. (35)

Las recurrencias en el lecho quirúrgico en niños en estadios III, IV y V son de 16.2%, 15%, y 37.9% respectivamente, así como recaída del tumor de Wilms no es poco común y representa aproximadamente el 15% de los tumores de Wilms con histología favorable. La mayoría de los tumores recurrentes de Wilms se han notificado a ocurrir en los primeros 2 años después del diagnóstico primario, por el contrario, con retardo largo de recidivas tardías, que se define como de 5 años después del diagnóstico inicial. (36)

Los resultados al tratamiento para niños con tumor de Wilms recurrente son pobres, especialmente si tienen factores de riesgo como: histología desfavorable, recurrencia temprana, tratamiento previo con tres drogas, recaída no confinada al pulmón, recaída abdominal después de radioterapia.

Los niños en estadio II tienen un riesgo de recurrencia local 4 veces mayor si existe derramamiento del tumor durante el transoperatorio. La recaída exclusivamente pulmonar, en lecho quirúrgico no radiado, y las ocurridas 12 meses posterior al diagnóstico de lesiones en etapa I con Histología favorable, pueden ser tratadas con Actinomicina D y Vincristina. La recaída en pacientes con histología desfavorable en pacientes con tratamiento inicial con Actinomicina D, Vincristina y Doxorubicina, en recaídas a sitios distintos a pulmón o recaídas en abdomen radiado, de indica quimioterapia con ICE, Cirugía de reintervención y radioterapia.(37,38)

La mejoría del pronóstico para los pacientes que padecen tumor de Wilms es un gran ejemplo de la potencia de los ensayos clínicos multicéntricos para investigar e identificar los mejores tratamientos disponibles a fin de proporcionar la mejor calidad de atención a los pacientes. Hay diferencias interesantes entre las filosofías terapéuticas del grupo de estudio de tumor de Wilms de los EUA, cuyos miembros recomiendan la biopsia inicial y la extirpación del tumor seguido por quimioterapia, y las de sociedad Internacional de Oncología Pediátrica cuyos miembros recomiendan quimioterapia temprana seguida de biopsia y nefrectomía una vez inicia la quimioterapia. Ambos enfoques han tenido excelentes resultados. Conocer la genética del tumor de Wilms y la futura cartografía del genoma puede ayudar mucho a decidir el tratamiento individualizado para los pacientes y hallar un equilibrio para los tratamientos más eficaces con los menores efectos tóxicos. (39)



**Cuadro I. Sistema de estadificación para tumores renales (NWTs).**

Etapa I	(a) Tumor confinado al riñón y completamente resecado (b) No hay ruptura tumoral antes o después de la resección (c) No hay involucramiento de los vasos del seno renal (d) Márgenes quirúrgicos libres de tumor
Etapa II	(a) El tumor se extiende a través del riñón, pero completamente resecado (b) No hay tumor residual en los márgenes quirúrgicos (c) Trombo tumoral en los vasos fuera del riñón, pero fueron removidos en bloque con el tumor
Etapa III	Tumor residual confinado al abdomen: (a) Ganglios linfáticos del abdomen y/o pelvis infiltrados (b) Contaminación peritoneal difusa por el tumor (c) Implantes tumorales en la superficie peritoneal (d) Márgenes quirúrgicos positivos micro o macroscópicamente (e) El tumor no fue resecado completamente por involucramiento de estructuras vitales
Etapa IV	Presencia de metástasis hematógenas o de ganglios linfáticos, fuera de la cavidad abdominal y pélvica
Etapa V	Tumor de Wilms bilateral al momento del diagnóstico. Debe realizarse una estadificación por separado

**Cuadro I.** Etapas de la enfermedad fue asignada de acuerdo a los criterios de estadificación quirúrgica-histopatológica del NWTs. (40)

**ESTADIOS SIOP**

<b>I</b>	Tumor confinado a riñón, resección completa. Tumor invasor sin invadir pelvis. No extensión a vasos de seno renal.
<b>II</b>	Tumor con extensión más allá de la capsula, resección completa. Extensión a seno renal Infiltración a órganos adyacentes o vena cava.
<b>III</b>	Resección incompleta de tumor Margen quirúrgico positivo Penetración7 implantación peritoneal Tumor al margen de vasos o uréter. Biopsia previa a quimioterapia o cirugía.
<b>IV</b>	Metástasis hematógena, pulmón, hígado, cerebro o hueso.
<b>V</b>	Tumor bilateral.

**CUADRO II.** Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica. (19)

**CLASIFICACIÓN DE RIESGO**

	NWTSGP/ COG	SIOP
<b>BAJO RIESGO</b>	MESOBLASTICO	MESOBLASTICO NEFROMA CISTICO DIFERENCIADO
<b>RIESGO INTERMEDIO</b>	HISTOLOGÍA FAVORABLE	NO ANAPLASICO ANAPLASICO FOCAL
<b>ALTO RIESGO</b>	ANAPLASICO CELULAS CLARAS SARCOMA RABDOIDE	ANAPLASICO DISFUSO CELULAS CLARAS SARCOMA RABDOIDE

