



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Supervivencia de pacientes
pediátricos con Tumor de Wilms
Bilateral y estado final de su función
renal en Hospital Infantil de México
"Federico Gómez" en el periodo
2015 a 2020.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

Dr. Angel Cristóbal Corzo
Centeno



TUTOR:

Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado
MÉDICO ADSCRITO ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



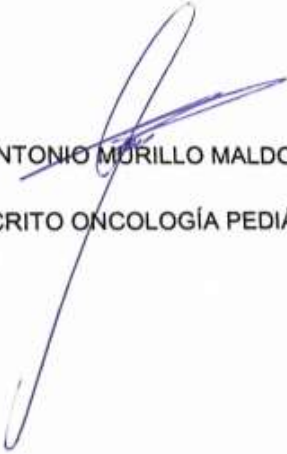
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.

HOJA DE FIRMAS



DR. MARCO ANTONIO MURILLO MALDONADO
MÉDICO ADSCRITO ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

ÍNDICE

	Página
a. Resumen	5
b. Antecedentes	6
c. Planteamiento del problema	17
d. Justificación	18
e. Objetivos	20
f. Hipótesis	21
g. Material y métodos	22
h. Criterios de selección de la muestra	22
i. Definición de variables	23
j. Descripción general del estudio	25
k. Consideraciones éticas	26
l. Resultados y análisis estadístico	27
m. Discusión	37
n. Conclusión	39
o. Cronograma de actividades	41
p. Bibliografía	42

DEDICATORIA

A MIS PADRES:

Elvira del Socorro Centeno Ortega y Jorge Roy Corzo Corzo, por su apoyo desde el momento de inicio de mi carrera y de mis estudios.

Mamá, sé los grandes sacrificios que llevaste en manos para lograr lo que hasta ahora somos, todo esto no lo hubiera logrado sin ti.

Papá, gracias por siempre apoyarme en cada proyecto de mi carrera, nunca me hizo falta un libro o algún material gracias a ti, los amo.

A MIS HERMANOS:

Janette Elvira Corzo centeno y Jorge Corzo Centeno, gracias por la convivencia y la comunicación, yo sé que siempre puedo contar con ustedes y nos comunicamos gracias a nuestro grupo “los monos”, los quiero mucho.

A MIS COMPAÑEROS DE RESIDENCIA:

Susana Osorio, Alberto Saucedo, Sergio cobo y Víctor Olivares, muchas gracias por sus enseñanzas, cada uno con una personalidad única, pero todos con el deseo de ayudar y apoyar a cada uno de nuestros pacientes.

Mariana Hernández, Pamela Taquichiri y Silvia Jorge: pasamos por grandes retos durante nuestra formación, pero fueron como mis hermanas, gracias por acompañarme en los momentos difíciles y en las alegrías como cuando iniciábamos vigilancia de algún paciente como el “Hemoglobino”, las quiero mucho.

A mis pequeños R4: Ana Yepez, Paulina Ortega, Paulina González y Augusto Álvarez, fue un honor apoyarles y enseñarles parte de mis conocimientos, gracias por formar parte de mi formación y apoyarme en cada guardia.

A MIS MAESTROS:

Dr. Marco Murillo, Dra. Fernanda Hidalgo, Dr. Miguel Palomo, Dr. Luis Juárez, Dra Aurora Medina, gracias por sus enseñanzas.

RESUMEN

El Tumor de Wilms (TW) o nefroblastoma, es la tercera neoplasia maligna pediátrica más frecuente y el tumor renal más común de la infancia; es particularmente visto en el grupo de edad de menos de 5 años y cuyo pronóstico varía en gran medida de acuerdo con las condiciones de cada paciente.

El pronóstico de los niños con Tumor de Wilms está influenciado por varios factores entre los que se incluyen la histología, estadio, edad en el momento del diagnóstico, rapidez de respuesta al tratamiento y marcadores moleculares.

Además el pronóstico del tumor de Wilms bilateral, en términos de supervivencia y función renal, no es tan bueno como los tumores unilaterales de estadio e histología similares y su objetivo terapéutico es lograr una cura con un mínima de morbilidad relacionada con el tratamiento, es necesario reseca la neoplasia maligna conservando el parénquima renal, lograr la conservación de la función renal, evitar la recidiva tumoral y los efectos adversos como lo son la insuficiencia renal aguda o complicaciones como la hipertensión arterial secundaria.

El Tumor de Wilms Bilateral (TWB) representa del 4 al 8% de todos los nefroblastomas, siendo más habitual y de mejor pronóstico la forma sincrónica que la metacrónica, Si bien la mayoría de las muertes ocurren debido a una enfermedad progresiva, especialmente en el caso de tumores anaplásicos y generalmente en los primeros 2 años después del diagnóstico, el énfasis ha sido cada vez más colocado en abordajes quirúrgicos ahorradores de nefronas para evitar una insuficiencia renal posterior. Existen varias opciones quirúrgicas y cada paciente necesita ser individualizado en cuanto a la elección del procedimiento quirúrgico en función de la afección de los riñones en términos de volumen tumoral.

Se estima que supervivencia libre de recaídas a 2 años, para pacientes con enfermedad en estadio IV de acuerdo con el National Wilms' Tumor Study (NWTS -4) fue del 81%, mientras que the Societe Internationale D'oncologie Pediatrique (SIOP) informó una tasa de supervivencia libre de eventos a 4 años del 83%. En nuestro país se desconocen estas tasas, motivo por el cual es importante determinar la tasa de supervivencia en nuestra población, identificar el tipo histológico, así como las principales secuelas que presentan nuestras pacientes secundarias al manejo empleado o complicaciones propias del tumor.

ANTECEDENTES

Los cánceres renales representan alrededor de 7 % de todos los cánceres infantiles. La mayoría de éstos, son tumores de Wilms (TW), aunque también existen otros menos comunes como lo son: los tumores rabdoides, el sarcoma de células claras, el nefroma mesoblástico congénito, el Sarcoma de Ewing de riñón, el carcinoma mioepitelial renal primario, el nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado, el nefroma quístico multilocular, el sarcoma sinovial primario de riñón y el sarcoma anaplásico.¹

La incidencia de tumores renales en los Estados Unidos es de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años. La incidencia nacional total se ha estimado en 600 casos por año en el base al Children's Oncology Group (COG).²

Se presenta a una edad más temprana entre varones, siendo la edad media en el momento del diagnóstico para aquellos con enfermedad unilateral de 41,5 meses en comparación con 46,9 meses entre las niñas. La edad media en el momento del diagnóstico para los que presentan con enfermedad bilateral es de 29,5 meses para los niños y 32,6 meses para las niñas. La proporción hombre: mujer es 0,92: 1,00 para aquellos con enfermedad unilateral y 0,60: 1,00 para aquellos con enfermedad bilateral.²

Aproximadamente el 10% de los niños con Tumor de Wilms presentan anomalías congénitas, ya sean aisladas o como parte de un síndrome de malformación congénita, entre ellos destacan los siguientes: síndrome de WAGR (deleción del gen WT1) estimando un riesgo de 30% de desarrollo de TW caracterizado por aniridia y anomalías genitourinarias, Síndrome de Denys-Drash (mutación puntual en la región de dedos de zinc del gen WT1) caracterizado por genitales ambiguos y esclerosis mesangial difusa y asociado con >90% de riesgo de desarrollo, Síndrome de Beckwith-Wiedemann (desregulación de IGF2, H19, KCNO1, KCND1DT1 o CDKN1C) caracterizado por organomegalia, alto peso al nacer, onfalocelo, hemi hipertrofia, pliegues en orejas, hipoglucemia neonatal y asociado con un 5% de desarrollo de TW, Síndrome de Pearlman (mutaciones DIS3L2 , en locus 2q37), caracterizado por sobrecrecimiento prenatal, dismorfismo facial, retraso en el desarrollo, criptorquidia, displasia renal, asociado con un 33%, Síndrome de Bloom (alteración en locus 15q26, mutaciones BLM) caracterizado por estatura baja, fotosensibilidad y características faciales, asociado con un 3%, entre otros.⁴

Por otro lado, las ectopias renales, duplicación ureteral, hipoplasia renal, criptorquidia y riñón en herradura son algunas de las principales manifestaciones que se asocian con el tumor de Wilms.⁶ La prevalencia de aniridia en pacientes que presentan tumor de Wilms es aproximadamente 0,8%.¹⁶

Se han descrito otras alteraciones genéticas secundarias como el LOH en 1p (en 10% de casos) y en 16q (20%), así como ganancias en 1q. Las pérdidas en 1p y 16q se asocian a mal pronóstico. Otras alteraciones que también comportan mal pronóstico son la expresión de la telomerasa y TRKB, y mutaciones en la proteína TP53 que se encuentra en un 5% de tumores de Wilms. Las mutaciones en TP53 se han identificado en el 75% de los TW que presentan anaplasia.¹²

En un estudio realizado en el Institut Curie de París, de 295 pacientes con tumores de Wilms atendidos de manera consecutiva 52 (17,6 %) presentaban anomalías o síndromes; 43 de ellos se consideraron importantes y entre ellos 14 presentaban síndromes de predisposición tumoral comprobados mediante análisis genético.³

Las tres alteraciones genéticas y epigenéticas predominantes observados en TW son: pérdida de WT1, activación de la vía de WNT y Sobreexpresión de IGF2.^{4,5}

El TW bilateral puede ser sincrónico o metacrónico. (afectación simultánea de ambos riñones, que representa a su vez el 4-6 % de todos los tumores de Wilms) la forma metacrónica (recidiva de la enfermedad con afectación del riñón contralateral, representa el 2-3 % del total).⁸

