

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GOMEZ"

**FACTORES PRONOSTICOS RELACIONADOS CON LA CIRUGIA EN  
PACIENTES CON TUMOR DE WILMS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE  
MEXICO**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD EN:

**CIRUGIA PEDIATRICA**

PRESENTA:

DR. CESAR JAVIER VILLALOBOS ALFARO

ASESOR: DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE

MEXICO, D.F.

MARZO 2009



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.

**A mis padres y hermanos**

**A mis maestros del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”**

**En especial Dr. Pablo Lezama del Valle por ser un excelente maestro, amigo y ejemplo a seguir.**

**A los niños del Hospital Infantil de México “Federico Gómez”**

**A todos los que supieron ser mis amigos en este largo camino**

## INDICE

I.	Marco teórico.....	3
II.	Justificación.....	13
III.	Hipótesis.....	13
IV.	Objetivos.....	14
V.	Material y métodos.....	15
VI.	Resultados.....	19
VII.	Discusión.....	29
VIII.	Conclusiones.....	32
IX.	Bibliografía.....	33

## INTRODUCCION

### DEFINICION.

El tumor de Wilms o nefroblastoma es un tumor embrionario de origen renal que se compone de elementos blastémicos, estromales o epiteliales (1).

### EPIDEMIOLOGIA.

Es el tumor renal maligno más frecuente en la edad pediátrica, en Estados Unidos se diagnostican 10 casos por millón de habitantes en menores de 15 años, siendo más frecuente entre los 41-47 meses de edad y constituyendo el 6-7% de el cáncer pediátrico. Se diagnostican 460 casos nuevos por año, la mayoría unilaterales aunque en un 5-10% ambos riñones se encuentran afectados, ya sean casos en los que se afectan ambos al mismo tiempo (bilateral sincrónico) o bien un riñón después del otro (bilateral metacrónico) (3, 4).

Este tumor es más común en población afro-americana y menos común en asiáticos del este. La incidencia en Europa es un poco menor a la reportada en Norteamérica en el último ensayo clínico (SIOP 93-01), se reportan 1104 casos en un periodo de 6 años con un promedio de 184 casos nuevos por año.

En el Hospital Infantil de México se diagnostican de 6-20 casos por año, con un promedio de 13 casos por año (5).

### ETIOPATOGENIA.

A principios de los años 70, Knudson y Strong propusieron un modelo genético para el desarrollo del tumor de Wilms. El *WT1* en la banda 13 del brazo corto del cromosoma 11 fue el primer gen supresor identificado para tumor de Wilms, Fue identificado como resultado directo del estudio de niños con tumor de Wilms quienes además presentaban aniridia, anormalidades genitourinarias y retraso mental (síndrome WARG). El análisis del cariotipo demostró deleciones constitucionales dentro del brazo corto de una copia del cromosoma 11. Posteriormente se demostró que el locus 11p13, abarca un número de genes contiguos, incluyendo el gen de la aniridia *PAX6* y el gen supresor del tumor de Wilms *WT1* los cuales fueron clonados en 1990. El *WT1* codifica un factor de transcripción crítico para el desarrollo normal del tejido renal y gonadal.

La identificación de este nuevo gen supresor ha enfocado la atención hacia los mecanismos que rigen el desarrollo normal del riñón y la génesis del tumor de

Wilms. El gen *WT1* es el blanco específico de las mutaciones y deleciones tanto en los pacientes con tumor de Wilms esporádico, así como en la línea germinal de algunos pacientes con una predisposición genética para desarrollar esta neoplasia, como en aquellos con síndrome de Denys-Drash (4).

Se ha identificado un segundo gen que predispone al desarrollo de tumor de Wilms, aunque este todavía no ha sido clonado, el telomérico *WT1* en el locus 11p15. Este locus fue propuesto sobre las bases de estudios en pacientes con tumor de Wilms y síndrome de Beckwith-Wiedemann.

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un síndrome de sobre crecimiento, caracterizado por visceromegalia, macroglosia e hipoglucemia hiperinsulinémica. Además los pacientes con este síndrome están predispuestos a tener importantes neoplasias de origen embrionario incluyendo el tumor de Wilms. Se han propuesto algunos otros locis entre los que se encuentran el *IGFII* y el *H19*. La transmisión familiar de tumor de Wilms sugiere la existencia de locis genéticos adicionales.

Por último algunos otros locis como el 16q, 1p, 7p y 17p también han sido implicados, aunque estos no parecen predisponer al desarrollo del tumor de Wilms, sin embargo parecen estar asociados con el fenotipo o su resultado.

#### CUADRO CLINICO.

La manifestación más común del tumor de Wilms es una masa abdominal asintomática, esta se presenta hasta en un 80% de los niños al momento del diagnóstico. Otro dato clínico es la hematuria que se presenta en 10-25% de los casos. El varicocele es un hallazgo menos común que los anteriores y se presenta generalmente en tumores del lado izquierdo. La hipertensión, hematuria macroscópica y fiebre se presentan en el 5-30% de los pacientes. En algunos casos, en los cuales existe hemorragia dentro del tumor pueden presentarse anemia, fiebre o hipotensión. Algunos otros casos aunque muy raros pueden presentarse con síntomas respiratorios cuando la enfermedad se encuentra muy avanzada, secundario a metástasis pulmonares.

Al examen físico se encuentra una masa abdominal palpable, indolora a menos que exista sangrado de la misma, no móvil, sólida, lisa, por debajo del reborde costal y que puede o no cruzar la línea media. Es importante mencionar que la palpación de la masa no debe ser muy vigorosa ya que puede ocasionarse ruptura de la misma y diseminación de la enfermedad a retroperitoneo o cavidad abdominal, además de sangrado y choque.

Se debe poner especial atención a las características de los síndromes ya mencionados y que se asocian con tumor de Wilms, tal es el caso del síndrome WARG, Beckwith-Wiedemann, y que fueron descritos previamente (4).

En un estudio realizado en 193 pacientes con aniridia se encontró que existe un incremento en el riesgo relativo de 67 para desarrollar tumor de Wilms, por lo cual a estos pacientes debe mantenerse con una vigilancia estrecha (6).

De acuerdo al NWT5-5 en el 5 % de los casos se presenta tumor bilateral, en estos casos se puede palpar una masa en ambos flancos (3).

## DIAGNOSTICO.

Una vez que se ha hecho la identificación de una masa abdominal y que se sospecha se trate de una masa de origen renal se deben realizar tanto estudios radiológicos como de laboratorio. Los estudios radiológicos deberán establecer los siguientes puntos: (3)

1. Localización y extensión del tumor
2. Presencia de un riñón contralateral normal y funcional.
3. Presencia o ausencia de trombos en vena renal o vena cava inferior
4. Descartar metástasis pulmonares.

Para esto se recomienda utilizar los siguientes estudios de imagen:

1. Radiografía de tórax
2. Ultrasonido abdominal
3. Tomografía multicorte helicoidal de tórax, abdomen y pelvis, con doble contraste y con fase venosa: Esta además es una herramienta para determinar si existen ganglios linfáticos o bien metástasis hepáticas.

Dentro de los estudios de laboratorio se deben realizar biometría hemática completa, pruebas de función renal las cuales generalmente se encuentran normales; electrolitos séricos, examen general de orina para determinar la presencia de leucocitos y/o eritrocitos, así como estudios citogenéticos para demostrar las alteraciones que fueron descritas previamente.

## DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.

Este debe realizarse con las siguientes patologías:

- a) Neuroblastoma
- b) Enfermedad renal no maligna (riñón poliquistico, hidronefrosis, quiste renal, displasia renal y hemorragia renal)
- c) Tumor rabdoide renal
- d) Carcinoma renal
- e) Sarcoma renal de células claras

## CLASIFICACION.

Existe una clasificación propuesta por el NWTS-5, la cual se basa en características como la invasión a la capsula renal, extensión a ganglios linfáticos, tumor residual macro o microscópico, ruptura tumoral pre o transquirurgica y la presencia de tumor bilateral. A continuación se detallan cada uno de los estadios (3).