**CUADRO III.** Clasificación de riesgo NWTSGP/ SIOP (19)

### **CLASIFICACIONES NWTSG/ COG**

<b>NWTS 1</b>	ESTADIO I que no requiere radiación postoperatoria. Vincristina y Dactinomicina o más efectivo en combinación.
<b>NWTS 2</b>	Vincristina/Dactinomicina efecto comparativo al recibir 6 vs 15 meses en estadio I.
<b>NWTS 3</b>	11 semanas de vincristina/dactinomicina en estadio I. Doxorrubicina en estadio II 10 Gy de radiación suficiente en estadio III. Ciclofosfamida de ningún beneficio en estadio IV de Histología favorable.
<b>NWTS 4</b>	Pulsos de actinomicina y doxorrubicina, mejoran la toxicidad hematológica 6 meses de quimioterapia suficiente para estadio II-IV. Tumor diseminado incrementa riesgo local de recurrencia.
<b>NWST 5</b>	La pérdida de heterocigosidad en los cromosomas 1p y 16q predice la recurrencia de tumores de histología favorable. 100% de supervivencia a los 2 años para los niños <2 años de edad con <550 g, el estadio I, de histología favorable Los tumores tratados con nefrectomía
<b>SIOP</b>	
<b>SIOP 1</b>	Supervivencia igual para radioterapia preoperatoria versus cirugía inmediata Radiación reducida rotura del tumor preoperatorio La supervivencia libre de recaída menor en los pacientes después de la rotura intraoperatoria
<b>SIOP 2</b>	Tumor reduce cuando es tratado con la radiación y la dactinomicina vs cirugía inmediata.
<b>SIOP 5</b>	Preoperatorio: vincristina / dactinomicina equivalente a la radiación con dactinomicina para evitar la rotura del tumor
<b>SIOP 6</b>	Vincristina / dactinomicina comparativamente efectiva cuando se administra por 17 vs a 38 semanas en el estadio I. Recurrencia más altas en la etapa II tumores con ganglios negativos si la radioterapia no recibió
<b>SIOP 9</b>	Vincristina / dactinomicina comparativamente efectiva cuando se administra durante 4 frente a 8 semanas con respecto a distribución de los estadios y la reducción del tumor.
<b>SIOP 93-01</b>	Etapa I, de riesgo intermedio, tumores anaplásicos tiene igual a 2 años de supervivencia libre de eventos con 4 semanas versus 18 semanas de quimioterapia adyuvante.

**CUADRO IV.** Cuadro Comparativo de clasificación NWTSG/SIOP (19)

### **TASAS DE SOBREVIDA DE TUMOR DE WILMS**

	ESTADIO	% DE RECAIDA/LIBRE DE EVENTO	% SOBREVIDA TOTAL
<b>NWTS 4</b>	I	94.9 (2 AÑOS)	98.7 (2 AÑOS)
	II	83.6 (8 AÑOS)	93.8 (8 AÑOS)
	III	88.4 (8 AÑOS)	93 (8 AÑOS)
	IV	80.6 (2 AÑOS)	89.5 (2 AÑOS)
<b>NWST 5</b>	I (< 2 AÑOS DE EDAD Y MENOR DE 550 GR)	86.5 (2 AÑOS)	100 (2 AÑOS)
<b>SIOP 9</b>	I	88 (2 AÑOS)	93 (2 AÑOS)
	II,N0	85 (2 AÑOS)	88 (2 AÑOS)
	II,N1 Y 3	71 (2 AÑOS)	85 (2 AÑOS)
<b>SIOP 93-01</b>	I	88.3 (5 AÑOS)	97 (5 AÑOS)

**CUADRO V.** Tasas de sobrevida de tumor de Wilms de acuerdo a NWTS/SIOP (19).

### **3.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Es necesaria la realización de estudios descriptivos de sobrevida en pacientes pediátricos con Tumor de Wilms de histología anaplasia con diversos tratamientos de quimioterapia utilizados en Centro Médico Nacional La Raza, por su comportamiento; tomando como referencia la literatura que es del 55% a 5 años.

### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es el la sobrevida global en pacientes pediátricos del Tumor de Wilms de histología anaplasia en el servicio de oncología de Centro médico La Raza del periodo 2002 al 2012?

### **5.- OBJETIVOS**

#### **5.1.1- OBJETIVO GENERAL**

Determinar la sobrevida global de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumor de Wilms de histología anaplásica en el periodo comprendido del 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012.

### **5.1.2.- OBJETIVO ESPECIFICO**

Determinar la Sobrevida Global de pacientes pediátricos diagnosticados con Tumor de Wilms de histología anaplásica, obteniendo frecuencias de edad, género, estadios, tipo de quimioterapia.

## **6.- JUSTIFICACIÓN**

En nuestros días, dos medidas importantes para valorar la eficacia de un tratamiento las constituyen, la obtención de las cifras de sobrevida (SG) logradas con éste.

Sobrevida o supervivencia global (SG), equivale al tiempo que transcurre desde que un individuo contrae una enfermedad hasta que fallece o se demuestra su curación por un seguimiento mantenido de por vida. Su estudio puede hacerse de forma global o en relación con parámetros específicos (grupos étnicos, sexo, raza, localización tumoral, tipos de tratamientos, etcétera) en un período de tiempo determinado. Las cifras de SG pueden medirse a partir del diagnóstico de la enfermedad o desde el inicio de sus síntomas, también a partir del inicio o final de un tratamiento, hasta la curación o la muerte del enfermo. Por regla general, se determina la sobrevida global a partir de la fecha del diagnóstico clínico-histológico hasta el último control o última consulta del paciente sea en tratamiento o vigilancia.

Tanto la SG como se expresa en cifras porcentuales observadas en lapsos de tiempos convencionales de días, semanas, meses o años, pero se prefiere para darle valor a cualquier estudio, utilizar resultados obtenidos en períodos largos, de preferencia meses o años.

Es importante determinar la sobrevida obtenida en pacientes con Tumor de Wilms de histología anaplásica durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos por estadio han tenido impacto en la sobrevida global, con respecto a lo referido en la literatura, la cual la sobre vida global es de 55%.

## **7.- HIPÓTESIS GENERAL**

La sobrevida de tumor de Wilms de Histología Anaplásica es de 55% de acuerdo a la literatura; en el Centro Médico Nacional La Raza es mayor la sobrevida con protocolos utilizados del Estudio Nacional de Tumor de Wilms 5.

## **8.- MATERIALES Y MÉTODOS:**

**Lugar donde se desarrolló el estudio:** Servicio de Oncología Pediátrica, del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional La Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a partir del mes de Febrero del 2015.

## **9.- DISEÑO DE ESTUDIO:**

Estudio descriptivo retrospectivo.

**Población de estudio:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms de histología anaplásica que recibieron tratamiento en esta unidad durante el periodo de 1 de enero 2002 al 31 de diciembre del 2012.

## **10.-CRITERIOS DE SELECCIÓN**

**10.1.1.- Criterios de inclusión:** Pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms de histología anaplásica que iniciaron tratamiento en el Centro Médico Nacional La Raza, en el periodo comprendido de 1 enero del 2002 a 31 de diciembre del 2012.