De acuerdo con un estudio realizado por el Departamento de Cirugía Pediátrica, Hospital Infantil de la Cruz Roja, Escuela de Salud Infantil y Adolescente, en la Universidad de Ciudad del Cabo, Ciudad del Cabo, Sudáfrica, 190 pacientes fueron diagnosticados con tumor de Wilms entre enero de 1981 y diciembre de 2003 con una edad media de 3,6 años. Hubo 19 pacientes con tumores bilaterales (7 niños y 12 niñas). Cinco (2,6%) eran metacrónicos (edad media, 5,6 años) y 14 (7,3%) sincrónicos (edad media, 2,66 años). La mayoría (14, 74%) presentó un masa o distensión abdominal, 9 (47%) tenían hipertensión, 2 de estos con miocardiopatía. No hubo pacientes con anomalías o síndromes congénitos asociados, 17 fueron identificado entre aquellos con tumor de Wilms unilateral. Los 5

tumores metacrónicos se presentaron entre 20 y 51 meses después del diagnóstico inicial (media, 33,4 meses). Tres eran originalmente estadio I y 2 eran estadio II. Histológicamente, un paciente tenía anaplasia focal, mientras que el resto tenía histología favorable; todos tenían nefroblastomatosis.¹⁷

El tumor de Wilms (WT) es una neoplasia de origen mesodérmico embrionario con expresión morfológica trifásica, Histológicamente simula estadios diferentes de la nefrogenesis, lo que indica diferenciación aberrante de células multipotenciales del mesénquima renal.⁷

El nefroblastoma clásico se compone de proporciones variables de tres patrones: blastemal, estromal y epitelial, a menudo recapitulando varias etapas del desarrollo renal normal. Las células blastemales son pequeñas células azules indiferenciadas que pueden estar dispuestas en patrones difusos, simulando estructuras epiteliales como glomérulos y túbulos, la zona nefrogénica normal es comúnmente vista.¹³

Cada tipo tumoral expresa celularidad y patrones histológicos diferentes con igual heterogeneidad en lo molecular y en lo genético. Los tumores con predominio de elementos estromales bien diferenciados y rabdomiogenesis son reconocidos como la variante morfológica rabdomioblástica o con diferenciación muscular.^{9,10}

En el denominado tumor rabdoide, inicialmente considerado como variante miosarcomatosa, se ha demostrado ausencia de expresión inmunohistoquímica (IHQ) de marcadores expresados en el TW, además carece de expresión de INI1 por inactivación proteica debido a deleciones y/o mutaciones del gen INI1, por lo que se considera una entidad independiente.¹¹

La diferenciación estromal suele manifestarse como células de huso inmaduro músculo esquelético, cartílago, osteoide o grasa. Tumores monofásicos blastemales son a menudo altamente invasivos y pueden aumentar el diagnóstico diferencial de otros tumores de células pequeñas, redondas y azules como tumores neuroectodérmicos primitivos, neuroblastoma y linfoma.¹³

Los tumores que carecen de crecimiento nodular sólido pero que contienen elementos nefrógenos inmaduros dentro de sus septos, se designan Nefroblastoma diferenciado quístico parcialmente. Otros contienen solo tipos de células maduras y son clasificados como nefroma quístico (NC). CPDN y CN son curables solo con cirugía, y anteriormente se pensaba que representaba el extremo más favorable del espectro de tumor de Wilms.^{14,15}

Los criterios para el diagnóstico de anaplasia incluyen: la identificación de núcleos con un diámetro al menos 3 veces superior al de las células adyacentes; hiper cromasia de las células agrandadas proporciona evidencia de un mayor contenido de cromatina; y la presencia de figuras mitóticas multipolares.¹⁵

La frecuencia de la anaplasia es aproximadamente del 8% y se correlaciona con la edad del paciente. Es raro en los primeros 2 años de vida (2%), y luego aumenta a una tasa relativamente estable de alrededor del 13% en pacientes mayores de 5 años. Es significativamente más frecuente en los afroamericanos que en pacientes caucásicos y más frecuentes en niñas que en niños.¹⁵

La anaplasia se subcategoriza en subtipos difusos y focales, el diagnóstico de anaplasia focal requiere que las células con los cambios nucleares anaplásicos se limitan a regiones claramente circunscritas dentro del tumor primario, y que estas células no están presentes en ningún sitio fuera del parénquima renal. Los criterios diagnósticos para la anaplasia difusa incluyen cualquiera de los siguientes: presencia de anaplasia en cualquier sitio extrarrenal, incluidos los vasos del seno renal, infiltrados extracapsulares, o metástasis nodales o distantes. Presencia de anaplasia en una muestra de biopsia aleatoria; anaplasia inequívoca en una región del tumor, con un pleomorfismo nuclear extremo que se aproxima a los criterios de anaplasia en otra parte de la lesión; presencia de anaplasia en más de un portaobjetos tumoral. La distinción entre anaplasia focal y difusa demostró ser un pronóstico significativo.¹⁵

En un estudio realizado por el National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) para determinar si la técnica diagnóstica inicial influyó en la capacidad para identificar histología anaplásica, para determinar el intervalo de tiempo para el diagnóstico de anaplasia y para delinear la incidencia de patología discordante en el tumor de Wilms

bilateral, se concluyó que la biopsia con aguja gruesa no identificó anaplasia en 7 de 7 niños, mientras que la nefrectomía completa o la biopsia incisional identificó anaplasia en el procedimiento de diagnóstico inicial en 10 de 18 niños. Veinte de 24 pacientes en el momento del diagnóstico tenían patología discordante entre los 2 riñones, La biopsia o resección incisional puede identificar la histología anaplásica y limitar la duración de la quimioterapia dirigida a una histología favorable para niños con anaplasia y tumor de Wilms bilateral.³²

El tumor de Wilms puede diseminarse localmente o por vía hematológica, localmente, el tumor puede extenderse directamente a través de la cápsula renal y más típicamente desarrolla una pseudocápsula inflamatoria durante su crecimiento. El tumor puede crecer directamente en el seno renal o el uréter, también puede crecer por diseminación contigua a través de la vena renal en la VCI (4% a 10%), con rara extensión a la aurícula derecha. Se disemina a los ganglios linfáticos regionales en aproximadamente 15% de los casos.¹⁸

Las metástasis hematógenas son poco frecuentes al diagnóstico (12%), y cuando se presenta con mayor frecuencia afecta al pulmón (80%), al hígado (15%), y, raramente, hueso, médula ósea o cerebro. MRT y CCSK tienen una mayor propensión a Metástasis óseas y cerebrales.^{20,21}

La presentación clínica habitual incluye una masa abdominal asintomática que se detecta incidentalmente al bañar o vestir al niño, el dolor se observa en aproximadamente el 40% de los pacientes, aunque este síntoma no está bien correlacionado con la ruptura del tumor, la fiebre se observa con menos frecuencia. La hematuria macroscópica (18%) o microscópica (24%) puede ocurrir de manera intermitente en niños con TW.¹⁹

La presencia de Hipertensión se encuentra en aproximadamente el 25% de los niños con Tumor de Wilms y muy probablemente se deba a un aumento de la actividad de la renina. La Hipertensión, puede ocurrir de forma directa por efecto de la presencia de una masa renal y generalmente se resuelve después de la nefrectomía. Sin embargo, una hipertensión grave o prolongada amerita investigaciones más detalladas y consideración de la posibilidad de un trastorno genético subyacente como el síndrome de DenysDrash.¹⁹

El abordaje clínico de un niño con una masa renal comienza con el supuesto de que la mayoría el diagnóstico probable es tumor de Wilms. Sin embargo, otras masas intrarrenales benignas y malignas pueden imitar las características clínicas y radiológicas, principales diagnósticos diferenciales con leucemia, linfoma de Burkitt, rabdomiosarcoma, sarcoma.¹⁹

Los exámenes de laboratorio incluyen un análisis completo de sangre, pruebas de función hepática, función renal que incluye análisis de orina, electrolitos, y calcio sérico. La enfermedad de von Willebrand adquirida puede ocurrir en aproximadamente 1% a 2% de pacientes con TW, por lo que se recomienda toma de parámetros de coagulación (PT, PTT, antígeno del factor de von Willebrand y niveles de actividad, y niveles de factor VIII).²²

Los estudios de imagen iniciales para sospecha de TW deben confirmar que la masa surge del riñón, si existe diseminación contigua fuera del riñón, incluida la vena cava inferior, se debe determinar si la anatomía del tracto urinario es normal y si existe evidencia de la participación del riñón opuesto o la presencia de enfermedad metastásica, generalmente en el pulmón o el hígado. El ultrasonido se usa comúnmente en la evaluación inicial de una masa renal porque es rápidamente disponible y por lo general no requiere sedación. El ultrasonido Doppler color tiene una alta predicción, así como valor en la identificación de si hay un trombo intravascular. Uno de los objetivos de la ecografía debe ser identificar malformaciones genitourinarias asociadas y confirmar la presencia de funcionamiento del riñón contralateral sin embargo una de las desventajas es que el ultrasonido es operador dependiente.²³

La tomografía computarizada (TC) se realiza para definir mejor la anatomía del tumor, es muy sensible (96%) para descartar trombos cavo-auriculares, tiene una especificidad moderada pero una sensibilidad relativamente baja en la detección de ruptura preoperatoria de tumor de Wilms también es muy sensible en la identificación de restos tumorales o nefrógenos en el riñón contralateral. La tomografía computarizada proporciona el método más sensible para detectar nódulos metastásicos del pulmón, aunque existe una variabilidad interobservador significativa.^{24,25}

La resonancia magnética (RM) ha reemplazado las tomografías computarizadas en algunos centros como un medio principal de obtención de imagen abdominal de referencia con la ventaja de que se disminuye la exposición a radiación ionizante, aunque no es adecuada para la evaluación de los pulmones y con la desventaja de que generalmente requiere anestesia general.²⁶

La estadificación del tumor de Wilms depende de tanto los hallazgos radiológicos como los resultados de la cirugía. El National Wilms Tumor Study (NWTs); los divide en los siguientes estadios:³⁸

I.-Tumor limitado al riñón completamente resecado. Cápsula renal intacta. Sin tumor residual más allá de los márgenes de resección.