<b>ESTADIO</b>	<b>CARACTERISTICAS</b>
<b>I</b>	Tumor limitado al riñón y resecado por completo Capsula renal intacta (no ruptura ni biopsia previa) No invasión vascular Sin evidencia de tumor mas allá de los márgenes de la resección
<b>II</b>	Tumor mas allá del riñón pero resecado en su totalidad Extensión regional del tumor (infiltración a la capsula o invasión extensa al seno renal) Invasión vascular por fuera del parénquima renal (incluidos los vasos del seno renal) Biopsia previa (excepto por aspiración o aguja fina) Diseminación del tumor pre o transquirurgica, confinada al flanco y que no afecte la superficie peritoneal Sin evidencia de tumor mas allá de los márgenes de la resección
<b>III</b>	Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen <ul style="list-style-type: none"><li>a) Ganglios linfáticos infiltrados por tumor en abdomen o pelvis</li><li>b) Invasión o diseminación a la superficie peritoneal</li><li>c) Implantes peritoneales</li><li>d) Tumor residual macro o microscópico posterior a la resección (infiltración local de estructuras vitales que limitan la resección completa)</li></ul>



	e) Diseminación del tumor no confinada al flanco (generalmente en la cirugía)
<b>IV</b>	Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro) o ganglionares mas allá de la cavidad abdominopelvica
<b>V</b>	Tumor bilateral

## PATOLOGIA.

El tumor de Wilms se compone de elementos blastémicos, estromales y epiteliales, puede existir predominio de cualquiera de ellos o bien un patrón trifásico.

La presencia de anaplasia es el único criterio para considerar una histología desfavorable, esta denota la presencia de núcleos polipoides gigantes, para determinar esto deben considerarse las siguientes características:

1. Núcleo con diámetro al menos tres veces mayor a aquellos de las células adyacentes.
2. Figuras mitóticas polipoides multipolares.

Se debe distinguir entre anaplasia focal o difusa, los criterios actuales para considerar anaplasia difusa son los siguientes: (3)

1. Anaplasia en cualquier sitio extrarrenal, incluyendo vasos del seno renal, infiltrados extracapsulares, ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia
2. Anaplasia en una biopsia tomada al azar
3. Anaplasia en más de un sitio tumoral.

## TRATAMIENTO.

El tratamiento del tumor de Wilms se encuentra descrito en ensayos clínicos controlados desde los años 70, existen dos grupos principales de tratamiento, el NWTS y la SIOP, la principal diferencia entre ambos grupos se encuentra en que el NWTS recomienda siempre que sea posible resección inicial, este es el protocolo de manejo que se sigue en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

En contraste la SIOP se enfoca en el manejo con quimioterapia preoperatoria para facilitar el manejo quirúrgico, con un tumor disminuido de tamaño y con el tratamiento de las metástasis tan temprano como sea posible. En el último ensayo de la SIOP (SIOP 93-01) se concluyo que los pacientes con

tumor de Wilms unilateral sin metástasis tienen un excelente pronóstico con quimioterapia preoperatoria y que la dosis de quimioterapia postoperatoria en el estadio I puede ser reducida hasta a 4 semanas sin empeorar el pronóstico.

Se concluyó además que el tumor de Wilms con predominio blastematoso debe ser clasificado como de alto riesgo, así como que la anaplasia focal es de un riesgo intermedio, contrario a los casos con anaplasia difusa (7).

Como se mencionó previamente en nuestra institución se lleva a cabo el protocolo de la NWT5 por lo cual se realiza resección inicial en la mayoría de los casos, a menos que se encuentre algunas de las siguientes condiciones, las cuales pueden considerarse como criterios de irresecabilidad:

1. Tumor de Wilms en riñón único.
2. Tumor de Wilms bilateral, que afecte más del 20% de cada riñón.
3. Trombo en vena cava por arriba del diafragma.
4. Metástasis pulmonares al diagnóstico.

El procedimiento se lleva a cabo a través de una incisión transversa supraumbilical amplia, en algunos casos es necesario realizar extensión torácica, se deben de tomar en cuenta varios puntos importantes al momento de la cirugía, entre estos los más importantes son los siguientes:

1. Inspección de la cavidad abdominal en busca de líquido libre, implantes peritoneales o metástasis hepáticas.
2. Revisión inicial del riñón contra-lateral, por inspección y palpación directas, valorando ausencia de tumor.
3. Palpar vasos renales y vena cava inferior en busca de trombo tumoral.
4. Realizar nefrectomía radical (sin incidir la capsula Gerota) del lado afectado.
5. Realizar inicialmente, siempre y cuando sea seguro para el paciente, control vascular.
6. Sección y ligadura de uréter lo más proximal a su inserción con la vejiga. De acuerdo al NWT5-5, puede existir extensión ureteral hasta en el 2% de los casos.
7. Realizar biopsia de los ganglios contiguos, sin ser necesaria la realización de linfadenectomía radical.
8. Marcaje de los límites quirúrgicos con clips de titanio.

La quimioterapia y radioterapia posterior a la resección se presenta en la siguiente tabla.

<b>ESTADIO E HISTOLOGIA</b>	<b>CIRUGÍA</b>	<b>QUIMIOTERAPIA</b>	<b>RADIOTERAPIA</b>
I ó II Histología favorable	Nefrectomía radical	Vincristina Actinomicina D	No
I ó II Histología favorable LOH 1p y 16q	Nefrectomía radical	Vincristina Actinomicina D Doxorrubicina	No
III ó IV Histología favorable	Nefrectomía radical	Vincristina Actinomicina D Doxorrubicina	Si
III ó IV Histología favorable LOH 1p y 16q	Nefrectomía radical	Vincristina Actinomicina D Doxorrubicina Ciclofosfamida	Si

La dosis actual de radiación para tumor de Wilms con histología favorable es de 1080cGy para el abdomen y 1200 cGy para enfermedad pulmonar. La radioterapia debe comenzar 14 días posteriores a la nefrectomía. Los pacientes con estadio IV de histología favorable, con metástasis pulmonares quienes no respondan a 6 semanas de quimioterapia deberán recibir radiación.

En casos de tumor de Wilms bilateral, no se recomienda la resección inicial a menos que la extensión se a menor al 20% en cada riñón, en estos casos debe realizarse biopsia y dar quimioterapia neoadyuvante por 6 semanas, posterior a esto se debe realizar una segunda exploración previa valoración radiológica para tratar de reseca todo el tumor viable posible, se recomienda realizar en estos casos procedimientos como la nefrectomía parcial, polectomías, enucleación focal e incluso operación extracorpórea con autotrasplante y radiación transoperatoria (8), y por ultimo nefrectomía bilateral con diálisis y trasplante posterior. De acuerdo con los reportes de la NWTs, fue frecuente el compromiso multicentrico en uno o ambos riñones (61%). La incidencia de características histológicas desfavorables fue del 10%, similar a la de pacientes con tumor unilateral. En el 40% de los casos se observo afección discordante (favorable en un lado y desfavorable en otro), por lo cual se recomienda que a estos pacientes se les realice biopsia de ambos lados. (9)

En una valoración reciente de los procedimientos de salvamento renal, se reporto que se logró preservar el 72% de los riñones de los individuos en riesgo y que se reseco todo el tumor viable macroscópico en el 88% de los pacientes, con

una sobrevida a cuatro años del 82% (10). La SIOP reporta resultados similares con una sobrevida a 10 años del 64% (11).

#### COMPLICACIONES.

La nefrectomía deja al paciente con un solo riñón funcionando el cual es capaz de compensar y mantener una adecuada función renal, sin embargo el tratamiento con quimioterapia y radioterapia puede inducir daño a órganos importantes, además de que son capaces de inducir segundas neoplasias (12). Las complicaciones específicas que se pueden considerar son las siguientes:

- a) Deterioro en la función renal: Como se menciona al principio, esto es poco frecuente, generalmente se desarrolla una hipertrofia postnefrectomía compensatoria en el riñón sano.
- b) Sin embargo esta puede presentarse en aquellos casos con tumor de Wilms bilateral, siendo la primera causa la nefrectomía bilateral y como segunda complicaciones quirúrgicas como trombosis de la arteria renal o lesiones secundarias a radiación.
- c) Deterioro en la función cardíaca: Generalmente en aquellos pacientes que reciben antraciclicos.
- d) Deterioro en la función pulmonar: En pacientes que reciben radioterapia puede disminuir la capacidad pulmonar total hasta en un 50-70% del valor esperado.
- e) Daño hepático
- f) Segundas neoplasias: La mayoría de estas lesiones ocurren en zonas radiadas previamente, presentándose generalmente neoplasias óseas.