**10.1.2.- Criterios de exclusión:** Pacientes que hayan recibido tratamiento previo de quimio y radioterapia en otro hospital.

**10.1.3.- Criterios de eliminación:** Que no se obtengan datos completos del expediente clínico.

## **11.- VARIABLES:**

### **11.1. Variables de Inclusión:**

Variable dependiente: Diagnóstico de tumor de Wilms en niños del Centro Médico Nacional La Raza en el periodo 2002 al 2012.

#### **11.1.1 Tumor de Wilms**

Definición conceptual: Tumor maligno primario derivado del blastema metanéfrico primitivo.

Definición Operacional: Tumor maligno renal, identificado por patología, que puede tener histología favorable (estroma, blastema, epitelio) o histología desfavorable o anaplásica.

Escala de Medición : Categórica, nominal.

Tipo de Variable: Cualitativa.

Categorización: 0= Tumor de Wilms de histología favorable. 1= Tumor de Wilms de histología anaplásica.

### **11.1.2 Protocolo de tratamiento**

Definición conceptual: Sistema o método que se emplea para curar o aliviar una enfermedad.

Definición Operacional: Tipo de quimioterapia, aplicación de radioterapia o cirugía local a un paciente.

Escala de Medición : Categórica, nominal.

Tipo de Variable: Cualitativa.

Categorización: 0= Vincristina. 1= Ciclofosfamida, 2=Epirrubicina, 3= Actinomicina, 4= amifostina, 5= Oxaliplatino, 6= Irinotecan, 7= Doxorrubicina, 8= Etopósido, 9= Radioterapia, Cirugía.

### **11.1.3 Sobrevida Global (SG)**

Definición conceptual: Tiempo desde diagnóstico de la enfermedad en cuestión o comienzo del tratamiento hasta la presentación del suceso final en este caso la muerte.

Definición Operacional: Tiempo que transcurre desde el inicio de tratamiento en pacientes con diagnóstico patológico de Tumor de Wilms hasta la muerte del paciente si esta ocurre o ausencia de tumor.

Escala de Medición : De razón , continua

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Unidad: años.

## **11.2 VARIABLES DE CONFUSIÓN:**

### **11.2.1 Edad**

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona.

Definición Operacional: Años cumplidos desde el nacimiento hasta el momento.

Escala de Medición : Ordinal, de intervalo.

Tipo de Variable: Cuantitativa.

Intervalo:0= 0-60 meses 1= 61-120 meses.

### **11.2.3 Género**

Definición conceptual: Condición orgánica masculina o femenina.

Definición Operacional: Identificación referida en expediente clínico, hombre o mujer.

Escala de Medición : Dicotómica

Tipo de Variable: Cualitativa

Unidad:0= hombre 1=mujer.

### **11.2.4 Estadio**

Definición conceptual: Etapa o fase de un proceso, desarrollo o transformación.

Definición Operacional:

Estadio I.-Tumor intrarrenal

Estadio II.-Tumor que invade la capsula de gerota, la grasa perirrenal y los vasos renales

Estadio III.-Tumor que rompe la capsula de gerota, es parcialmente resecado o hay ganglios retroperitoneales

Estadio IV.-Tumor que da metástasis a hígado y pulmón.

V. Tumor bilateral.

Escala de Medición : Ordinal  
Tipo de Variable: Cualitativa  
Unidad: 0= I, 1=II, 2=III, 3=IV, 4=V.

### **11.2.5 Muerte**

Definición conceptual: Cesación o término de la vida.  
Definición Operacional: Referencia de certificado de defunción en expediente.  
Escala de Medición : Dicotómica  
Tipo de Variable: Cualitativa  
Unidad:0= si 1=no

### **11.2.6 Vivo:**

Definición conceptual: Que continúa vigente o que no ha dejado de existir.  
Definición Operacional: Referencia de expediente médico, ausencia de certificado de defunción.  
Escala de Medición : Dicotómica  
Tipo de Variable: Cualitativa  
Unidad:0= si 1=no

## **12.- DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms de histología anaplásica que recibieron tratamiento en el servicio de oncología pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012 se les realizó revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos de pacientes con Tumor de Wilms de histología anaplásica incluyendo edad, sexo, estadio, tratamiento y resultados del mismo, así como su evolución, después se determinara la sobrevida global de estos pacientes.

## **13.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global, así como mediante la prueba de Log Rank y Wilcoxon se compara si hay significancia estadística entre los diferentes tratamientos de quimioterapia utilizados para determinar si hay algún factor que determine mayor sobrevida para este tipo de pacientes o bien determinar cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes. Además se obtuvieron frecuencias en relación a edad, género, estadio.

## 14.- ASPECTOS ÉTICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación sin riesgo de acuerdo al reglamento de investigación en salud, ya que se evaluaron expedientes clínicos, carnet de quimioterapia, base de datos para determinar la SG con Tumor de Wilms de histología anaplásica.

## 15.- FACTIBILIDAD

### RECURSOS HUMANOS:

Fue llevado a cabo por médicos adscritos al servicio de Oncología Pediátrica y residente de tercer año de Pediatría, al recabar datos de expedientes, carnet de quimioterapia y base de datos del servicio de Oncología Pediátrica del Centro Médico Nacional La Raza.

### RECURSOS MATERIALES:

Hoja de recolección de datos, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, Base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico.

**RECURSOS FINANCIEROS:** No requeridos

## 16.- RESULTADOS

Fueron en total 68 pacientes, 26 hombres y 42 mujeres( Gráfica 1) con una edad promedio al momento del diagnóstico de 45 meses, en total fueron 15 pacientes en Estadio I, 10 pacientes en Estadio II, 22 pacientes en Estadio III, 13 pacientes en EIV y 2 pacientes en Estadio V. En cuanto al tipo de histología 58 pacientes fueron de histología favorable y 4 pacientes de histología desfavorable (6.4%). De estos pacientes fue analizada la sobrevida global de acuerdo al estadio y a la histología.

Gráfica 1.





Gráfica 2.