II.-Tumor extendido más allá del riñón, pero completamente resecado. Extensión regional del tumor (superficie externa de la cápsula hacia los tejidos perirrenales). Infiltración de los vasos extrarrenales por tumor. Infiltración de los vasos renales por tumor. Siembra posquirúrgica confinada al flanco.

III.-Tumor residual confinado al abdomen (siembra no hematogena). Puede hallarse cualquiera de los siguientes criterios:

- Ganglios comprometidos de localización hiliar, periaórticos o más lejanos.
- Contaminación peritoneal difusa o implantes en la superficie peritoneal.
- Extensión macro- o microscópica más allá de los límites de resección.
- Tumor irreseccable por infiltración de las estructuras vitales.

IV.-Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, cerebro o hueso).

V.-Compromiso renal bilateral al momento del diagnóstico.

El tumor de Wilms comprende la gran mayoría de tumores renales en niños y la bilateralidad es observado en 4% -8%.²⁷ La mayoría presente con enfermedad sincrónica en el momento del diagnóstico, y el 1.2% de los niños desarrollará afectación metacrónica del riñón contralateral, generalmente dentro de los 4 años posteriores al diagnóstico del tumor original. Esta aparición metacrónica es más común en pacientes menores de 12 meses de edad.²⁸

Los tumores de Wilms bilaterales imponen dos cuestiones conflictivas: la eliminación de la patología y la preservación de la función renal. Actualmente, los regímenes de tratamiento

que incluyen quimioterapia inicial seguida de cirugía conservadora pueden lograr estos objetivos en una proporción importante de pacientes.²⁹

Los ensayos clínicos más grandes para el Tumor de Wilms han sido dirigidos por la National Wilms Tumor Study Group (NWTSG), con sede en América del Norte y The Societe Internationale D'oncologie Pediatrique (SIOP), con sede en Europa.

SIOP ha estado recomendando quimioterapia preoperatoria sin biopsia para todos los tumores renales, incluido el tumor de Wilms bilateral;³⁰ el NWTSG recomienda por adelantado nefrectomía. En ensayos NWTSG-4, se estudió la quimioterapia preoperatoria para Tumor de Wilms bilateral con objetivo de salvar los riñones tanto como sea posible.³¹

El principal factor pronóstico de las formas metacrónicas del tumor de Wilms descrito por la SIOP es el intervalo de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos; así, si el intervalo es mayor a 18 meses, la supervivencia a los 10 años puede alcanzar hasta el 70%. Parece haber mayor riesgo de presentar una recidiva metacrónica si existen restos nefrogénicos, sobre todo perilobares, en el tejido renal del tumor primario extirpado. La supervivencia a los 10 años de los casos metacrónicos es del 47,2%. El pronóstico está condicionado desfavorablemente por la presencia de metástasis a distancia y por la histología tumoral anaplásica.²⁸

La histología sigue siendo el factor pronóstico más importante para los tumores renales pediátricos. El sistema de clasificación de COG divide los WT en dos tipos histológicos amplios: favorable y el de histología anaplásica, la cual se dividen en difusa y focal. Los que presentan histología favorable tienen mejores resultados, los tumores anaplásicos difusos tienen los peores resultados, y los tumores anaplásicos focales tienen pronóstico intermedio.

El esquema de clasificación histológica SIOP es más complejo que el esquema COG porque tiene en cuenta la respuesta histológica a la quimioterapia. En el sistema de clasificación SIOP, los tumores completamente necróticos tienen un pronóstico sobresaliente y en predominio blastemal, los tumores tienen un alto riesgo de recurrencia.³³

La etapa continúa teniendo una importancia pronóstica importante para TW. Hay dos principales sistemas de clasificación en uso para TW, la clasificación COG se basa en nefrectomía inmediata y tiene en cuenta la patología quirúrgica junto con los hallazgos con imágenes para metástasis a distancia. SIOOP utiliza un enfoque de quimioterapia preoperatoria y los criterios de estadificación se basan en una combinación de imágenes pre-terapéuticas para definir la enfermedad metastásica y hallazgos locales posteriores a la quimioterapia. Aunque las definiciones de etapa son similares, la etapa de pre-quimioterapia no tiene una significación clínica equivalente a la Etapa de posquimioterapia.³³

Se ha sabido por mucho tiempo que la edad se correlaciona con el pronóstico en TW, con una edad mayor asociada con pronóstico adverso, un segundo factor que explica el efecto de la edad es que la anaplasia es claramente infrecuente en pacientes menores de 2 años y se vuelve más común en el grupo de mayor edad.

En un estudio realizado en Reino Unido (ensayo UKW3) sobre Factores de riesgo de recidiva local en el tumor de Wilms y la posible influencia de la biopsia, 285/635 (44,9%) pacientes se sometieron a una biopsia. Con una mediana de seguimiento de 10,1 años, 35 (5,5%) pacientes experimentaron una recaída "local", 15 una combinada (2,4%) y 60 (9,4%) una recaída a distancia. En el análisis univariado, la biopsia, la anaplasia y el tamaño del tumor se asociaron con un mayor riesgo de recaída local. En el análisis multivariable, la anaplasia y tamaño del tumor fueron significativos para la recaída local mientras que el riesgo elevado fue en la biopsia marginal (índice de riesgo (HR) = 1,80: intervalo de confianza (IC) del 95% 0,97–3,32, $p = 0,060$). La Edad, presencia de anaplasia, el tamaño del tumor, las metástasis de los ganglios linfáticos y el estadio, pero no la biopsia, se asociaron individualmente con mayor riesgo de recaída a distancia, pero solo la edad y la anaplasia siguieron siendo significativas después del análisis multivariable.³⁴

Los estudios de dos grupos cooperativos, *National Wilms' Tumor Study* y el *International Society of Paediatric Oncology* han establecido un régimen preoperatorio con 3 fármacos (actinomicina-D, vincristina y adriamicina) que disminuye el volumen tumoral y permite una cirugía renal conservadora, demostraron una disminución media del tamaño tumoral del 48% y del 62% a las 4 y 6 semanas del inicio del tratamiento, respectivamente.^{34,35}

Horwitz et al. analizaron un grupo de 98 pacientes con TW bilateral a los que se realizó cirugía conservadora; concluyeron que la supervivencia a largo plazo no se vio afectada por la cirugía conservadora a pesar de la alta tasa de enfermedad residual, si bien el 80% de estos pacientes presentaban una histología favorable.³⁶

El tratamiento de niños con TW bilateral presenta el desafío de reseca la neoplasia maligna conservando el parénquima renal para evitar la insuficiencia renal; En un estudio realizado por el Departamento de Urología, Centro de Urología y Nefrología de la Universidad de Mansoura, Egipto se concluyó que los tumores de Wilms bilaterales imponen dos cuestiones conflictivas: la eliminación de la patología y la preservación de la función renal. Actualmente, los regímenes de tratamiento que incluyen quimioterapia inicial seguida de cirugía conservadora pueden lograr estos objetivos en una proporción importante de pacientes.³⁷

La cirugía para niños debe ser considerada para todos los pacientes con TW bilateral excepto aquellos con trombo tumoral extenso que no responde a la terapia y aquellos con histología anaplásica donde no se pueden obtener márgenes claros. En tales pacientes, se justifica la nefrectomía completa. Hay varias consideraciones prácticas a considerar en la cirugía preservadora de nefronas. Las imágenes preoperatorias son muy útiles para ayudar a planificar la operación.³⁶

De acuerdo a un estudio realizado en Japón sobre los tumores de Wilms bilaterales, de un total de 30 pacientes dos pacientes murieron durante el período de seguimiento; uno de enfermedad y uno de complicaciones infecciosas. La mediana de la duración del seguimiento fue de 8,0 años (rango: 1,3– 13,1 años). Las tasas de SLE y SG a 5 años fueron 85,5% y 92,6%, respectivamente. Las tasas de SG y SLE a 5 años de los 10 se sometieron a cirugía preservadora de nefronas bilateral fueron ambos del 100%, mientras que la SG y SLE a 5 años de 20 pacientes que se sometieron a nefrectomía completa fue de 93.8% y 81.3%. Tres pacientes (13%) recayeron; uno con recaída local y dos recaídas metastásicas a los pulmones. Dos pacientes entraron en una segunda remisión completa después de la resección de la metástasis pulmonar y quimioterapia; sin embargo, un paciente murió después de la recaída local, concluyendo que las tasas de supervivencia a largo plazo para los pacientes con TWB sincrónico han mejorado, sin embargo, más de la mitad de los pacientes se someten a nefrectomía. El protocolo debe ser cambiado para

mejorar la tasa de conservación del parénquima renal. Se debe realizar quimioterapia preoperatoria para disminuir el tamaño tumoral en todos los casos, y la cirugía preservadora de nefronas posterior debe llevarse a cabo después de una evaluación de imagen.³⁹

En cuanto al tratamiento de quimioterapia para el Tumor de Wilms establecido en los protocolos técnicos del Consejo Nacional Para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia de México, se emplean los siguientes esquemas de quimioterapia

Esquema	Cirugía	Quimioterapia	Radioterapia
A: Estadio I con histología favorable o desfavorable. Estadio II favorable	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Actinomicina D (18 semanas)	No
B: Estadios III y IV favorable	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Actinomicina D • Doxorrubicina (24 semanas)	Si
C: Estadios II al IV desfavorable	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Etopósido • Ciclofosfamida • Doxorrubicina (24 semanas)	Si

En conclusión, el tratamiento quirúrgico del TW bilateral debe ser individualizado y basado en un régimen quimioterapéutico preoperatorio que permite una cirugía renal conservadora, con una menor incidencia de insuficiencia renal a largo plazo y una alta tasa de supervivencia (80-90%).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Tumor de Wilms (TW) o nefroblastoma, es la tercera neoplasia maligna pediátrica más frecuente y el tumor renal más común de la infancia, representa del 4% al 8% de los casos según lo reportado en la literatura y presenta una supervivencia mayor al 90%, siendo el principal objetivo terapéutico la conservación de la función renal, evitando la recidiva tumoral y la presencia de complicaciones asociadas al tratamiento

En nuestra población no existen estudios sobre la supervivencia y estado final de la función renal del tratamiento del tumor de Wilms bilateral, así como los efectos colaterales asociados al mismo.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la supervivencia de los pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor de Wilms bilateral y el estado final de la función renal en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en el periodo 2015 a 2020?