#### SEGUIMIENTO.

El propósito del seguimiento debe estar enfocado a realizar detección de recurrencia en forma temprana y valorar efectos a largo plazo de la quimioterapia y radioterapia (13). A continuación se detallan de acuerdo con el estadio los estudios que se recomienda realizar de acuerdo con la NWTS:

<b>ESTADIO E HISTOLOGIA</b>	<b>ESTUDIOS DE IMAGEN</b>	<b>PERIODICIDAD</b>
I, II y III Histología favorable y anaplasicos	Radiografía de tórax	6 semanas y 3 meses PO Después: Cada 3 meses (5 ocasiones) Cada 6 meses (3 ocasiones) Anual (2 ocasiones)
Todos los estadios <48 meses de edad Restos nefrógenicos	USG abdominal	Cada 3 meses por 6 años
Todos los estadios	USG abdominal	Cada 3 meses por 4 años

>48 meses de edad Restos nefr�genicos		
I y II Histología favorable	USG abdominal	Anual por 6 años
III Histología favorable	USG abdominal	6 semanas y 3 meses PO Después: Cada 3 meses (5 ocasiones) Cada 6 meses (3 ocasiones) Anual (2 ocasiones)
Todos los estadios Histología desfavorable	USG abdominal	Cada 3 meses (4 ocasiones) Cada 6 meses (4 ocasiones)

#### FACTORES QUIRURGICOS QUE MODIFICAN EL PRONOSTICO EN TUMOR DE WILMS.

Existen múltiples estudios que analizan las complicaciones operatorias que se presentan en los dos principales grupos que dirigen el tratamiento del tumor de Wilms; Stehr y colaboradores encontraron que en pacientes con quimioterapia preoperatoria se presentaron complicaciones operatorias en un 8%, comparado con un 25% en el grupo de resección inicial, sin embargo en ambos grupos se presentaron complicaciones como ruptura tumoral (14).

Algunos otros sugieren que el tamaño del tumor es uno de los factores principales para complicaciones como ruptura sin embargo en estos casos la sobrevida se mantuvo a 10 años tan alta como 89.4% aun para los pacientes en que se presento ruptura transoperatoria (15).

Sin embargo existen grupos que se rigen con los lineamientos propuestos por el NWTS; en un estudio realizado por Hall con 160 pacientes, encontraron que la diseminación del tumor se presento en 6 (5.3%) de 114 pacientes con quimioterapia preoperatoria y en 2 (4.3%) de 46 pacientes con nefrectomía primaria, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. La recurrencia local fue de 10.5% en los casos de quimioterapia preoperatoria contra 10.8% del grupo de resección primaria. La sobrevida libre de tumor y la sobrevida global fueron de 80% y 92% en el primer grupo, mientras que en el grupo de resección primaria fue de 85% y 96% respectivamente ambas a 3 años (16).

Existe un estudio realizado por Shamberger, con 2482 pacientes, donde se evalúan los factores pronósticos para recaída local en tumor de Wilms, en el cual

se demuestra que la contaminación por ruptura del tumor incrementa el riesgo de recaída a sitio primario, sin embargo esta puede ser prevenida por el cirujano. (17)

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Existen factores durante el procedimiento quirúrgico para el tratamiento de tumor de Wilms que influyen en el pronóstico de estos pacientes, es importante conocer cual es el comportamiento de estos factores en nuestra población y si es posible modificarlos?

## **ASPECTOS HISTORICOS.**

Aunque no puede otorgarse el crédito a Max Wilms por la descripción inicial del nefroblastoma, su monografía de 1899 titulada Tumores del tejido mixto del riñón, estableció el termino de tumor de Wilms, en esa época la resección quirúrgica era la única modalidad terapéutica disponible y la nefrectomía se acompañaba de una alta tasa de mortalidad quirúrgica y recurrencia, con una sobrevida máxima del 5%, posteriormente con el advenimiento de la quimioterapia y la radioterapia la sobrevida fue incrementando (2).

Desde finales de los años 70, la mayoría de los avances en el diagnóstico y tratamiento de pacientes con tumor de Wilms se basaban en los estudios clínicos realizados por el National Wilms Tumor Study (NWTS) en Estados Unidos y por la International Society of Paediatric Oncology (SIOP). Se han completado 5 ensayos clínicos del NWTS y el mismo número de la SIOP, con lo cual la sobrevida a dos años posterior al diagnóstico se ha incrementado de 20% en el NWTS-1 a más del 90% en el NWTS-5 (3).



## **JUSTIFICACION**

El tumor de Wilms es el tumor renal maligno más frecuente en la edad pediátrica. En nuestro país ocupa el 4º lugar en frecuencia dentro de las neoplasias malignas después de las leucemias, linfomas y tumores de sistema nervioso central, con una frecuencia de 5.6% (18).

En el Hospital Infantil de México se presentan de 6-20 casos por año, con un promedio de 13 casos por año. Además de esto es una patología que tiene una sobrevida de cerca del 90% con todos los ensayos realizados en Estados Unidos y Europa, por lo cual como cirujanos debemos tratar de contribuir a mejorar aun más el pronóstico de estos pacientes, se conoce que factores como la ruptura tumoral y el derrame del mismo a la cavidad abdominal aumentan la incidencia de recaída a sitio primario; sin embargo no existe un estudio en nuestra población donde podamos demostrar esto, ni el pronóstico que tienen los pacientes en los cuales se presenta esta complicación.

Con base en todo lo anterior considero de importancia realizar un estudio que determine los principales factores quirúrgicos que influyan en el pronóstico de los pacientes con tumor de Wilms, tanto en recaída a sitio primario como sobrevida de los pacientes en los que se identifique alguna complicación quirúrgica.

## **HIPOTESIS**

Existen factores quirúrgicos que influyen en la incidencia de recaída y en el pronóstico en pacientes postoperados de nefrectomía por tumor de Wilms.

### **a) PREGUNTA PRINCIPAL**

¿Existen factores en la técnica quirúrgica que influyan en el pronóstico de los pacientes postoperados de nefrectomía por tumor de Wilms?

## b) PREGUNTAS SECUNDARIAS

¿En que porcentaje se realiza resección primaria de tumor de Wilms en el Hospital Infantil de México?

¿En que porcentaje se realiza resección diferida en tumor de Wilms y cuales son las causas?

¿La resección diferida disminuye la incidencia de complicaciones transoperatorias en tumor de Wilms y mejora el pronóstico?

¿En que porcentaje existe subestadificación y cuales son las causas de la misma, en la cirugía de tumor de Wilms?

¿La ruptura tumoral transoperatoria y el derrame del tumor empeora el pronóstico de pacientes con tumor de Wilms?

## OBJETIVOS

### a) OBJETIVO PRINCIPAL

Evaluar los factores quirúrgicos que influyen en el pronóstico de los pacientes con tumor de Wilms.

### b) OBJETIVOS SECUNDARIOS

Determinar si la resección primaria comparada con la resección diferida influye en la incidencia de complicaciones en pacientes con tumor de Wilms.

Determinar si la resección primaria comparada con la diferida influye en el pronóstico de los pacientes con tumor de Wilms

Determinar si existe subestadificación y cuáles son las causas de la misma en los pacientes postoperados por tumor de Wilms

## **MATERIAL Y METODOS**

El presente estudio se llevara a cabo en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, institución de tercer nivel de atención, dependiente de la Secretaria de Salud, que recibe pacientes de todo el país, durante un periodo de 10 años, de Marzo 1997 a Marzo 2007.