A Todos los pacientes se les realizó historia clínica y examen físico completo, no encontramos síndromes asociados a tumor de Wilms en ninguno de estos casos, los exámenes de laboratorio fueron encaminados a conocer la función renal, hepática y la condición hematológica basal, de los estudios de imagen se tomaron tomografías de tórax y abdomen de los cuales se encontraron 13 casos metástasis 6 a hígado y 5 a pulmón y 2 casos con metástasis a ambos órganos. La tomografía de abdomen nos permitió delinear la localización, el tamaño y extensión de la masa, el ultrasonido abdominal también fue efectuado en todos los pacientes nos permitió confirmar el origen renal del tumor demostrar la presencia de un riñón contralateral e identificar la extensión del tumor hacia la vena cava superior en 4 pacientes y fue un estudio complementario a la tomografía abdominal.

El tratamiento que se les otorga a los pacientes fue la nefroureterectomía unilateral, el tratamiento de quimioterapia fue administrado una vez que se confirmó el estudio histopatológico de los cuales 58 pacientes tuvieron histología favorable (estroma, blastema o epitelio) y 4 pacientes tuvieron histología desfavorable (con anaplasia).

En los tumores bilaterales que fueron 2 casos fue necesaria una exploración quirúrgica para toma de biopsia de ambos tumores de ganglios linfáticos. La resección primaria de los dos tumores puede realizarse siempre y cuando se asegure la preservación de por lo menos 2/3 partes del parénquima renal, de lo contrario debe deferirse y utilizar únicamente quimioterapia en esta caso a un paciente se le realizó la nefroureterectomía bilateral y al otro se le dio únicamente quimioterapia neodyuvante con vincristina semanal y una dosis de actinomicina D y después de la tercera vincristina la nefroureterectomía bilateral con preservación de más de 2/3 partes del parénquima renal.

Para el manejo de quimioterapia se utiliza el protocolo del NWTS5 (National Wilms Tumor Study 5) desde el 2011, se reportó en los estadios I, III, IV de histología anaplásica se les administro vincristina semanal por 10 dosis más ciclofosfamida alterna con etopósido, más epirrubicina cada 21 días, así como la radioterapia abdominal.

En casos de desabasto nacional de actinomicina se otorgaba el mismo esquema pero en suplencia de este se le administraba antracíclico, y como quimioterapia de rescate fue utilizado el esquema ICE (Ifosfamida, carboplatino, etoposido ) en 6 pacientes.

La radioterapia fue otorgada e todos los pacientes con Estadio III y IV de histología favorable, así como en todos los pacientes con EII, EIII y EIV de histología desfavorable. Así como en pacientes que habían recibido quimioterapia preoperatorio o neoadyuvante cuando la indicación había sido la irresecabilidad del tumor.

Se dio radioterapia al lecho quirúrgico cuando los ganglios del hilio renal fueron positivos, cuando existió residual macroscópico o microscópico confinado al flanco o bien cuando había ganglios paraaórticos.

Se otorgó radioterapia a todo el abdomen cuando existían implantes peritoneales, enfermedad residual abdominal macroscópica, derramamiento difuso durante la cirugía, ruptura tumoral intraperitoneal antes o durante la cirugía.

De los 68 pacientes fueron eliminados 6 por tener datos incompletos y solo se obtuvieron datos completos de 62 pacientes a los cuales se les analizó.

La sobrevida global a 5 años para estos 62 pacientes de histología favorable fue del 95.2%. Se llevó a cabo el análisis estadístico de los diferentes estadios de la enfermedad con la prueba de Log-Rank en la cual si se aprecia una diferencia significativa  $P=0.32$ , ya que los pacientes en Estadio I y II vivieron el 100%, mientras que en el estadio III vivieron solo el 95.5% y en el estadio IV vivieron el 84.6%. Mientras que cuando el tumor se encontró bilateralmente en dos casos estos pacientes vivieron el 100%, en histología favorable.

## Tumor de Wilms: Supervivencia

**Supervivencia global** a 5 años: 95.2% (N = 62) Histología Favorable.

Promedio de tiempo actuarial de supervivencia: 7.9 años, IC95% = 7.5 – 8.3 años

**Tabla 1.-Supervivencia global por grupo clasificación = 0.32** (*estadístico Log-Rank*)

Clasificación oncológica	N	%	Número fallecimientos
Estadio I	15	100	0
Estadio II	10	100	0
Estadio III	22	95.5	1
Estadio IV	13	84.6	2
Estadio V	2	100	0

### **SUPERVIVENCIA POR TIPO DE HISTOLOGIA**

En cuanto a la supervivencia de los pacientes por tipo de histología, los pacientes con histología favorable en total 58, fallecieron 2, vivieron el 96.6% con un tiempo de seguimiento de 8 años, los pacientes con histología anaplásica fueron 4, falleció 1, vivieron el 75% de los pacientes, con un tiempo de seguimiento de 4.8 años. Al llevar a cabo el análisis estadístico de Log-Rank se aprecia una diferencia significativa entre estos dos grupos  $p=0.042$ , ya que los pacientes con histología favorable tuvieron menos fallecimientos, lo que es esperado debido a que la histología anaplásica (desfavorable) en relación a su comportamiento referido en la literatura. (Tabla 2 y 3).

La presentación de Tumor de Wilms de histología anaplásica obtuvo las siguientes frecuencias: en edad predominantemente menores de 60 meses en un 75% (Gráfica 3); género relación 1:1,(Gráfica 4); estadio I con mayor frecuencia (n=2) (Gráfica 5), quimioterapia utilizando en el 75% de los pacientes esquema VACE, reportándose finado 1 paciente en estadio III.(Tabla 3).