JUSTIFICACIÓN DEL PROBLEMA

El tumor de Wilms es la neoplasia renal maligna más frecuente en menores de 15 años, la mayor parte se presenta dentro de los primeros cinco años de vida, principalmente entre los tres y los cuatro años.

Los resultados del tumor de Wilms reportados en la literatura han mejorado en los últimos 50 años y se pueden lograr excelentes tasas de supervivencia, especialmente en caso de enfermedad no metastásica e histología favorable.

El pronóstico del tumor de Wilms bilateral no es tan bueno como el de los tumores unilaterales de estadio e histología similares en términos de supervivencia y función renal.

El principal factor pronóstico de las formas metacrónicas del tumor de Wilms bilateral es el intervalo de tiempo transcurrido entre ambos diagnósticos; así, si el intervalo es mayor a 18 meses, la supervivencia a los 10 años puede alcanzar hasta el 70%. Parece haber mayor riesgo de presentar una recidiva metacrónica si existen restos nefrogénicos, sobre todo perilobares, en el tejido renal del tumor primario extirpado, la supervivencia a los 10 años de los casos metacrónicos es del 47,2%.

El pronóstico está condicionado desfavorablemente por la presencia de metástasis a distancia y por la histología tumoral anaplásica. La mortalidad en este grupo de pacientes se debe al progreso de la enfermedad y, generalmente, acontece en los 2 primeros años tras el diagnóstico.

El tratamiento de niños con TW bilateral presenta un desafío quirúrgico importante, teniendo como principal objetivo la conservación de la función renal, evitando la recidiva tumoral y la insuficiencia renal.

El tratamiento quirúrgico del TW bilateral debe ser individualizado y basado en un régimen quimioterapéutico preoperatorio que permite una cirugía renal conservadora, con una menor incidencia de insuficiencia renal a largo plazo y una alta tasa de supervivencia (80-90%).

La quimioterapia apropiada, la cirugía conservadora de nefronas y la cirugía innovadora pueden lograr buenos resultados con la preservación de la función renal adecuada en casi todos los casos

Los tumores de Wilms bilaterales representan un desafío terapéutico en donde el objetivo principal del tratamiento es la erradicación de la neoplasia y la preservación de la función renal, teniendo como principal objetivo la conservación de la función renal, evitar la recidiva tumoral y la insuficiencia renal.

Debido a que no existen estudios sobre la supervivencia en pacientes con tumor de Wilms bilateral y su condición renal actual, decidimos realizar el siguiente estudio para valorar la supervivencia, conocer el tipo histológico, variables demográficas, así como las principales secuelas que presentan en cuanto a la función renal ya sea secundario al manejo quimioterapéutico, quirúrgicas o complicaciones per se del tumor, con el objetivo de comparar los resultados con lo reportado en la literatura en el resto del mundo.

OBJETIVOS

Objetivo General:

- Identificar la supervivencia de los pacientes pediátricos con tumor de Wilms bilateral, así como valorar la función renal en base a la tasa de filtración glomerular actual, en el periodo comprendido del 1° Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020, en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

Objetivos específicos:

- Registrar el sexo y grupo de edad en donde existe mayor prevalencia del tumor de Wilms bilateral.
- Determinar la frecuencia de hematuria e hipertensión arterial sistémica al diagnóstico de Tumor de Wilms.
- Analizar la frecuencia de alteraciones genéticas asociadas al tumor de Wilms
- Definir el tipo histológico más frecuente asociado a Tumor de Wilms Bilateral
- Establecer el esquema de quimioterapia y radioterapia empleado.
- Identificar los efectos del tratamiento en términos de función renal basados en la tasa de filtrado glomerular, así como la presencia de hipertensión arterial secundaria.
- Determinar la frecuencia de metástasis, sitios de metástasis y presencia de recaídas en la población estudiada.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula:

La supervivencia en los pacientes con tumor de Wilms bilateral en el Hospital Infantil de México en el periodo 2015 a 2020 es mayor o igual a la reportada en la literatura. Los pacientes supervivientes no ocupan terapia sustitutiva renal al final del tratamiento

Hipótesis Alterna:

La supervivencia en los pacientes con tumor de Wilms bilateral en el Hospital Infantil de México en el periodo 2015 a 2020 es menor a la reportada en la literatura. Los pacientes supervivientes ocupan terapia sustitutiva renal al final del tratamiento.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio: Observacional, Analítico, Cohorte retrospectiva.

En base al tipo de población estudiada es de clasificación fija.

Lugar o sitio del estudio: Se realizó en el Hospital Infantil de México Federico Gómez

Periodo de estudio: 1 de Enero 2015 a 31 de Diciembre de 2020.

Criterios de selección de la muestra

Criterios de inclusión:

- Todo paciente con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral que ingresó, fue diagnosticado y recibió tratamiento con cirugía y quimioterapia en el Hospital Infantil de México “Federico Gómez” durante el periodo establecido.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no completaron tratamiento de acuerdo con el protocolo del Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Pacientes con expediente clínico incompleto.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR	ESCALA
SEXO	Condición fenotípica, Masculino o Femenino.	Cualitativa	Tipo de sexo	-Femenino -Masculino
EDAD	Tiempo transcurrido desde la concepción hasta el momento evaluado.	Cuantitativa	Años cumplidos	Porcentaje por grupos: -1-5 años -Mayor a 5 años
ESTADIO DE TUMOR DE WILMS	Extensión y gravedad de enfermedad	Cualitativa	<p>I) Tumor limitado al riñón y completamente extirpado, la cápsula renal está intacta y el tumor no sufrió ruptura antes de la escisión, sin tumor residual</p> <p>II) El tumor se extiende a través de la cápsula perirrenal pero fue completamente extirpado, puede haber siembra local combinada al flanco o el tumor pudo haber sido biopsiado, los vasos extrarrenales pueden contener trombos de tumor o puede estar infiltrado por éste</p> <p>III) Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen, compromisos de ganglios linfáticos, siembra peritoneal difusa, implante peritoneal, tumor más allá del margen quirúrgico macroscópico o microscópicamente</p>	-E I -E II -E III -E IV -E V

			<p>IV) Metástasis hematógenas en el pulmón, hígado, hueso, cerebro u otros órganos</p> <p>V) Compromiso renal bilateral en el momento del diagnóstico</p>	
HISTOLOGÍA	Tipo histológico, valoración microscópica del tejido	Cualitativa	<p>Favorable</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Blastemal 2. Estromal 3. Epitelial <p>Desfavorable</p> <p>Anaplásico</p>	<p>-Favorable</p> <p>-Desfavorable</p>
CIRUGÍA	Procedimiento quirúrgico realizado en quirófano, incisión manipulación y/o sutura de un tejido	Nominal	Cirugía realizada	<p>Sí</p> <p>No</p>
RADIOTERAPIA	Tratamiento con radiación ionizante incluye rayos gamma y partículas alfa	Nominal	Radioterapia realizada	<p>Sí</p> <p>No</p>
TASA FILTRADO GLOMERULAR (TFG) ERC KDOQI	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia la capsula d Bowman	Cuantitativo	<p>0.Normal entre 90 a 120 ml/min/1.73 m²</p> <p>1.Daño renal + TFG mayor a 90 ml/min/1.73 m²</p> <p>2.Entre 60-89 ml/min/1.73 m²</p> <p>3.Entre 30-59 ml/min/1.73 m²</p> <p>4.Entre 15-29 ml/min/1.73 m²</p> <p>5.Menor a 15 ml/min/1.73 m²</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>2</p> <p>3</p> <p>4</p> <p>5</p>

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Procedimiento:

1. Todos los pacientes que ingresaron al Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en Enero 2015 hasta Diciembre 2020, con diagnóstico de Tumor de Wilms y tumor de Wilms bilateral, se realizó revisión de expedientes y se incluyeron para evaluar la supervivencia global en 5 años y valorar el estado actual de la función renal.
2. Se tomó registro de resultados en hoja de concentración de datos, se realizó la captura en Software estadístico IBM SPSS Statics versión 25, para cada uno de los pacientes.
3. Se revisaron los datos como edad, sexo, histopatología, el abordaje quirúrgico, la terapia neoadyuvante, adyuvante y la Tasa de Filtrado Glomerular durante su última consulta.
4. Los resultados evaluados incluyen complicaciones, recurrencia del tumor, metástasis, supervivencia del paciente y función renal, según la tasa de filtración glomerular estimada y presencia de hipertensión secundaria

ASPECTOS ÉTICOS EN LA INVESTIGACIÓN CON SUJETOS HUMANOS.

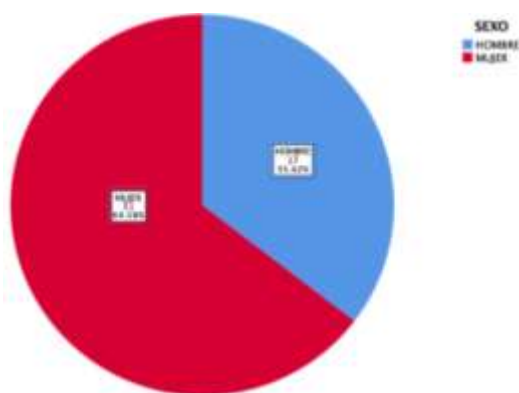
Este estudio se realizó de acuerdo con las normas y reglamentos de la Ley General de Salud de la República Mexicana y declaración de Helsinki de 1964 enmendada en octubre del 2000

El presente proyecto de investigación se sometió al COMITÉ DE ÉTICA E INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO "FEDERICO GÓMEZ".