### a) Tipo de estudio

- Cohorte
- Retrospectivo

### b) Criterios de inclusión

- Pacientes con edad menor de 18 años.
- Ambos sexos.
- Pacientes intervenidos quirúrgicamente por tumor de Wilms en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.
- Pacientes con diagnostico de tumor de Wilms confirmado por estudio histopatologico.
- Pacientes con seguimiento mínimo de 2 años

### c) Criterios de no inclusión

- Pacientes intervenidos quirúrgicamente fuera del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

### d) Criterios de eliminación

- Pacientes con abandono del tratamiento

### e) Variables

- Edad
- Sexo
- Tipo de tumor
- Metástasis al diagnostico
- Resección inicial
- Biopsia preoperatoria
- Tipo de biopsia
- Quimioterapia neoadyuvante
- Semanas de quimioterapia
- Resección diferida

- Cirugía realizada
- Tamaño del tumor
- Implantes peritoneales
- Invasión a órganos adyacentes
- Ruptura transoperatoria
- Biopsia transoperatoria
- Sección tumoral
- Derrame local
- Derrame difuso
- Tiempo quirúrgico
- Sangrado
- Histología favorable o desfavorable
- Extensión ganglionar
- Límites de resección
- Estadio
- Quimioterapia coadyuvante
- Radioterapia
- Recaída local
- Metástasis pulmonares
- Metástasis hepáticas
- Segunda neoplasia
- Sobrevida libre de tumor
- Sobrevida global

f) Definición operacional de variables

- Tipo de tumor: Si se trata de un tumor unilateral o bilateral.
- Resección inicial: Cuando se realice la nefrectomía sin realizar biopsia ni administrar quimioterapia previa.
- Biopsia preoperatoria: Aquella que se realice previa a la nefrectomía por cualquier método
- Tipo de biopsia: Señala el método empleado para realizar la biopsia preoperatoria
- Quimioterapia neoadyuvante: Se define como aquella que se administra previa a la resección del tumor con el fin de disminuir el volumen tumoral.

- Resección diferida: Será la que se realice posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante o a la realización de biopsia previa.
- Cirugía realizada: El procedimiento quirúrgico empleado para la resección del tumor.
- Tamaño del tumor: Se medirá en centímetros
- Ruptura transoperatoria: Se define como la lesión a la capsula tumoral con salida del contenido
- Biopsia transoperatoria: La que se realice una vez iniciado el procedimiento quirúrgico con fin de resección inicial y que por algún motivo no sea esta posible
- Sección tumoral: Cuando sea necesario cortar sobre el tumor para poder realizar la resección completa.
- Contaminación local: La que se presente posterior a la ruptura de la capsula con contaminación limitada al flanco
- Contaminación difusa: Se define cuando la contaminación sea más allá del flanco, con contaminación amplia de la cavidad peritoneal.
- Histología desfavorable: Cuando el componente principal del tumor sea blastematoso o anaplasico.
- Extensión ganglionar: Infiltración ganglionar por tumor, será catalogada como positivo o negativo
- Limite de resección: Se definirá por el cirujano posterior a la resección, positivo cuando quedaran restos del tumor.
- Estadio: Se definirá de acuerdo a la clasificación del Childrens Oncology Group.
- Recaída local: Cuando se presente tumor posterior a la resección en sitio primario
- Sobrevida libre de tumor: Se define desde el momento que inicia vigilancia hasta el momento de la última consulta de revisión.
- Sobrevida global: Se define desde el momento posterior a la resección hasta el momento de la última consulta de revisión.

g) Descripción general del estudio.

Se realizara revisión de los expedientes de los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez, capturando los datos en un programa estadístico (SPSS 16.0), en donde se realizara todo el análisis de los mismos.

Se valorara el porcentaje de recaída local en los pacientes en los que existió contaminación del tumor local o a la cavidad peritoneal.

Se evaluara además el porcentaje de sobrevida libre de tumor y global en aquellos pacientes en los que existió recaída local y además de estos se realizara una evaluación de cuales pacientes tuvieron ruptura y derrame de tumor ya sea local o difusa.

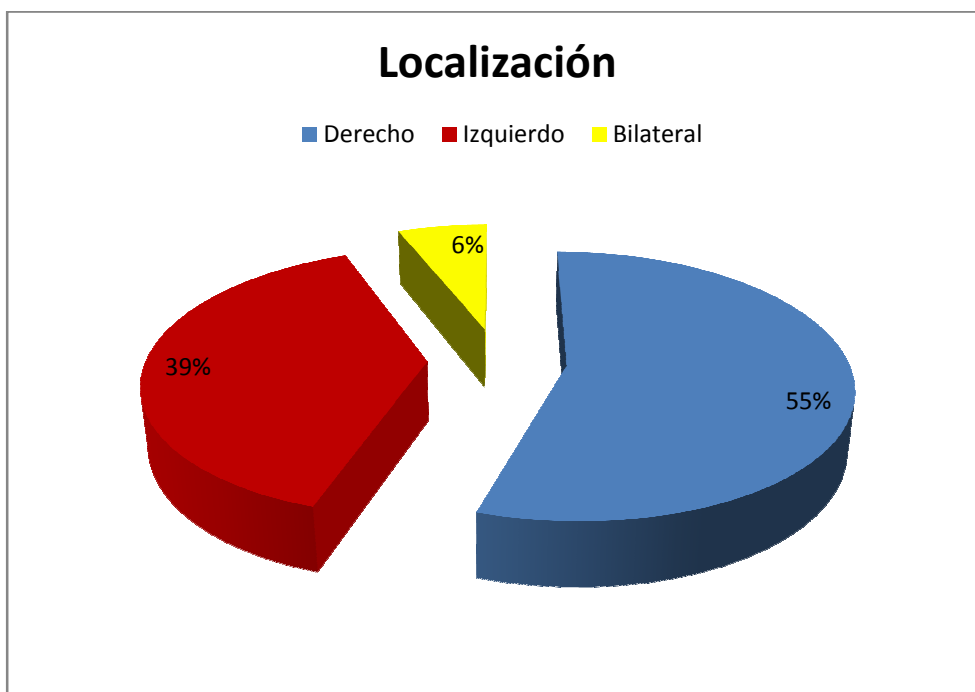
La evaluación de los resultados se realizo con la prueba exacta de Fisher, considerando significancia estadística un valor de  $P < 0.05$ . Se realizara análisis de la sobrevida global y de la sobrevida libre de enfermedad en el grupo de pacientes utilizando la curva de Kaplan-Mier.

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 82 pacientes, de los cuales 45 (54.9%) fueron del sexo femenino y 37 (45.1%) del sexo masculino, con una relación de 1.2:1, con una edad promedio al diagnóstico de 38.1 meses ( $\pm$  24.2) con una edad mínima de 8 meses y máxima de 13 años.

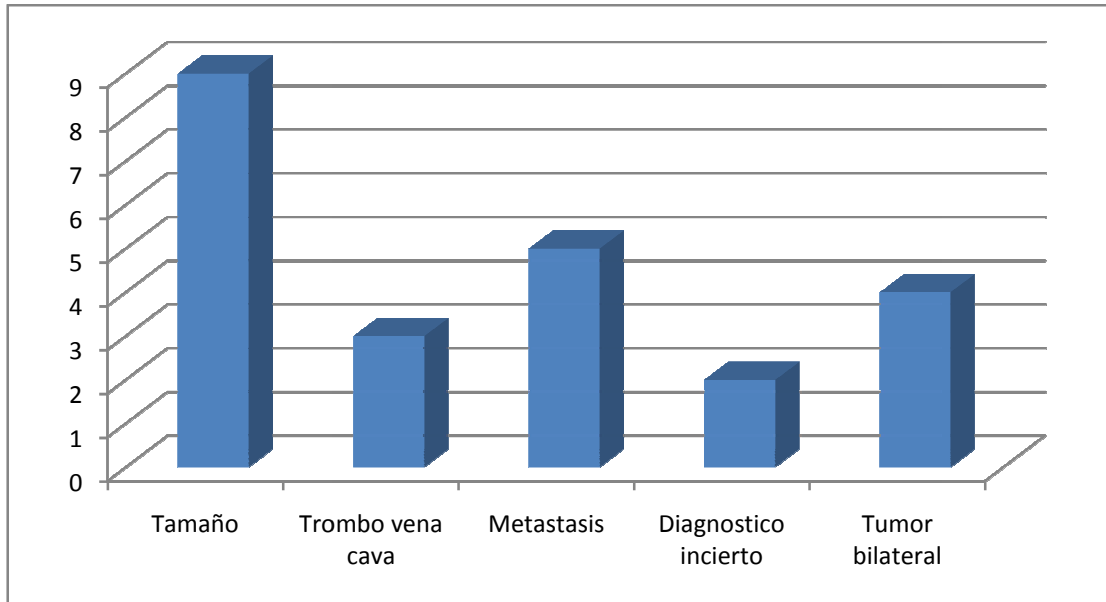
Se incluyeron tanto tumores unilaterales como bilaterales, presentándose con mayor frecuencia tumores del lado derecho en 45 casos (55%) y con menos frecuencia bilateral en un 6%. Grafico 1.