**Tabla 2.-Supervivencia por tipo de histología:P = 0.042 (estadístico Log-Rank)**

Promedio supervivencia actuarial histología favorable: 8.0 años, IC95% = 7.7 – 8.3 años  
 Promedio supervivencia actuarial histología desfavorable: 4.8 años, IC95% = 2.5 – 7.2 años

Tipo histología	N	%	Número fallecimientos
Favorable	58	96.6%	2
Desfavorable	4	75%	1

**Tabla 3. Frecuencia de Tumor de Wilms de histología anaplásica**

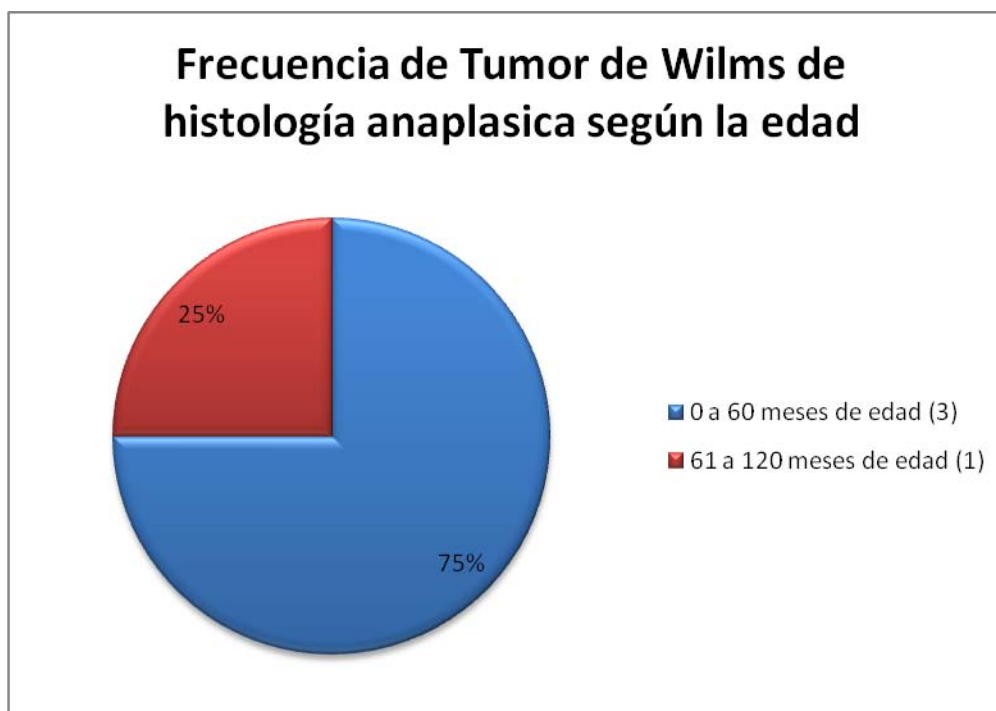
Folio	Edad*	Género	Estadio	Tipo de quimioterapia**	Estado actual
5	12	Hombre	I	3 +radioterapia	Vivo
17	57	Mujer	III	11+radioterapia	Muerto
20	44	Hombre	I	11+radioterapia+cirugía	Vivo
57	84	Mujer	IV	11+radioterapia+cirugía	Vigilancia

\*Edad en meses.

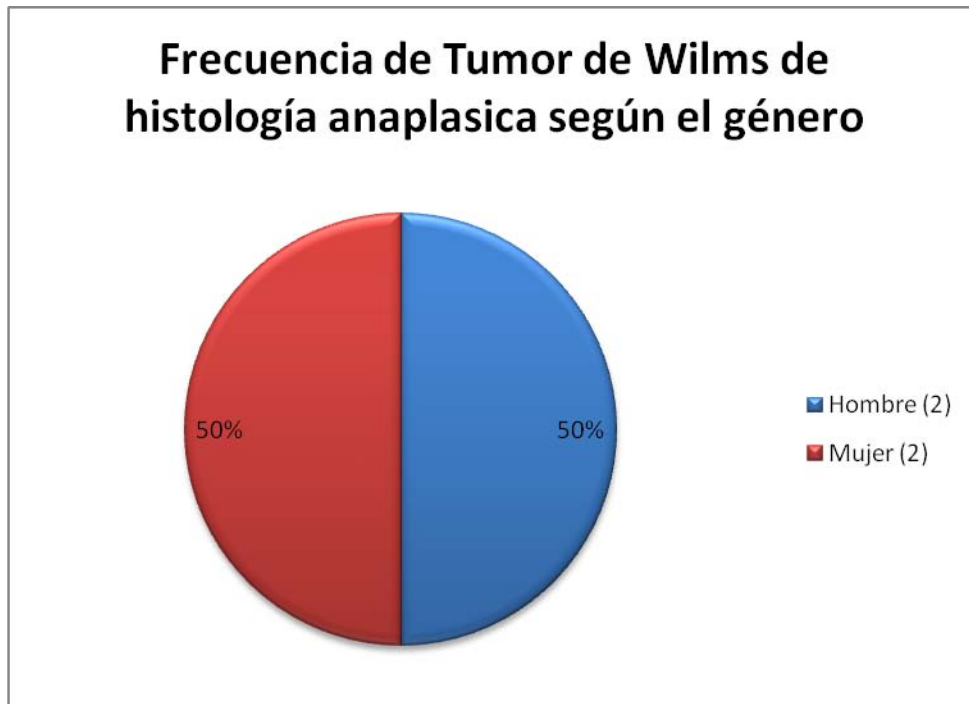
\*\*3=Vincristina + Actinomicina + Epirrubicina por 24 semanas más Radioterapia.

\*\*11=Vincristina + Actinomicina + Ciclofosfamida + Etopósido (VACE).