De acuerdo con el reglamento de la Ley de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo de los aspectos de la investigación en seres humanos en el capítulo I, artículo 17, fracción II, se considera una investigación con RIESGO MÍNIMO.

RESULTADOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el estudio, se recopilaron datos del periodo del 1º de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020, dichos resultados se analizaron con el programa IBM SPSS Statistics 25. Dentro del universo pediátrico con algún tipo de cáncer renal, se obtuvo una muestra de 48 pacientes con tumor de Wilms en el periodo comprendido, la cual estuvo compuesta por 17 hombres y 31 mujeres, lo que corresponde al 35.42% y 64.58% del total de la muestra (Gráfica 1), con lo que podemos establecer que, en el tiempo estudiado, existió una mayor prevalencia en mujeres que en hombres, a una razón de 1:0.54.



Gráfica 1. Composición de la muestra de pacientes con Tumor de Wilms en base al sexo del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1º de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020.

En cuanto a las edades de los participantes en el estudio, se obtuvieron las siguientes medidas de tendencia central: media de 2.75 con un IC de 95% (0.71 – 2.85), mediana de 2 y una moda de 2, de esta manera establecemos que la edad de presentación de la enfermedad en promedio fue a los 2 años con un 29.2% de los participantes (Tabla 1 y 2).

EDAD AL DIAGNÓSTICO				
EDAD	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0	4	8.3	8.3	8.3
1	9	18.8	18.8	27.1
2	14	29.2	29.2	56.3
3	6	12.5	12.5	68.8
4	6	12.5	12.5	81.3
5	5	10.4	10.4	91.7
6	2	4.2	4.2	95.8
7	1	2.1	2.1	97.9
9	1	2.1	2.1	100.0
Total	48	100.0	100.0	

Estadísticos		
EDAD AL DIAGNÓSTICO		
N	Válido	48
	Perdidos	0
Media		2.75
Mediana		2.00
Moda		2
Suma		132

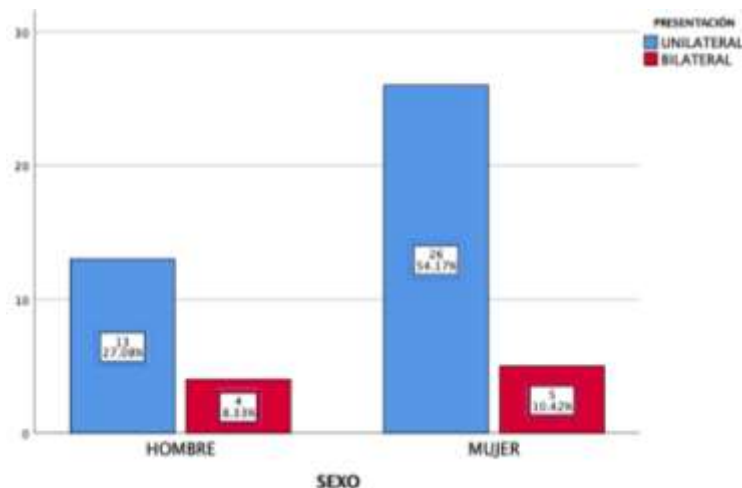
Tabla 1 y 2. Edad al momento del diagnóstico en los pacientes con Tumor de Wilms del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 2015 al 2020.

Los tumores de Wilms pueden presentarse de manera unilateral y bilateral en la población, de acuerdo con los resultados obtenidos se encontró que de los 48 pacientes estudiados (100%), 39 fueron de presentación unilateral (81.3%), mientras que 9 pacientes tuvieron una presentación bilateral (18.8%) a una razón de 4.3:1 respectivamente. Tabla 3.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	UNILATERAL	39	81.3	81.3	81.3
	BILATERAL	9	18.8	18.8	100.0
	Total	48	100.0	100.0	

Tabla 3. Frecuencia de presentación del Tumor de Wilms la población en estudio del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" durante el periodo de Enero 2015 a Diciembre de 2020.

Observando los resultados en base al sexo, se mostró que en ambos grupos predomina la presentación unilateral. En nuestra población estudiada, se muestra que la frecuencia en hombres fue de 13 (27.08%) para la forma unilateral y 4 (8.33%) para presentación bilateral, mientras que en las mujeres se tuvo una frecuencia de 26 (54.17%) para la forma unilateral y 5 (10.42%) para la presentación bilateral. Gráfica 2.



Gráfica 2. Presentación del tumor de Wilms con respecto al sexo en la población estudiada del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 1º de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020.

	ETAPA 1	ETAPA 2	ETAPA 3	ETAPA 4	ETAPA 5
TOTAL, No. 48	11	6	14	8	9
EDAD (0-1)	5	1	2	1	4
EDAD (2-3)	2	3	6	5	4
EDAD (4-5)	2	1	4	2	1
EDAD (>5)	2	1	2	0	0
MASCULINO	4	2	3	4	4
FEMENINO	7	4	11	4	5
HTA DX	1	1	8	5	7
HTA ACTUAL	3	0	4	0	8
HEMATURIA AL DX	1	0	4	4	2
QT . NEOADYUVANTE	0	0	6	5	8
RADIOTERAPIA	0	1	12	6	3
ANAPLASIA	0	0	1	1	0
RECAÍDA	0	0	0	2	2
MUERTE	0	0	0	0	0

Tabla 4. Datos obtenidos de acuerdo a la población total estudiada clasificada en Etapa de Tumor de Wilms, Grupo de edad, Sexo, presencia de Hipertensión, Hematuria, Quimioterapia Neoadyuvante, Radioterapia, presencia de anaplasia, recaída y muerte.

TUMOR WILMS BILATERAL

De forma más específica abordamos la forma bilateral del tumor de Wilms, de la población total con tumor de Wilms (48 casos) en 5 años, se obtuvo una muestra de 9 pacientes con tumor de Wilms Bilateral, que representa una prevalencia del 18.7% y todos son de presentación sincrónica (100%). En el cálculo de las medidas de tendencia central se obtuvo una media de 1.77 años (IC 95%, 0.71- 2.85), mediana de 2 años y moda de 2 años.

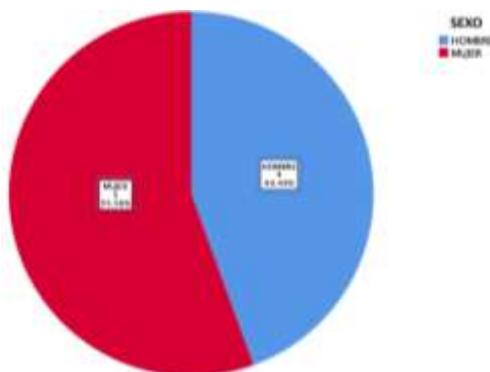
La edad en la que existió una mayor frecuencia para el tumor de Wilms bilateral fue de 2 años con 4 pacientes (44.4%). Tabla 5.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	0	1	11.1	11.1	11.1
	1	3	33.3	33.3	44.4
	2	4	44.4	44.4	88.9
	5	1	11.1	11.1	100.0
	Total	9	100.0	100.0	

Tabla 5. Frecuencias y porcentajes de los tumores de Wilms de presentación bilateral en la muestra del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en el periodo del 2015 al 2020.

realizando el cálculo de las medidas de tendencia central por sexo se obtuvo hombre media 1 año y mujer media de 2.4 años.

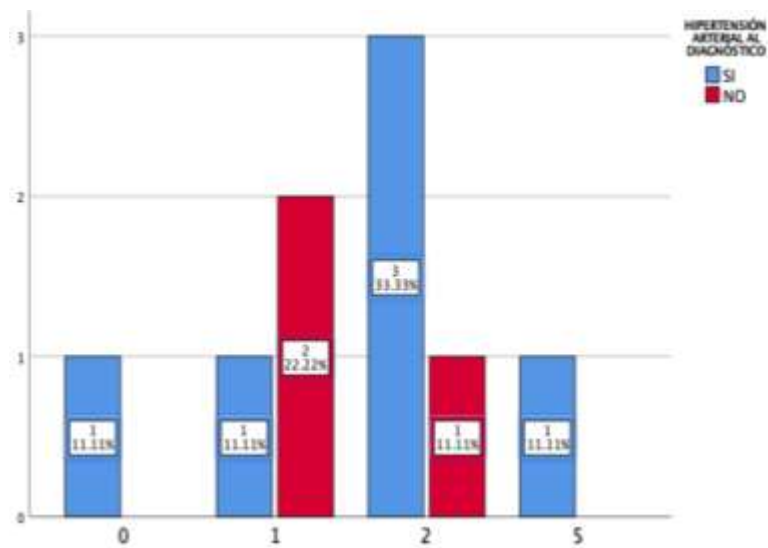
En relación con el sexo de la muestra obtenida, observamos que las mujeres presentaron una mayor prevalencia con 5 casos (55.5%) frente a los hombres, quienes ocuparon el 44.4% de la muestra con 4 pacientes con dicha presentación, presentando una razón de hombre: mujer de 0.8:1 (Grafica 3)



Grafica 3. División por sexo de la muestra en estudio con diagnóstico de tumor de Wilms bilateral del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del periodo del 1º de Enero del 2015 al 31 de diciembre del 2020.

En cuanto a la hipertensión al momento del diagnóstico, observamos que 6 de los pacientes (66.67%) ya presentaba hipertensión al momento del diagnóstico, en contraste con 3 pacientes (33.3%) en quienes en un inicio aún no se presentaba esta variable.