GRAFICO 1



Se realizó resección primaria en 59 casos (72%), en el resto se realizó biopsia preoperatoria, las causas se muestran en el gráfico 2.

GRAFICO 2. Motivo para realizar biopsia preoperatoria



El procedimiento para la obtención de las biopsias preoperatorias fue por dos métodos, abierto y biopsia por trucut, en la tabla 1 se presentan ambos.

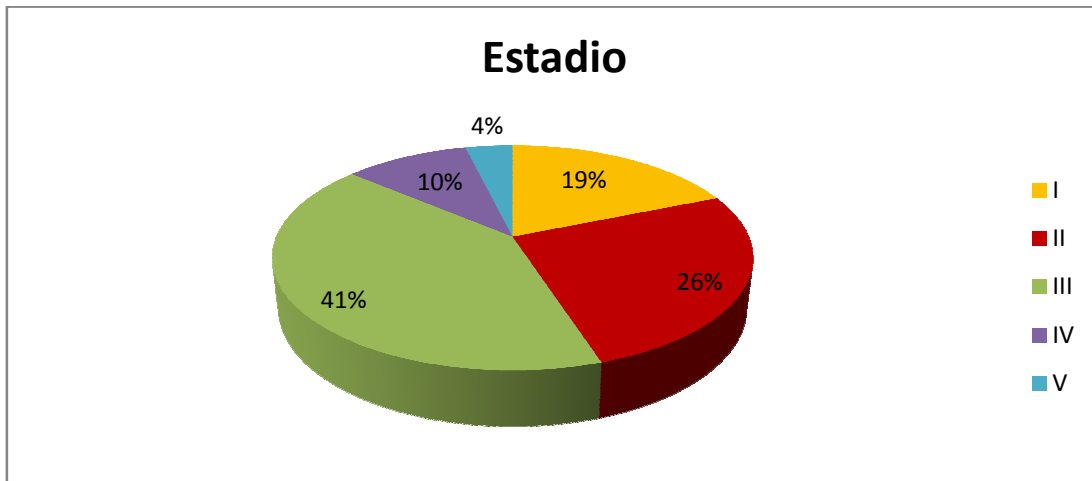
Tabla 1. Método de obtención de biopsia preoperatoria

Procedimiento	No casos	Porcentaje
<b>Trucut</b>	14	61%
<b>Abierta</b>	9	39%
<b>Total</b>	23	100%



Se encontraron con mayor frecuencia pacientes en estadio II y III, con 21 (26.2%) y 33 pacientes (41.2%) respectivamente. El porcentaje de pacientes con los otros estadios se presentan en la grafica 3.

Grafica 3. Estadio del tumor de Wilms



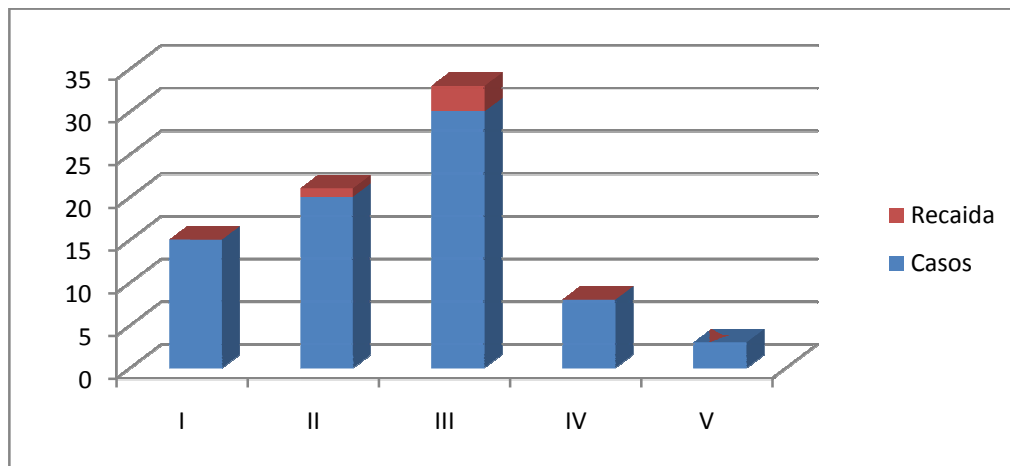
Se presento recaída de la enfermedad en 12 pacientes (14.6%) a diferentes sitios, tanto recaída local como metástasis pulmonares, hepáticas y a sistema nervioso central (SNC). En 4 pacientes se presento recaída a 2 sitios a la vez, en 1 se presento recaída local con metástasis hepáticas, en 2 pacientes metástasis pulmonares y hepáticas y en 1 paciente a sitio primario y SNC. Los porcentajes se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Incidencia de recaída por sitio.

Sitio	No casos	Porcentaje
Recaída local	4	25%
Metástasis pulmonares	6	37.5%
Metástasis hepáticas	4	25%
Metástasis SNC	2	12.5%

Los principales factores quirúrgicos que se analizaron en relación a la incidencia de recaída local fueron, el estadio del tumor presentándose mayor número de recaídas en pacientes con tumor de Wilms estadio III en 3 de 33 pacientes con un porcentaje de 9.1% dentro del estadio y un 75% de los casos en los que se presentó recaída y en el estadio II se presentó en 1 de 21 casos con un porcentaje de 4.8% dentro del estadio y 25% del total.

Grafica 4. Recaída local por estadio del tumor



De acuerdo a la histología, se reportó el componente trifásico en 41 casos (50%), seguido por el tumor con predominio blastematoso en 34 casos (41.5%), solamente se reportó histología desfavorable (anaplasia difusa) en 3 casos (3.7%) correspondiendo a los estadios II, III y IV un caso por estadio, sin embargo en ninguno de estos casos presentó recaída local, metástasis pulmonares, hepáticas ni a sistema nervioso central.

De los 34 casos con predominio blastematoso, esta se reportó como producto de una resección primaria en 25 casos (73.5%). De los 12 pacientes con recaída a diferentes sitios, 5 pacientes (41.7%) se presentaron en el grupo de histología con predominio blastematoso, uno de estos presentó recaída a dos sitios pulmón e hígado de forma simultánea, los sitios de recaída y la distribución de estos se muestra en la tabla 3. No se demostró significancia estadística con un valor de  $p = 0.647$ .

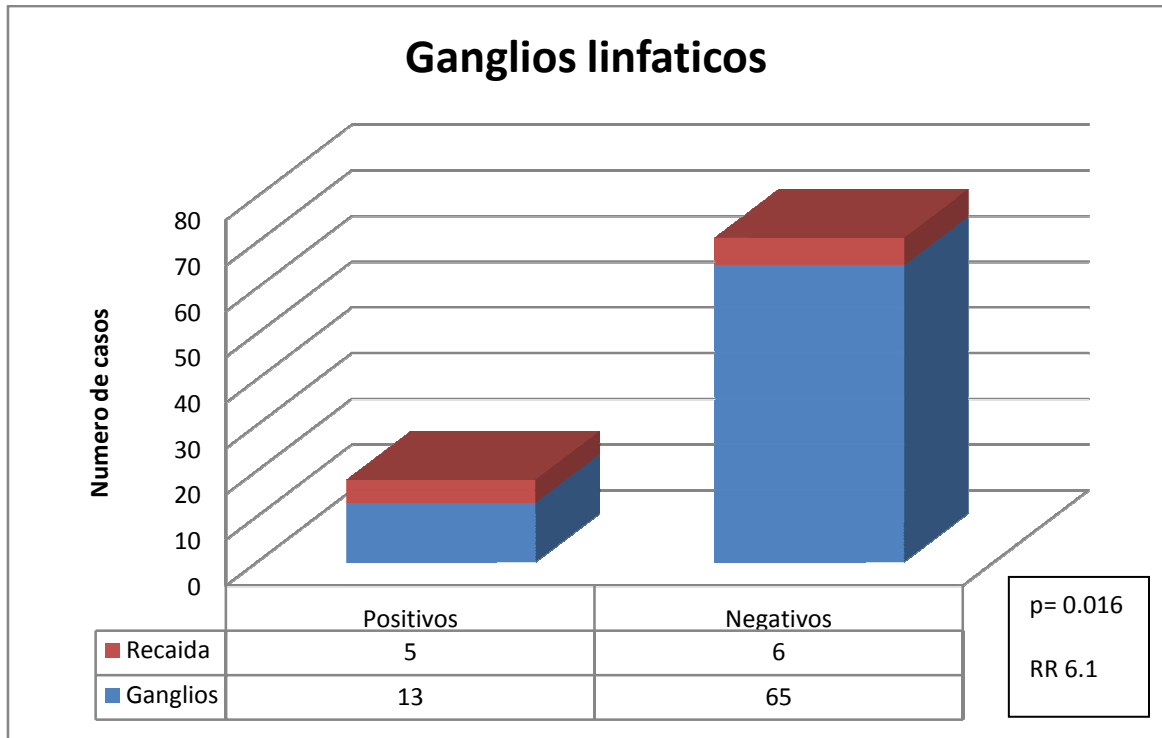
Tabla 3. Recaída en tumores con predominio de histología blastematosa