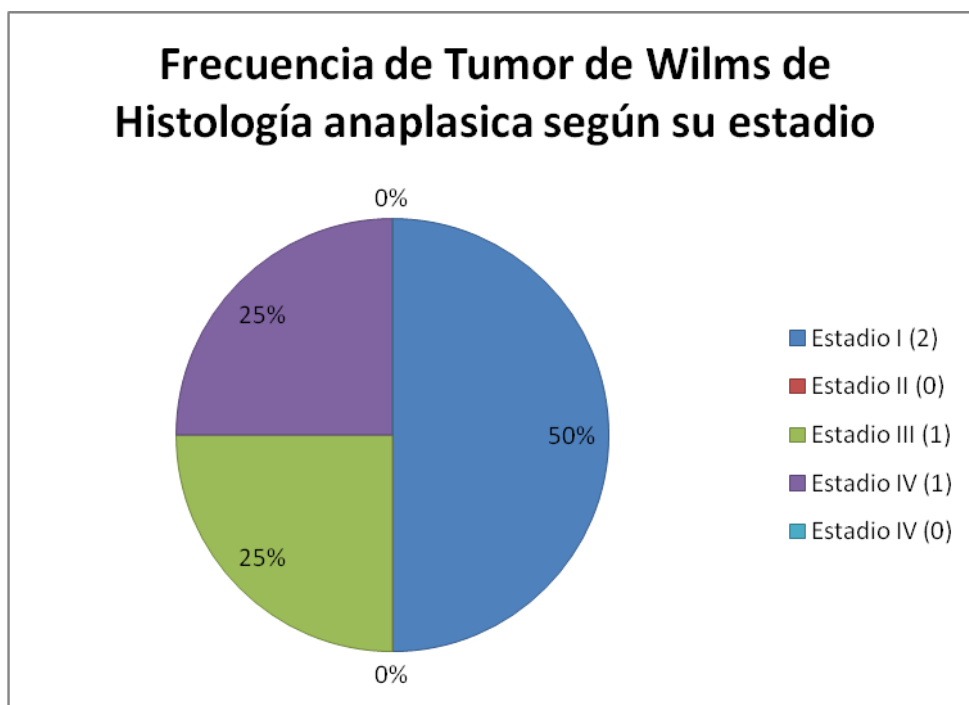
**Gráfica 3.**



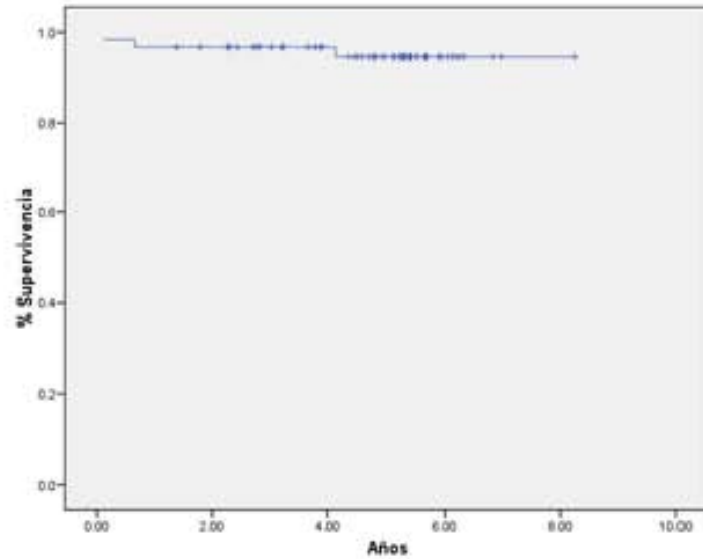
**Gráfica 4.**



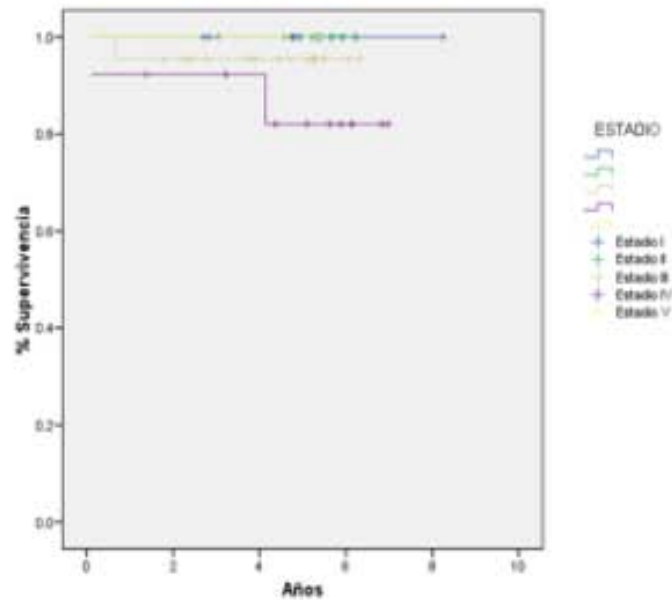
**Gráfica 5.**



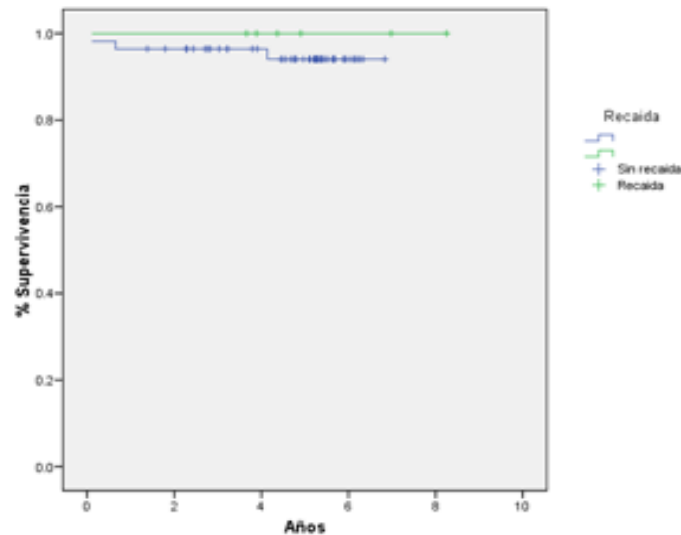
**Fig. 1.** Supervivencia global de 62 niños con tumor de Wilms.



**Fig. 2.** Supervivencia de niños con tumor de Wilms de acuerdo con el estadio.



**Fig.3** Supervivencia de niños con tumor de Wilms, de acuerdo por la presencia de recaída.



## 17.-DISCUSIÓN

El NWTSG (National Wilms Tumor Study Group) y la SIOP (Sociedad Internacional de Oncología pediátrica), han proporcionado el marco científico y administrativo para la evaluación de varios esquemas de tratamiento en niños con tumores renales. Estos estudios han arrojado muy altos porcentajes de supervivencia mientras que demostraban que el tratamiento puede ser individualizado de acuerdo a factores de riesgo bien definidos, identificados con más precisión en tumores no pretratados. La SIOP ha enfocado sus investigaciones al tratamiento prequirúrgico, las investigaciones aportadas han llevado a la modificación de conductas terapéuticas que han resultado en altos porcentajes de supervivencia de pacientes con este tipo de tumor aun con histología anaplásica. Los resultados logrados por ambos grupos rigen en la actualidad los lineamientos para el tratamiento del tumor de Wilms. La extracción quirúrgica del tumor sigue siendo la piedra angular en el tratamiento, la estadificación minuciosa es esencial posterior del uso de radioterapia y la administración del régimen de quimioterapia apropiado de acuerdo al estadio y al tipo histológico del tumor. La radioterapia debe administrarse en todos los casos en que la histología demuestra anaplasia, la adición de ciclofosfamida y etopósido al régimen anterior ha resultado muy conveniente para tratar los pacientes con histología anaplásica como lo realizamos nosotros en este estudio, ya que nuestros pacientes con tumor de Wilms de histología anaplásica fueron tratados con el régimen que marca el protocolo NWT55.