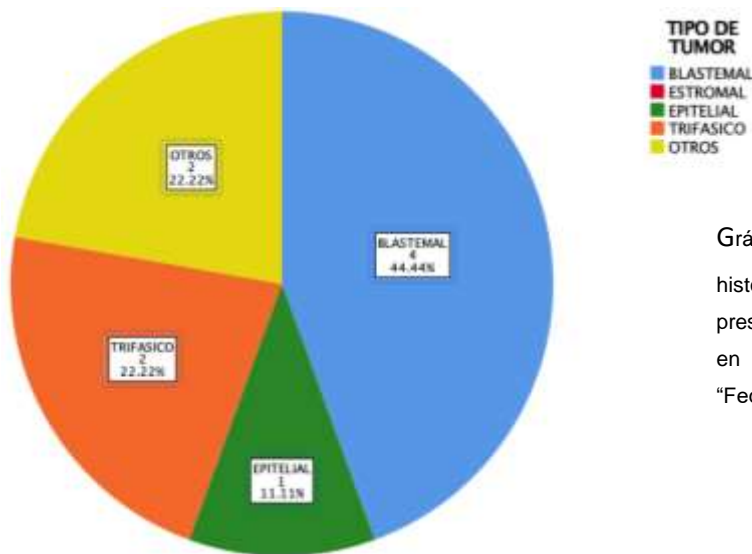
En relación con la edad, se muestra que en nuestro único paciente en el grupo <1 año tuvo hipertensión arterial al momento del diagnóstico (11.1%), a la edad de 1 año existió una prevalencia de (11.1%), a los 2 años se aprecia un incremento en la frecuencia de la presencia de hipertensión al momento del diagnóstico con 3 casos (33.3%) de la muestra total. (Gráfica 4)



Gráfica 4. Prevalencia de la hipertensión arterial por grupos de edad en la muestra en estudio con Tumor de Wilms bilateral del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del periodo del 1º de Enero del 2015 al 31 de Diciembre del 2020.

En cuanto a la presencia de hematuria al diagnóstico se observó en 2 pacientes (22.2%), mientras que 7 pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms Bilateral no presentaron evento de hematuria al diagnóstico (77.7%).

En cuanto al tipo histológico más frecuente asociado al tumor de Wilms bilateral, se mostró que el 44.44% de los casos (4) presentaron tipo histológico Blastemal, mientras que el Trifásico y el de otros componentes como el rabiomioblástico representaron el 22% cada uno, el tipo menos frecuente encontrado en nuestra muestra fue el Epitelial con un solo caso (11.11%), cabe mencionar que en ningún paciente se evidenció la presencia de anaplasia, presentando todos histología favorable (Gráfica 5)

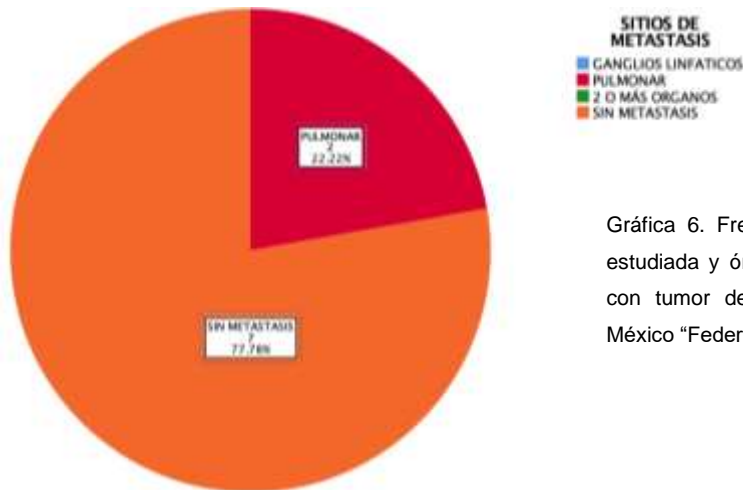


Gráfica 5. Distribución de los tipos histológicos de tumores de Wilms bilaterales presentación bilateral del total de la muestra en estudio del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en periodo de 5 años.

El tratamiento de los pacientes con tumor de Wilms bilateral incluyó cirugía, quimioterapia y radioterapia. Un total de 8 pacientes (88.8%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, y todos (100%) quimioterapia adyuvante, en cuanto al esquema de quimioterapia utilizado, todos los pacientes recibieron esquema B de protocolo nacional.

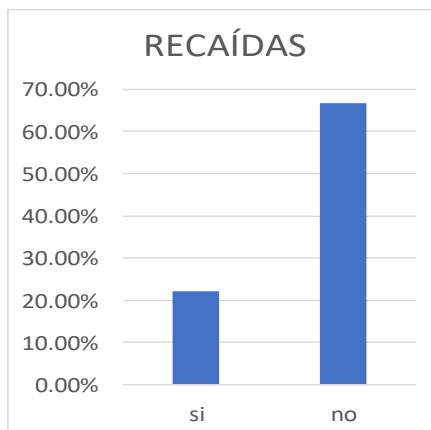
El manejo con radioterapia se limitó a 3 (33.3%) pacientes, los cuales recibieron radioterapia localizada a flancos en 10.8 Gy. Se realizó tumorectomía renal bilateral (cirugía preservadora de nefronas) en 7 (77.7%) pacientes, mientras que en 2 (22.2%) se requirió nefrectomía radical, ambas de riñón izquierdo (75%) con tumorectomía contralateral, cabe mencionar que todos presentaron histología favorable. Se reportaron 2 recaídas en Tumor de Wilms Bilateral (22.2%), de los cuales 1 fue bilateral, requiriendo 2da intervención preservadora bilateral con quimioterapia adyuvante y 1 fue a riñón izquierdo, requirió nefroureterectomía radical izquierda, radioterapia y quimioterapia adyuvante.

En cuanto a la presencia de metástasis, se observó que del total de la muestra, 2 pacientes (22.2%) presentaron Metástasis al diagnóstico frente a 7 pacientes (77.78%) quienes no presentaron metástasis. Se estudiaron los órganos frecuentes de metástasis, los cuales fueron pulmón, ganglios linfáticos, SNC en la población total con tumor de Wilms Bilateral de 9 pacientes, el órgano más afectado fue a nivel Pulmonar en el 100% (Gráfica 6)



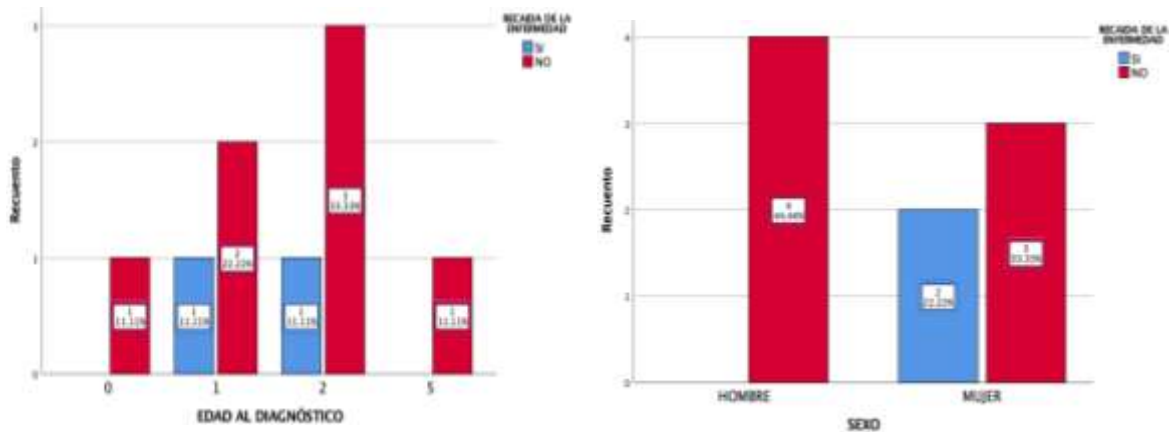
Gráfica 6. Frecuencia de metástasis en la muestra estudiada y órganos afectados, en base a 10 pacientes con tumor de Wilms bilateral del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del periodo del 2015 al 2020.

Al estudiar la recaída de la enfermedad en los pacientes con tumor de Wilms bilateral después de someterse a tratamiento, se mostró que tuvieron una evolución favorable en la mayoría de los casos (66.66%) frente a 2 pacientes (22.22%) que presentaron una recaída. Grafica 7



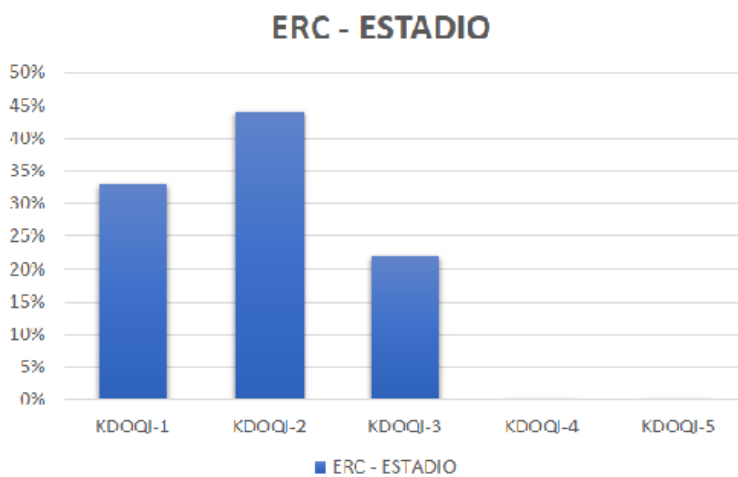
Gráfica 7. Recaída de la enfermedad en la muestra estudiada con diagnóstico de Tumor de Wilms de presentación bilateral del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del periodo del 2015 al 2020.

Al revisar los resultados de recaídas en base al sexo, se mostró que en ambos la evolución fue favorable, se documentaron dos casos en las mujeres (22.22%), pero no fue relevante ya que presentaron una evolución favorable, logrando remisión de la enfermedad posterior a reintervención quirúrgica más quimioterapia adyuvante. De igual manera al observar las mismas variables por grupos de edad, únicamente a la edad de 1 y 2 años se observaron las recaídas reportadas con un caso en cada uno de estos grupos de edad, correspondiendo al 11.11% cada una. (Gráfica 8)



Gráfica 8. Izquierda se muestra frecuencia de las recaídas por sexo. Derecha se muestra frecuencia de recaídas por grupos de edad. Ambas en un total de 9 pacientes estudiados con diagnóstico de Tumor de Wilms bilateral del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" del periodo del 1° de Enero de 2015 al 31 de Diciembre de 2020.