<b>Sitio</b>	<b>No casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Recaída local</b>	2	12.5%
<b>Metástasis pulmonares</b>	2	12.5%
<b>Metástasis hepáticas</b>	1	6.25%
<b>Metástasis a SNC</b>	1	6.25%

Otro de los factores analizados fue el límite quirúrgico, sin embargo en nuestra serie se presentaron 5 casos con límites positivos y en ninguno de estos se presentó recaída local, en 1 de estos casos se presentó recaída a dos sitios en forma simultánea, con metástasis hepáticas y pulmonares, representando el 25% de los casos que presentaron recaída a dos sitios en forma simultánea, con un valor de p no significativo.

Por otra parte no se realizó una adecuada estadificación en 2 casos (2.5%) por biopsia ganglionar inadecuada, en 1 de estos casos (50%) se presentó recaída local.

Se presentaron ganglios linfáticos positivos en 13 pacientes de los cuales 5 (38.5%) presentaron recaída a algún sitio, con un valor de p de 0.016, con riesgo relativo de 6.1 (IC 95% 1.5-24.8). Estos resultados se muestran en la grafica 5.



Se analizo la edad sin encontrar significancia estadística dividiéndolos en grupos mayores y menores de 5 años sin embargo dividiéndolos en grupos menores y mayores de 36 meses, encontramos que los pacientes mayores de 36 meses tienen un RR para recaída global de 3.9 (IC 95% 1-14.3), con un valor de p de 0.031 Tabla 4.

Tabla 4. Recaída relacionada con grupo etario

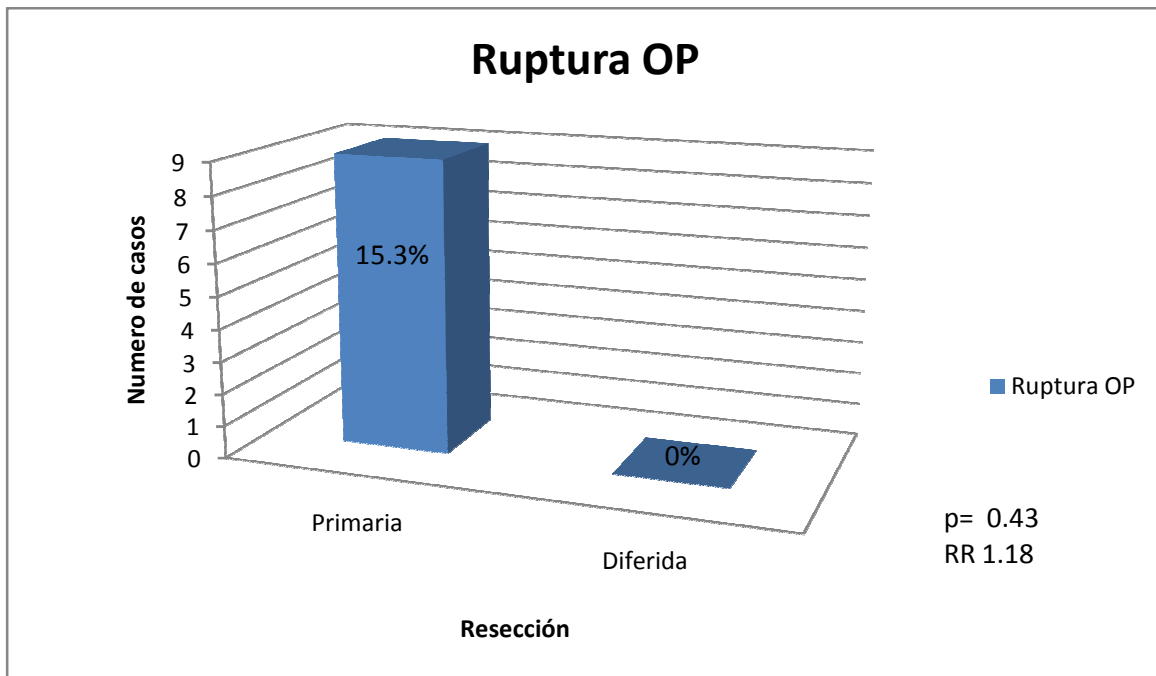
Edad (meses)	Sin recaída	Recaída	Total	<i>P</i>
<b>0-36</b>	45 (91.8%)	4 (8.2%)	49	0.031
<b>37+</b>	23 (74.2%)	8 (25.8)	31	

En todos los casos se realizo resección completa, sin necesidad de realizar sección tumoral para completar la resección.

Se presentaron 2 casos con invasión a órganos adyacentes, el primero a colon el cual no presento recaída de la enfermedad y el segundo con invasión a bazo y páncreas distal, con ganglios positivos y límites quirúrgicos positivos realizándose nefroureterectomía radical izquierda, esplenectomía y pancreatometomía distal, este paciente presento recaída a hígado y pulmón en diferentes tiempos, requiriendo realizar lobectomía hepática izquierda y lobectomía pulmonar inferior izquierda, cabe señalar que además esta paciente presento ruptura preoperatoria. Al momento de finalizar el estudio esta paciente se encuentra en vigilancia, libre de enfermedad por 56 meses. En estos casos la invasión a órganos adyacentes mostro un RR para metástasis pulmonares de 14.6, con un valor de p de 0.02 y para metástasis hepáticas un RR de 25 con un valor de p de 0.003.

Por otra parte se realizo el análisis de la ruptura transoperatoria y la contaminación local o difusa, para esto se analizo inicialmente la frecuencia de ruptura transoperatoria en los casos de resección primaria comparado con la resección diferida, encontrando un valor de p de 0.043. Los resultados se detallan en la grafica 6.

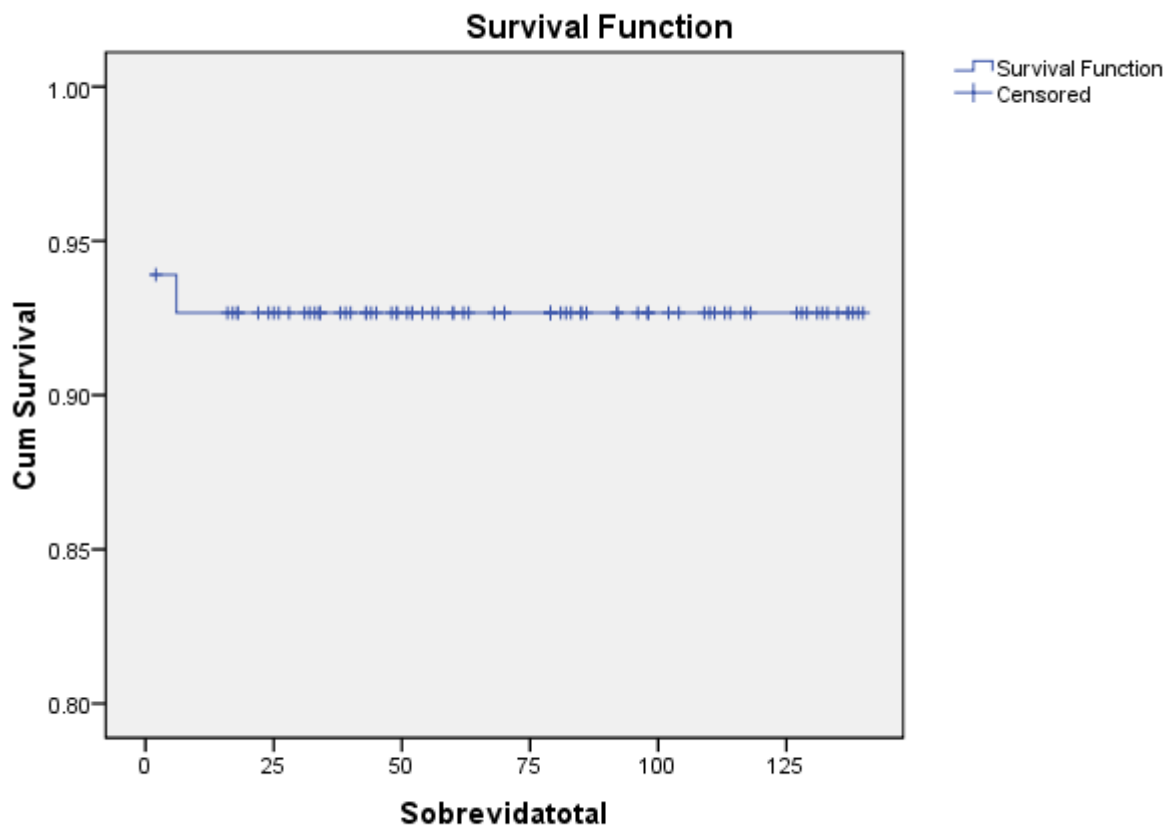
Grafica 6. Ruptura transoperatoria en resección primaria