La sobrevida reportada a nivel internacional para el tumor de Wilms de histología anaplasica fue del 55% en un tiempo de seguimiento de 5 años. Mientras que la nuestra es del 75% en un tiempo de seguimiento de 4.8 años. Esto se logro gracias a la extirpación quirúrgica adecuada del tumor en 2 de nuestros pacientes y al uso de radioterapia así como la administración de las drogas que marca el NWST5 para histología anaplasica, nosotros a los pacientes con estadio I de histología anaplasica los tratamos con vincristina y actinomicina por 24 semanas, mientras que los pacientes con estadio II y IV de histología anaplásica difusa fueron tratados con vincristina, epirrubicina, ciclofosfamida y etopósido por 24 semanas más la radioterapia.

## **18.- CONCLUSIÓN**

La sobrevida global de los pacientes con tumor de Wilms de histología anaplásica del periodo de 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012 en centro médico Nacional La Raza fue de 75% mayor en comparación con lo referido en la literatura a nivel internacional de 55% a 5 años. Los pacientes con histología favorable en total 58, fallecieron 2, vivieron el 96.6% con un tiempo de seguimiento de 8 años, los pacientes con histología desfavorable (anaplásico) fueron 4, falleció 1 en estadio III, reportándose vivos el 75% de los pacientes, con un tiempo de seguimiento de 4.8 años. Al llevar a cabo el análisis estadístico de Log-Rank se aprecia una diferencia significativa entre estos dos grupos  $p=0.042$ , ya que los pacientes con histología favorable tuvieron menos fallecimientos, lo que es esperado debido a que la histología desfavorable su naturaleza es más agresiva.



## 19 .- BIBLIOGRAFÍA

1. Rostion C., Grandejean T., Bustamante P., Gac K., varas J. / Tumor de Wilms: Asociación de complicaciones quirúrgicas y hallazgos clínicos e imagenológicos. / Rev. Ped. Elec. 2007; Vol. 4 (1): 7-12.
2. Almanza, Lenin, Araúz, Belen A., Tumor de Wilms Bilateral, Revista Médico Científica, 2009; Vol. 14 (2): 23-27.
3. Lares I., García F., Sosa M., Loera V. Galaviz C., Carrete A., Morbilidad y Mortalidad por cáncer: Experiencia del centro estatal de cancerología de la S.S.A. del estado de Durango, México. Rev. Cub. He. 2010; Vol. 48(3): 229-241.
4. Jadali F., Sayadpour D., Rakhshan M., Karimi A., Rouzrokh M., Et al. / Immunohistochemical Detection of p53 Protein Expression as a Prognostic Factor in Wilms' Tumor / Iranian Journal of Kidney Diseases 2011; Vol. 5 (3): 149-153.
5. Manrique M., Narvaez C., Guzman P., Pedraza M. Estudio de supervivencia en pacientes pediátricos con cáncer atendidos en el Centro Javeriano de Oncología. Univ. Med. Bogotá (Colombia). 2012: 53(2): 120-125.
6. Vargas Y. / Tumor de Wilms / Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica; 2013; Vol. LXX (605): 55-57.
7. Quintero J., Rojas E., Vigil J. / Tumor de Wilms: Cirugía de rescate renal en Pediatría / Revista Mexicana de Cirugía Pediátrica; 2006; Vol. 13 (2): 63-68.
8. Phoenix A., Zeng R., Alonzo T., Gerbing R., Miller K., Et al. / Prevalence and prognostic implications of WT1 mutations in pediatric acute myeloid leukemia (AML): a report from the Children's Oncology Group/ American Society of Hematology: Blood 2010; Vol. 116 (5): 701-710.
9. Ávila M., Espinoza H. / Síndrome nefrótico secundario a tumor de Wilms / Revista Mexicana de Pediatría, 1999; Vol. 66 (2): 61-63.
10. Guruprasad B., Rohan B., Kavitha S., Madhumathi D. S., Lokanath D., Appaji L. / Wilms' Tumor: Single Center Retrospective Study from South India / Indian J Surg Oncol 2013; Vol 4 (3): 301-304.
11. Rojas E. / Tumor de Wilms / Revista Medica de Costa Rica y Centroamerica 2011; Vol. LXVIII (599): 515-518.
12. Del Ángel X. E. / Tumor de Wilms bilateral con áreas focales de anaplasia: reporte de un caso / Rev Mex Urol 2013; Vol. 73(6): 287-291.
13. N. Huddart S. / Wilms' tumour – The surgical issues / Paediatrics and child health 2013; Vol. 24(4): 137-142.
14. Hernández R. / El tumor de Wilms. Un paradigma de heterogeneidad genética / Revista Habanera de Ciencias Médicas 2011; Vol. 10 (2): 213-223.
15. Martínez R., Labrada E., Vialat V., Vázquez E. / Tumores retroperitoneales en la infancia. Hospital Pediátrico Universitario Centro Habana; 2013; Artículo Original: 1-9.
16. Hernández A., Aguirre A., Fuentes H., Rodríguez C., Trejo L., Et al. WT1: Sexo, Vida y Muerte. Ciencia UANL 2004; Vol. VII(3): 342-347.
17. Heesch S., Goekbuget N., Stroux A., Ortiz J., Schlee C., Burmeister T., Et al. Pronostic Implication Of Mutations and Expresion of the Wilms' Tumor 1 (WT1) gene in adult acute T-lymphoblastic leukemia. Haematologica 2010;95(6): 942-949.