En lo referente al funcionamiento renal actual de los pacientes con Tumor de Wilms Bilateral valorado por etapas de acuerdo a la tasa filtración glomerular y clasificación de ERC KDOQI, se encontraron las siguientes alteraciones: 3 pacientes (33.3%) se clasificaron en etapa 1; 4 pacientes (44.4%) se clasificaron con etapa 2 y 2 pacientes (22.2%) en etapa 3; no se reportaron etapas 4 y 5 por lo que actualmente no requieren terapia de sustitución renal. (Gráfica 9)



Gráfica 9. Estadio de la Función renal, en base a la TFG de la clasificación KDOQI (ERC)

Cabe mencionar que durante el seguimiento de los pacientes se documenta la presencia de hipertensión arterial en 8 pacientes (88.8%) atribuida como secuela al tratamiento empleado en última consulta registrada recibiendo tratamiento antihipertensivo oral.

Al realizar el análisis de supervivencia a 5 años, se realizó mediante el estimador Kaplan-Meier teniendo como factor al tipo de tumor, el 100% de la muestra con presentación bilateral tuvo una supervivencia, no se reportó ninguna pérdida, con una media de seguimiento de 40.38 meses (Li 32.5- Ls 48.24). (Gráfica 10)

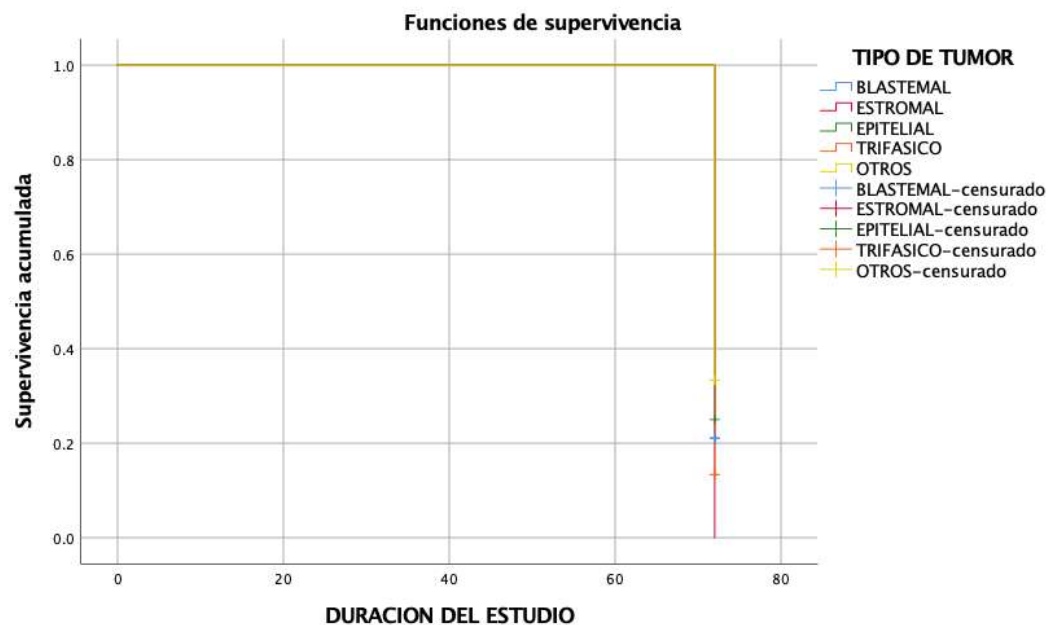
Medias y medianas para el tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %		Estimación	Desv. Error	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
40.389	4.009	32.531	48.247

a. La estimación está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado.

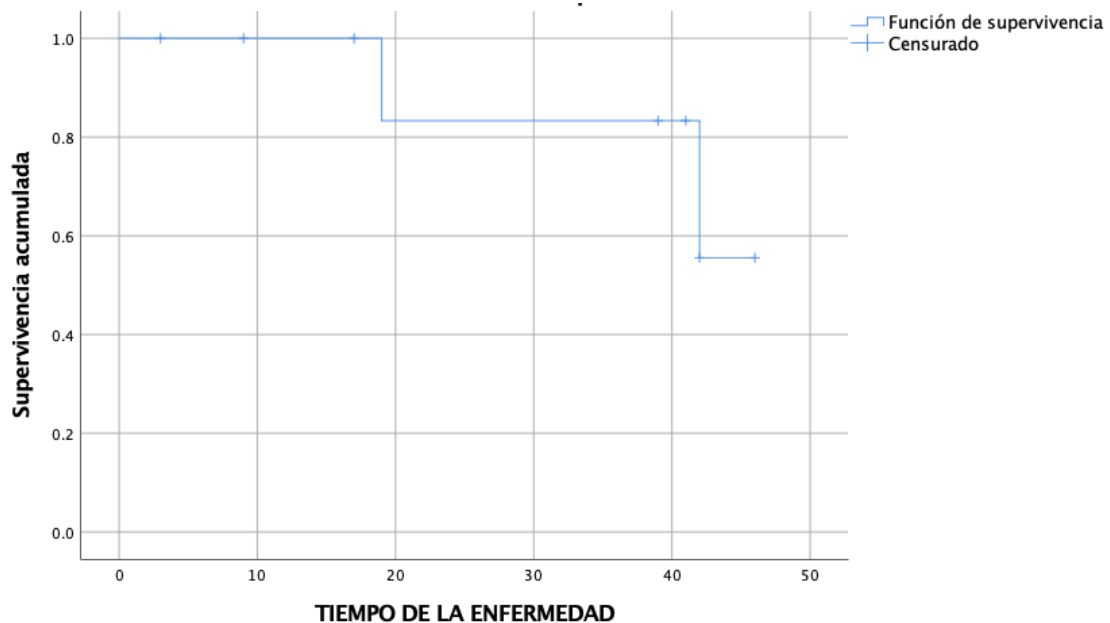
	Chi-cuadrado	gl	Sig.
Log Rank (Mantel-Cox)	1.909	4	.752

Prueba de igualdad de distribuciones de supervivencia para los distintos niveles de TIPO DE TUMOR.



Gráfica 10. Análisis de supervivencia a 5 años mediante Estimador Kaplan-Meier

La supervivencia libre de recaída en los mismos 5 años de seguimiento fue de 78%, reportándose solamente 2 eventos. El resto, 7 pacientes siguieron un curso de la enfermedad favorable hasta la fecha de la conclusión del estudio. La media de tiempo de seguimiento de la recaída fue a los 40.38 meses (IC 95%, 32.53-48.24) con dos pacientes (22%) del total de la muestra de casos de tumor de Wilms Bilateral, uno presentó recaída a los 19 meses, mientras que el otro la tuvo a los 42 meses del diagnóstico; cabe mencionar que la estimación de la media de recaída está limitada al tiempo de supervivencia más largo, si está censurado. (Gráfica 11)



Gráfica 11. supervivencia libre de recaída en 5 años

DISCUSIÓN

El Tumor de Wilms (TW) o nefroblastoma, es la tercera neoplasia maligna pediátrica más frecuente y el tumor renal más común de la infancia, El tumor de Wilms comprende la gran mayoría de tumores renales en niños y la bilateralidad es observado en 4% -8%.²⁷ En nuestro estudio se encontró que de los 48 pacientes estudiados (100%), 39 fueron de presentación unilateral (81.3%), mientras que 9 pacientes tuvieron una presentación bilateral (18.8%), presentando una mayor incidencia a la reportada en la literatura.

En cuanto al género predomina el género femenino con una proporción del 55.5% de los casos, teniendo una razón hombre:mujer de 0.8:1, siendo más alta que la reportada en la literatura de acuerdo a Breslow N, et al. con una razón hombre:mujer de 0,60: 1,00.²

En cuanto a la edad media al momento del diagnóstico con enfermedad bilateral se reporta en la literatura 29,5 meses (2.4años) para los niños y 32,6 meses (2.7 años) para las niñas ², en nuestro estudio se reporta una media de 1 año para los niños y de 2.4 años en las niñas, encontrándose menor a la reportada en la literatura.

De acuerdo a lo reportado en la literatura la presencia de Hipertensión se encuentra en aproximadamente el 25% de los niños con Tumor de Wilms¹⁹, sin embargo, no se detalla de una patología bilateral, en nuestro estudio se presentó hipertensión al momento del diagnóstico en 6 pacientes representando al 66.67%, documentando una alta incidencia de hipertensión arterial al momento del diagnóstico de Tumor de Wilms Bilateral, además es importante mencionar que en el seguimiento de los pacientes se documenta la presencia de hipertensión arterial actual en 88.8% de los pacientes, requiriendo de manejo antihipertensivo oral.

El nefroblastoma clásico se compone de proporciones variables de tres patrones: blastemal, estromal y epitelial .¹³ En nuestro estudio el tipo histológico más prevalente fue el Blastemal con un 44.44% de los casos y el menos prevalente fue el epitelial con un 11.11% de los casos.

La frecuencia de la anaplasia es aproximadamente del 8% y se correlaciona con la edad del paciente. Es raro en los primeros 2 años de vida (2%), y luego aumenta a una tasa

relativamente estable de alrededor del 13% en pacientes mayores de 5 años.¹⁵ En nuestro estudio no se documentó la presencia de anaplasia en ningún paciente con diagnóstico de tumor de Wilms Bilateral, presentando todos histología favorable.

En cuanto a la presencia de metástasis son poco frecuentes al diagnóstico (12%), y cuando se presenta con mayor frecuencia afecta al pulmón (80%), al hígado (15%), y, raramente, hueso, médula ósea o cerebro.^{20,21} En nuestro estudio hubo evidencia de metástasis en 22% de los pacientes, el pulmón fue el principal órgano afectado (100%), confirmando lo señalado en la literatura como principal órgano de metástasis.