De este grupo de pacientes que presentaron ruptura transoperatoria, la contaminación fue local en 8 casos (88.9%) y difusa en 1 paciente (11.1%), en ninguno de estos casos se presentó recaída local hasta el término de el presente estudio, con una media de seguimiento de 68.2 meses.

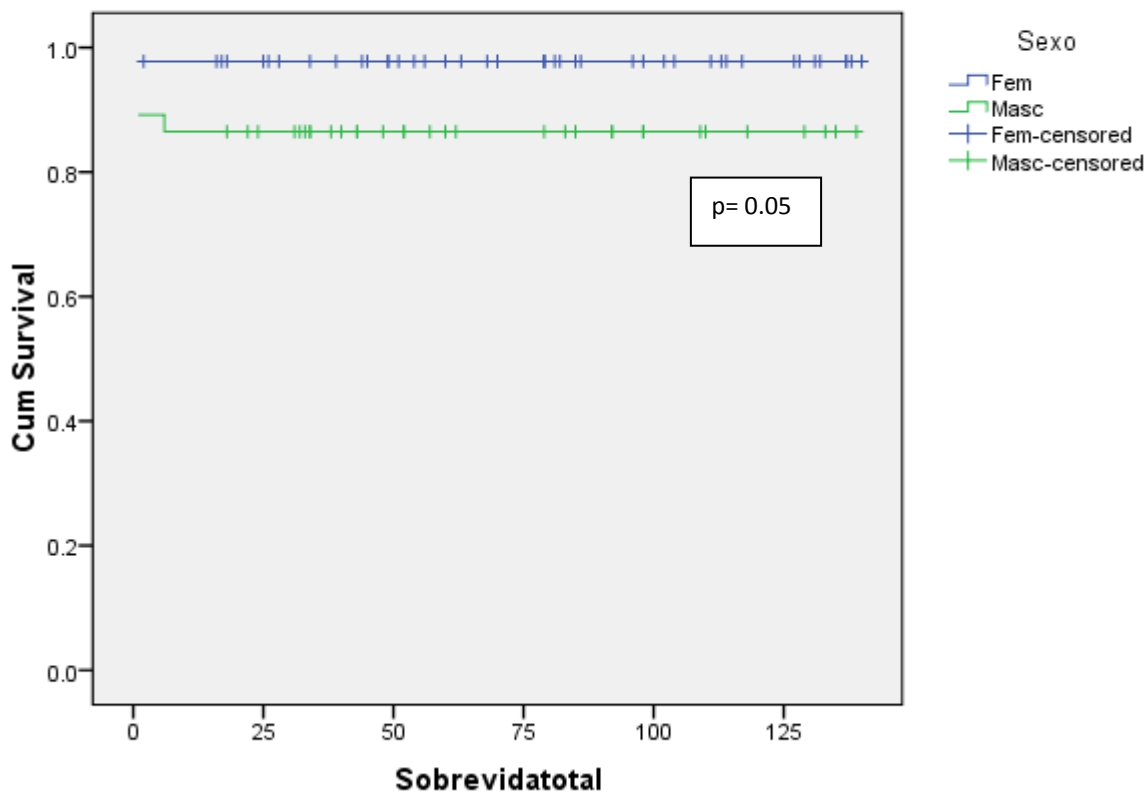
Se presentaron metástasis pulmonares en 6 pacientes, de los cuales 1 de 3 casos (33%) tuvo el antecedente de contaminación difusa y 5 de 77 casos (6.5%) no lo tuvieron, sin embargo no se reporto significancia estadística con un valor de p de 0.083, aunque se reporta un RR de 7.2 con un IC 95% de 0.5-93.3.

La sobrevida global fue de 93% a 5 meses y de 92% después de los 7 meses, con una media de seguimiento de 68.4 ( $\pm 41.6$ ) meses



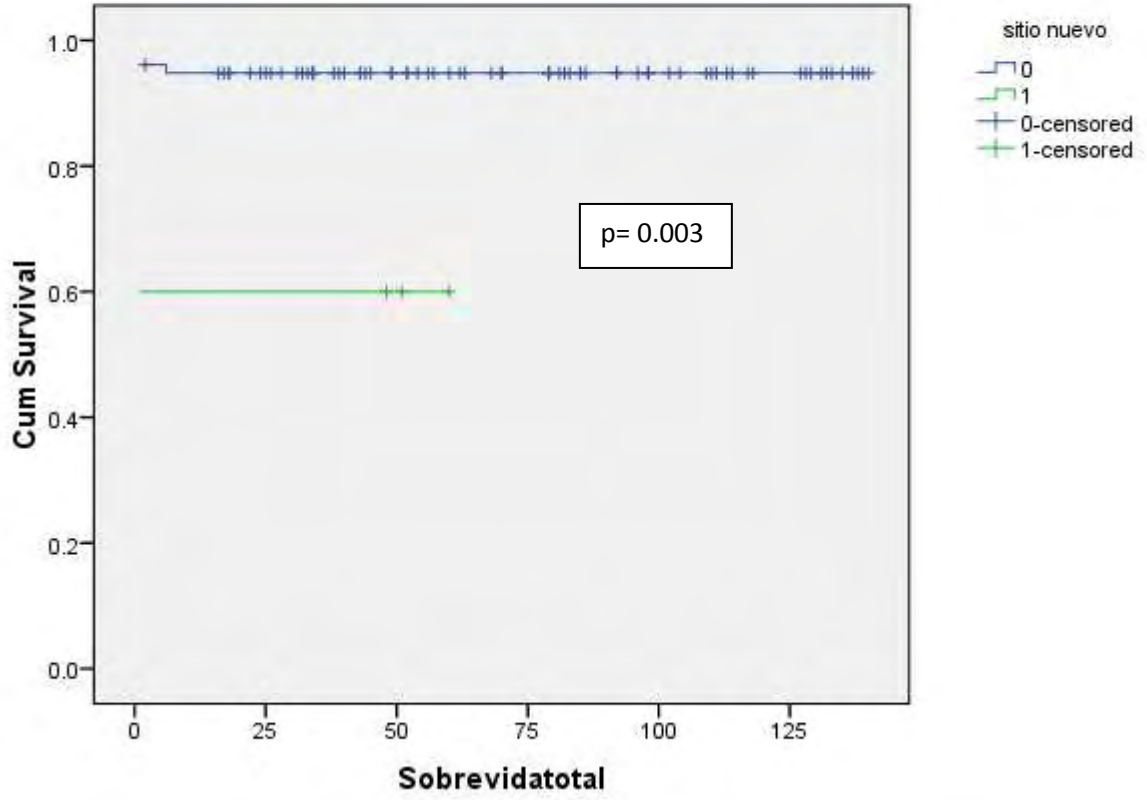
En el análisis univariado de la sobrevida de acuerdo al sexo se encontró que el sexo femenino tiene una sobrevida del 97% mayor a la encontrada en el sexo masculino que fue de 86%, con una p de 0.05.