18. Morgenstern BZ., Krivoshik AP., Rodriguez V., Anderson PM. / Wilms' tumor and neuroblastoma 2004/ Acta Paediatr Suppl; Vol. 445: 78-85.
19. Heuvel M., Grundy P., Graf N., Pritchard K., Bergeron C., Patte C., Et al. / Characteristics and Survival of 750 Children Diagnosed With a Renal Tumor in the First Seven Months of Life: A Collaborative Study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms' Tumor Study Groups. *Pediatr Blood Cancer* 2008; Vol. 50: 1130-1134.
20. Geason J., Lorenzo A., Bowlin P., Koyle M. / Innovations in the management of Wilms' tumor / *Ther Adv Urol* 2014; Vol. 6 (4) 165-176.
21. Israels T., Moreira C., Scanlan T., Molyneux L., Kampodeni S., Hesselning P., Et al. SIOP PODC: Clinical Guidelines for the Management of Children with Wilms' Tumour in a Low Income Setting. *Pediatr Blood Cancer* 2012. DOI 10.1002:1-7.
22. Correa C., Lunegas J., Peralta J. / Tumor de Wilms bilateral y cirugía ahorradora de nefronas; Reporte de caso. / *Univ. Méd.* ISSN 0041-9095. Bogotá Colombia; Vol 54 (4): 549-553.
23. Huerta J. / Oncología para el pediatra de Atención Primaria (II): formas de presentación de las diferentes neoplasias infantiles. / *Form Act Pediatr Aten Prim*, 2014; Vol. 7 (2): 67-74.
24. Protocolo de Tratamiento para Tumor de Wilms adaptado del NWTSG IV.
25. Fernandez I., Cabello R., Fernandez M., Granero R., Tuduri I., Et al. / Manejo quirúrgico del tumor de Wilms bilateral: nuestra experiencia con 18 casos / *Cir Pediatr* 2009; Vol 22: 186-188.
26. Covarrubias G., Bojorquez L., Lopez G. / Tumor de Wilms. Experiencia en el diagnóstico y en el tratamiento de 19 niños. / *Rev Mex Pediatr* 2000; Vol. 67 (6): 251-254.
27. Duran M., Carbajal D., Alcántara A., Romero M., Soriano J. / Tumores renales en niños atendidos en el Hospital General de México / *Rev Mex Pediatr* 2004; Vol. 71 (2): 70-74.
28. Davidoff A. / Tumor de Wilms / *Adv Pediatr* 2012; Vol. 59 (1): 247-267.
29. Gancedo García, Hernández Gancedo, Peñarocha Terés. Tumores Renales. *Pediatr Integral* 2012; XVI(7): 525-532.
30. Jain V., Mohta A., Sengar M., Khurana N. / Is antenatal detection of Wilms' Tumor a bad prognostic marker? / *Indian Journal of Medical and Paediatric Oncology* 2011; Vol. 32 (4): 214-216.
31. Pacheco M., Madero L. / *Oncología Pediátrica / Psicooncología*; Vol. 0 (1) 107-116.
32. Fajardo A. / Mortalidad por Cáncer en niños. / *Bol Med Hosp Inant Mex*; Vol. 62: 1-3.
33. Isa N., Reyes M., Russo M. / Resultados del tratamiento del tumor de Wilms en la población pediátrica. / *Rev Chil Pediatr* 2013; Vol. 84 (6): 628-633.
34. Axt J., Abdallah F., Axt M., Githanga J., Hansen E., Et al. / Wilms Tumor Survival in Kenya/ NIH Public Access: *J Pediatr Surg.* 2013; Vol. 48 (6): 1254-1262.
35. Breslow N., Lange J., Friedman D., Green D., Hawkins M., Et al. / Secondary Malignant Neoplasms following Wilms' Tumor: An International Collaborative Study / NIH Public Access: *Int J Cancer* 2010; Vol. 127 (3): 657-666.
36. So-Young Lee, Kyu-Rae Kim, Jung-Yeol Park, Jae Y Ro. Wilms Tumor with long-Delayed recurrence:25 years after initial treatment. *Korean J Urol* 2012;53:288-292.

37. Guía de practica clínica: SSA-304-10. Tumor de Wilms diagnóstico y tratamiento en pediatría 2010.
38. Perkins S., Shinohara E., DeWees T., Frangoul H. / Outcome for Children with Metastatic Solid Tumors oven the Last Four Decades. / PLOS ONE 2014; Vol. 9 (7): 1-6.
39. Aune G. / Tumor de Wilms / Padiatrics in Review 2008; Vol. 29 (9): 142-143.
40. Quero A., Hernandez J., Reyes U., Álvares R., Vargas M., Tenorio H., / Tumor de Wilms. Características clínicas y resultados del tratamiento. / Pediatría México 2011; Vol. 13 (3): 109-113.
41. Diccionario de la Real Academia Española, 23º edición, 2015, editorial Santillana.
42. Rivera Luna, Tumor de Wilms, Hemato-Oncología Pediátrica, primera edición en español, 2006.

## 20 .- ANEXOS

### ANEXO 1

#### HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

**SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA ANAPLASICA EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 1 DE ENERO DEL 2002 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2012.**

1.-FICHA DE IDENTIFICACION:

FOLIO: \_\_\_\_\_

NOMBRE \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO \_\_\_\_\_

AFILIACION \_\_\_\_\_

EDAD \_\_\_\_\_ GÉNERO \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

2.- ESTUDIO DE PATOLOGÍA:

TIPO DE

HISTOLOGIA: \_\_ FAVORABLE: \_\_\_\_\_ DESFAVORABLE O

ANAPLÁSICA: \_\_\_\_\_

ESTADIFICACION NWTS \_\_\_\_\_

3.-TIPO DE TRATAMIENTO:

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA \_\_\_\_\_

QUIMIOTERÁPICOS APLICADOS: \_\_\_\_\_

TIPO DE TRATAMIENTO RADIOTERAPIA: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

4.-ESTADO ACTUAL

VIVO \_\_\_\_\_

MUERTO \_\_\_\_\_

Sobrevida global (fecha del diagnostico----fecha del último control)