En estudio realizado en Japón sobre los tumores de Wilms bilaterales, de un total de 30 pacientes, Tres pacientes (13%) recayeron; uno con recaída local y dos recaídas metastásicas a los pulmones. Dos pacientes entraron en una segunda remisión completa después de la resección de la metástasis pulmonar y quimioterapia; sin embargo, un paciente murió después de la recaída local.³⁹ En nuestro estudio hay evidencia de 2 recaídas representando al 22.22%, ambos con recaídas locales de la enfermedad, sin embargo ambas presentaron evolución favorable posterior a cirugía y manejo con quimioterapia logrando remisión de la enfermedad y sin documentar defunciones.

La función renal también es un factor importante que influye en la calidad de vida, en nuestro estudio de acuerdo a la clasificación de la ERC en base a la TFG presente en la última consulta de seguimiento se documenta 3 pacientes (33.3%) se clasificaron en etapa 1; 4 pacientes (44.4%) se clasificaron con etapa 2 y 2 pacientes (22.2%) en etapa 3, sin embargo, no se reportaron pacientes con necesidad de terapia sustitutiva renal.

De acuerdo a un estudio en Japón se estima que las tasas de SG y SLE a 5 años de los pacientes con Tumor de Wilms Bilateral sometidos a cirugía preservadora de nefronas bilateral fueron ambos del 100%, en nuestro estudio se documenta una supervivencia global (SG) a 5 años del 100% y una supervivencia libre de recaída (SLR) de 78%, reportándose 2 eventos de recaída (22%), La media de tiempo de seguimiento de la recaída fue a los 40.38 meses, sin embargo ambos presentaron una evolución favorable logrando remisión de la enfermedad posterior a reintervención quirúrgica y manejo con quimioterapia adyuvante y sin documentar defunciones, sabemos que nuestro estudio tiene limitaciones debido a los pocos pacientes con los que se cuenta, por la baja incidencia, lo cual puede resultar en un sesgo.

CONCLUSIÓN

En conclusión, nuestro estudio demuestra que el pronóstico de tumor de Wilms Bilateral tratados en nuestra institución es bueno, del total de expedientes 48 revisados en un periodo 5 años comprendido del 2015 al 2020 en Hospital Infantil de México “Federico Gómez”, 9 fueron de tumor de Wilms Bilateral, con un 18.8% de los casos, representado un porcentaje mayor a lo reportado en la literatura; el sexo femenino fue el más prevalente.

El 88.8% de los pacientes recibió tratamiento con quimioterapia Neoadyuvante con el objetivo de reducir la carga tumoral y se realizó tumorectomía renal bilateral (cirugía preservadora de nefronas) en 7 (77.7%) pacientes, mientras que en 2 (22.2%) se requirió nefrectomía radical, ambas riñón izquierdo (75%) con tumorectomía contralateral + quimioterapia adyuvante de acuerdo los protocolos técnicos del Consejo Nacional Para la Prevención y el Tratamiento del Cáncer en la Infancia y la Adolescencia de México, logrando establecer en un seguimiento total a 5 años una supervivencia global del 100% de los pacientes y una supervivencia libre de recaída (SLR) del 78%.

Una de las principales complicaciones secundarias al manejo empleado en nuestra institución son la insuficiencia renal, documentando ERC etapa 3 en 2 pacientes correspondiendo al 22.2%, sin embargo, ninguno requiere de tratamiento sustitutivo de la función renal y la hipertensión arterial secundaria presente en 88.8% de los pacientes, requiriendo manejo antihipertensivo oral.

Si bien, existe buena respuesta al tratamiento preservador de nefronas mas quimioterapia y radioterapia, aún siguen existiendo eventos de recaída documentados, por lo que es necesario realizar estudios más amplios para identificar los factores asociados a la recaída para poder disminuir las morbilidades y con esto mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

Se encuentra baja incidencia en pacientes con tumor de Wilms bilateral, lo cual puede dar lugar a sesgos en el presente estudio, siendo importante evaluar con una mayor cantidad de pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	N O V 2 0 2 0	D I C 2 0 2 0	E N E R O	F E B R E R O	M A R Z O	A B R I L	M A Y O
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	X	X					
RECOLECCION DATOS			x	x	x		
ANALISIS RESULTADOS					x	x	
EXPOSICIÓN RESULTADOS							X
ESCRITURA DE TESIS							X

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith MA, Altekrose SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014.
2. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:172–181.
3. Dumoucel S, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, et al.: Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer* 61 (1): 140-4, 2014.
4. Gadd S, Huff V, Huang CC, et al. Clinically relevant subsets identified by gene expression patterns support a revised ontogenic model of Wilms tumor: a Children's Oncology Group Study. *Neoplasia* 2012;14
5. Scott RH, Murray A, Baskcomb L, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget* 2012;3:327–335.
6. Neville H, Ritchey ML, Shamberger RC, et al. The occurrence of Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from national Wilms tumor study group (NWTSG). *J Pediatr Surg* 2002;37:1134-7.
7. Schumacher V, Schuhen S, Sonner S, Weirich A, Leuschner I, Harms D, et al. Two molecular subgroups of Wilms' tumors with and without WT1 mutations. *Clin Cancer Res.* 2003;9:2005---14.
8. Scott RH, Stiller CA, Walker L, et al. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet* 2006;43:705–15.
9. Saba LM, de Camargo B, Gabriel-Arana M. Experience with six children with fetal rhabdomyomatous nephroblastoma: review of the clinical, biologic, and pathologic features. *Med Pediatr Oncol.* 1998;30:152---5
10. Fukuzawa R, Heathcott RW, Sano M, Morison IM, Yun K, Reeve AE. Myogenesis in Wilms' tumors is associated with mutations of the WT1 gene and activation of the Bcl-2 and Wnt signaling pathway. *Pediatr Dev Pathol.* 2004;7:125---37

11. Parikh SH, Chintagumpala M, Hicks MJ, Trautwein LM, Blaney S, Minifee P, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: an unusual presentation and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998;20:165--8.
12. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 435-42.
13. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990;10:1-36
14. Boman F, Hill DA, Williams GM, et al. Familial association of pleuropulmonary blastoma with cystic nephroma and other renal tumors: a report from the International Pleuropulmonary Blastoma Registry. *J Pediatr* 2006;149:850–54.
15. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:2352– 58. results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006;24:2352– 58. Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:79-82
16. Friedman AD. Wilms tumor. *Pediatr Rev*. 2013;34(7):328–30; discussion 330.
17. Millar AJW, Davidson A, Rode H, Numanoglu A, Hartley PS, Daubenton JD, et al. Bilateral Wilms' tumors: a single-center experience with 19 cases. *J Pediatr Surg*. 2005;40(8):1289–94.
18. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg* 2001;234:116–21
19. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr* 2012;59:247-67
20. Amar AM, Tomlinson G, Green DM, et al. Clinical presentation of rhabdoid tumors of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:105–108.
21. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000;24:4–18.

22. Blanchette V, Coppes MJ. Routine bleeding history and laboratory tests in children presenting with a renal mass. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:314–315.
23. Brisse HJ, Smets AM, Kaste SC, et al. Imaging in unilateral Wilms tumour. *PediatrRadiol* 2008;38:18–29.
24. Khanna G, Rosen N, Anderson JR, et al. Evaluation of diagnostic performance of CT for detection of tumor thrombus in children with Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:551–555.
25. Khanna G, Naranjo A, Hoffer F, et al. Detection of preoperative Wilms tumor rupture with CT: a report from the Children's Oncology Group. *Radiology* 2013;266(2):610–617.
26. Schenk JP, Graf N, Gunther P, et al. Role of MRI in the management of patients with nephroblastoma. *Eur Radiol* 2008;18:683–691.
27. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al. Extended follow-up of bilateral Wilms tumour: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol.* 1991;146:514-518.
28. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, et al. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med* 2017;19:1–13.
29. Sarhan OM, El-Baz M, Sarhan MM, Ghali AM, Ghoneim MA. Bilateral Wilms' tumors: single-center experience with 22 cases and literature review. *Urology.* 2010;76(4):946–51.
30. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JF, Sarrazin D, et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: Results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983;1:604-9
31. Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J, Breslow NE, Smith GR, Thomas PR, et al. Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 1996;31:1020-5
32. Hamilton TE, Green DM, Perlman EJ, Argani P, Grundy P, Ritchey ML, et al. Bilateral Wilms' tumor with anaplasia: lessons from the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg.* 2006;41(10):1641–4.
33. Wu HY, Snyder HM, 3rd, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 2005;15:273-76.

34. Jan Godzinski. The current status of treatment of Wilms' tumor as per the SIOP trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2015 Jan-Mar; 20(1): 16–20.
35. Bhatnagar S. (2009). Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons*, 14(1), 6–14.
36. Davidoff, A. M., Interiano, R. B., Wynn, L., Delos Santos, N., Dome, J. S., Green, D. M., ... Williams, M. A. (2015). Overall Survival and Renal Function of Patients With Synchronous Bilateral Wilms Tumor Undergoing Surgery at a Single Institution. *Annals of surgery*, 262(4), 570–76
37. Hamilton TE, Green DM, Perlman EJ, Argani P, Grundy P, Ritchey ML, et al. Bilateral Wilms' tumor with anaplasia: lessons from the National Wilms' Tumor Study. *J Pediatr Surg.* 2006;41(10):1641–4.
38. Seminara C, Planells MC, Pogonza RE, Morales M, Colaboradores. Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina. *Arch Argent Pediatr.* 2019;117(4):263–70.
39. Oue T, Koshinaga T, Okita H, Kaneko Y, Hinotsu S, Fukuzawa M. Bilateral Wilms tumors treated according to the Japan Wilms Tumor Study Group protocol: Bilateral Wilms Tumors in Japan (JWiTS). *Pediatr Blood Cancer.* 2014;61(7):1184–9.