## Survival Functions



En el análisis univariado de la sobrevida de acuerdo a la localización del tumor se obtiene que en casos de tumor bilateral, la sobrevida disminuye hasta el 60%, comparado con los casos de tumor unilateral donde se encontró una sobrevida del 94%, con un valor de p de 0.003. Aunque es importante hacer mención que en los casos de tumor bilateral, la mortalidad fue secundaria a complicaciones derivadas del deterioro general del paciente como causas infecciosas.

### Survival Functions





## I. DISCUSION

Uno de los mayores avances en el campo de la oncología pediátrica y la oncología quirúrgica pediátrica ha sido sin duda el incremento en la supervivencia global de los pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms. Esto en base a una adecuada estandarización en los protocolos de manejo.

Dentro de las características demográficas de los pacientes con tumor de Wilms en el Hospital Infantil de México, se encontró una incidencia de 8.2 casos por año, con una distribución entre los sexos de 1.2:1 para el sexo femenino, con una edad promedio de presentación de 38.1 meses ( $\pm 24.2$ ), similares a lo reportado en la literatura mundial, donde se reportan una edad media de presentación de 39-47 meses, siendo más frecuente en el sexo femenino con una relación de 1-1.4:1.

En la literatura se reporta una frecuencia mayor de tumores unilaterales, con una incidencia de tumores en estadio V que varía del 5-10% de acuerdo con las series, en nuestro estudio encontramos una incidencia del 6% para tumor bilateral. Se reporta de acuerdo al NWTSG mayor frecuencia del estadio III, encontrando en nuestra institución mismo resultado con un porcentaje del 41%. Al momento del diagnóstico reportamos un 10% de enfermedad metastásica, siendo más frecuente a pulmón.

En nuestra institución el abordaje diagnóstico y terapéutico es de acuerdo a los lineamientos del NWTSG, realizando resección primaria del tumor siempre y cuando no exista contraindicación para la misma. Se realizó resección primaria en un 72% de los casos el resto se maneja con quimioterapia neoadyuvante previa realización de biopsia.

La incidencia de recaída global fue de 14.6%, mientras que para recaída local es del 4.8%, comparado con el NWTSG donde se reportan tasas de recaída de hasta el 10.8%, no encontramos un factor que nos diera una significancia estadística para esta variable sin embargo pudiera estar asociada a una resección al 100% en todos los tumores aunado a un adecuado manejo postquirúrgico con quimioterapia y radioterapia.

En la literatura se reporta que la recaída local está fuertemente asociada con estadios avanzados de la enfermedad e histología desfavorable <sup>18</sup>, encontrando en nuestro análisis solamente la asociación de recaída con el estadio avanzado de la enfermedad no así para los pacientes con anaplasia difusa esto puede ser debido a que en nuestra población el número de pacientes con esta característica fue muy bajo.

Se reporta además que la presencia de límites quirúrgicos positivos es otro factor para recaída local sin embargo en nuestra serie no se demostró esta asociación. Sin embargo sí influyó para la presencia de metástasis sistémicas, incluso simultáneas.

Dentro de los factores que determinan el estadio III, encontramos que la positividad en los ganglios linfáticos (16%) fue un factor con significancia para la presentación de recaída, tanto local como sistémica, presentándose hasta en un 38.5%. Sin embargo se ha descrito que un factor importante para recaída es la subestadificación de los pacientes por falta de muestreo ganglionar con un RR de 2.6 (1.1-6), por lo cual analizamos la frecuencia de esta variable en nuestro estudio encontrando que solamente en el 2.5% de nuestra población no se realizó biopsia ganglionar con un RR de 6.1, ya que en 1 de estos pacientes se presentó recaída a dos sitios simultáneos.

En nuestro análisis se presentó una frecuencia de ruptura transoperatoria en pacientes con resección inicial del 15.3% y de 0% en resección diferida, comparado con un 25% y 8% respectivamente que se reporta en algunas series <sup>14</sup>, sin embargo, contrario a lo reportado por Shamberger <sup>18</sup>, en nuestra serie no se encontró recaída local en ninguno de los casos, esto puede ser debido a que la ruptura transoperatoria fue controlada, existiendo solo contaminación local en el 89% de los pacientes, con una estadificación adecuada así como un manejo coadyuvante completo con quimioterapia y radioterapia.

Otro de los factores que contribuye a la presencia de enfermedad sistémica es la contaminación difusa ya que en nuestro análisis se presentó con más frecuencia en los casos con metástasis pulmonares.

Se analizo el pronóstico de acuerdo con el grupo etario, se conoce que los pacientes menores de 5 años, tiene un mejor pronostico en cuanto a la sobrevida sin embargo en nuestro estudio al separa a los pacientes en estos grupos etarios, no se encontró significancia estadística.

La significancia se demostró únicamente cuando los grupos fueron separados en pacientes mayores y menores de 36 meses con un mejor pronóstico para estos últimos.

La sobrevida global fue de 93% a 10 años similar a lo reportado en la literatura mundial.

## CONCLUSIONES

De nuestro análisis podemos concluir lo siguiente:

1. Las características demográficas de nuestra población son similares a las del resto del mundo.
2. Dos factores quirúrgicos influyen en el pronóstico de los pacientes con tumor de Wilms, el primero la positividad de los ganglios linfáticos y por ende el estadio. Sin embargo este no es un factor directamente atribuible al cirujano.
3. El único factor atribuible al cirujano es la subestadificación de los pacientes por omisión de la biopsia ganglionar.
4. Aunque existe mayor incidencia de ruptura en resección inicial, esta no fue un factor para la presencia de recaída local, ni para el pronóstico.
5. De acuerdo con lo anterior seguimos recomendando la resección inicial.

## BIBLIOGRAFIA

1. James A O'Neill Jr, Jay L Grosfeld et al. Principles of Pediatric Surgery. Renal tumors. Second edition. 2003.
2. Ashcraft KW et al. Cirugía Pediátrica. Capítulo 64 Neoplasias renales, pp 905-921. 3era edición. 2002.
3. National Wilms Tumor Study-5. Therapeutical Trial And Biology Study. June 1995
4. Arnold C et al. Wilms Tumor: Overview. eMedicine. December 2006.
5. Juarez L, Epidemiología del tumor de Wilms en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2008.
6. Van Heyningen. Raised risk of Wilms tumor in patients with aniridia and submicroscopic *WT1* deletion. J Med Gen. 2007 Dec;44(12):787-90.
7. Reinhard H, Semler O. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms tumor. Klin Padiatr. 2004 May-Jun; 216(3): 132-40.
8. Debaker A, Lamote J, et al. In situ cooling of the kidney facilitates curative excision of tumors with preservation of renal function. J Pediatr Surg 30:1338-1340, 1995.
9. Ritchey ML, Green DM, et al. Accuracy of current imaging modalities in the diagnosis of synchronous bilateral Wilms tumor – a report from the NWTSG. Cancer 75:600-604, 1995.
10. Hortwitz JR, Ritchey ML, et al: Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral tumors-a report from the NWTSG. J Pediatr Surg 31:1020-2025, 1996.
11. Coopes MJ, et al: Bilateral Wilms tumor: Long-term survival and some epidemiologic features. J Clin Oncol 7:310-315, 1989
12. Green DM, Donckerwolcke R, Evans AE, D'Angio GJ. Late effects of treatment for Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.* Dec 1995;9(6):1317-27.
13. D'Angio GJ, Rosenberg H, Sharples K, et al. Position paper: imaging methods for primary renal tumors of childhood: costs versus benefits [published erratum appears in Med Pediatr Oncol 1993;21(9):695]. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(3):205-12.
14. Stehr M, Deilmann K, et al: Surgical complications in the treatment of the Wilms tumor. Eur J Pediatr Surg. 2005 Dec;15(6):414-9.
15. Zugor V, Krot D, et al: Risk factors for intra and postoperative complications in Wilms tumor surgery. Urologe A. 2007 Mar;46(3):274-7.

16. Hall G. Predictors of surgical outcome in Wilms tumor; a single-institution comparative experience. *J Pediatr Surg*. 2006 May;41(5):966-71
17. Shamberger RC, Katherine A: Surgery-Related Factors and Local Recurrence of Wilms Tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 229(2):292-297, 1999.
18. Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura L, Mejía-Domínguez A, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:57-66.