



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. ANTONIO FRAGA MOURET

TUMOR DE WILMS DEL ADULTO: CARACTERÍSTICAS
HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS, EXPERIENCIA DE DÍEZ AÑOS
EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL
SIGLO XXI DE ENERO DEL 2000 A DICIEMBRE DEL 2010

T E S I S
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA
P R E S E N T A :
DRA. ESTHER CALIOPE CARRERA MAYOR

TUTOR:
DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

COINVESTIGADOR:
DR. ANDRÉS MARTÍNEZ CORNELIO



MÉXICO, D.F.

AGOSTO 2011



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.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Autorizado

COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN EN SALUD 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGIA, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI, D.F. SUR

FECHA 28/06/2011

M.C. ALEJANDRA MANTILLA MORALES

P R E S E N T E

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

TUMOR DE WILMS DEL ADULTO: CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS, EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ENERO DEL 2000 A DICIEMBRE DEL 2010

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

Núm. de Registro
R-2011-3602-19

ATENTAMENTE


DR. PEDRO ESCUDERO DE LOS RÍOS

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud núm 3602

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

DR. GABRIEL GONZALEZ AVILA
Jefe de Educación e Investigación en Salud UMAE Hospital de Oncología
CMN siglo XXI

DR. GUILLERMO GOMEZ CAMPOS
Profesor titular de ANATOMIA PATOLOGICA
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CMN "LA RAZA"

DRA. ALEJANDRA MANTILLA MORALES
Médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica
Hospital de Oncología
CMN siglo XXI

DR. ANDRES MARTINEZ CORNELIO
Médico adscrito al servicio de Urología
Hospital de Oncología
CMN siglo XXI

DRA. ESTHER CALIOPE CARRERA MAYOR
Residente de Anatomía Patológica
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD DR. ANTONIO FRAGA MOURET
CMN "LA RAZA"

RESUMEN.

TITULO: TUMOR DE WILMS DEL ADULTO: CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS, EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ENERO DEL 2000 A DICIEMBRE DEL 2010.

OBJETIVOS: Establecer la frecuencia del tumor de Wilms en el hospital de oncología de centro médico nacional siglo XXI durante el periodo enero del 2000 a diciembre del 2010. Conocer las características histopatológicas y clínicas de los pacientes diagnosticados con tumor de Wilms del adulto en el hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS: El diseño del estudio es retrolectivo, transversal, descriptivo y observacional. Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes de 15 años de edad en adelante post-operados de nefrectomía del servicio de urología en el hospital de oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI, de enero del 2000 a diciembre del 2010, seleccionando solo a los pacientes con reporte histopatológico de tumor de Wilms del adulto. Recabando los siguientes datos: edad, sexo, riñón afectado, síntomas clínicos, etapificación clínica, tratamiento inicial, tratamiento adyuvante, etapificación por la NWTs, estadismo tumoral, sobrevida global, período libre de enfermedad y efectos secundarios del tratamiento adyuvante. Se realizó una revisión de laminillas de los casos diagnosticados como tumor de Wilms del adulto para buscar características de componentes histológicos del tumor de Wilms y anaplasia.

CONCLUSIÓN: De 790 pacientes operados de nefrectomía radical en el período comprendido de enero del año 2000 a Diciembre del 2010, se diagnosticaron 9

pacientes con Tumor de Wilms del Adulto que equivale al 1.13% de los tumores renales atendidos en el servicio de urología en el hospital de Oncología de CMN siglo XXI. De estos, 4 (44.5%) correspondieron a mujeres y 5 (55.5%) a hombres, la media de edad fue de 39.7 años, con un rango de edad de 25 a 78 años. La localización más frecuente fue el lado izquierdo en un total de 5 (55.5%) y los síntomas más frecuentes fueron dolor lumbar, presente en 7 (77.7%) pacientes, seguido por hematuria macroscópica en 3 (33.3%) pacientes.

En 8 pacientes se realizó la Nefrectomía Radical, 7 con sospecha clínica de tumor renal y un incidentaloma. Solo en un paciente el diagnóstico fue hecho por biopsia. Los pacientes fueron etapificados de acuerdo a la NWTSS (Sociedad Nacional del tumor Wilms según sus siglas en inglés) encontrando lo siguiente: dos pacientes en estadio clínico (EC) I, dos pacientes en EC II, dos pacientes EC III y tres pacientes en EC IV. El tratamiento posterior a la Nefrectomía radical fue establecido de acuerdo a los protocolos establecidos por la NWTSS en 8 pacientes, excepto en uno, que recibió tratamiento de acuerdo a la SIOP ya que el diagnóstico se hizo por biopsia renal y presentaba un estadio clínico muy avanzado. Los efectos adversos del tratamiento adyuvante, quimioterapia en específico, de nuestros pacientes fueron: toxicidad hematológica, toxicidad gastrointestinal, hepato-toxicidad y neurotoxicidad; un paciente no toleró la quimioterapia.

Para la revisión de laminillas excluimos tres casos. En los 6 casos revisados, un caso presentó los tres componentes (epitelial, blastemal y estromal), 3 casos con componente epitelial y blastemal, un caso con patrón blastemal y estromal y otro

caso con patrón epitelial y estromal. Solo en un caso observamos anaplasia, en un 70% del material revisado, que como indica la bibliografía revisada es un criterio histológico desfavorable para el pronóstico del paciente. En tres de los seis casos encontramos el fenómeno de “unrest” o indeterminado para atipia, esto se refiere a la atipia nuclear en cualquier componente del tumor de Wilms pero sin presentar mitosis atípicas que esta última es una condición para determinar anaplasia. En uno de los casos encontramos diez mitosis por campo, pero todas estas típicas. Lo que más nos llamo la atención en la revisión de las laminillas fue identificar componentes de rhabdomyosarcoma en uno de los casos, lo cual es una presentación inusual en los tumores de Wilms y sobre esta asociación la literatura es limitada. No pudimos valorar los límites quirúrgicos ya que en muchos casos no encontramos el material completo. En nuestro estudio no requerimos inmunohistoquímica debido a que con las laminillas teñidas con H&E recabadas fueron suficientes para diagnóstico.

PALABRAS CLAVE: Tumor de Wilms del adulto, frecuencia, características histopatológicas y clínicas, anaplasia.

SUMMARY

TITLE: ADULT WILMS TUMOR: Histopathological and clinical characteristics: TEN YEARS EXPERIENCE IN HOSPITAL ONCOLOGY OF NATIONAL MEDICAL CENTER XXI CENTURY, MEXICO CITY, AT JANUARY 2000 TO DECEMBER 2010.

OBJECTIVES: To establish the frequency of Wilms tumor at hospital oncology XXI Century National Medical Center during the period January 2000 to December 2010. Understand the clinical and histopathological features of patients diagnosed with Wilms tumor in adults

MATERIAL AND METHODS: The study design was retrospective, transversal, descriptive and observational. We reviewed the medical records of all patients 15 years and older post-surgical nephrectomy in the urology department at the hospital oncology XXI Century National Medical Center from January 2000 to December 2010, selecting only the histopathology of patients with Wilms tumor in adults. We collect the following data: age, sex, affected kidney, clinical symptoms, clinical staging, initial treatment, adjuvant treatment, staging by the NWTS, status tumor, overall survival, disease-free and side effects of adjuvant therapy. A review of slides of the cases diagnosed as Wilms' tumor in adults to find characteristics of histological components of Wilms tumor and anaplasia.

CONCLUSION: Of 790 patients undergoing radical nephrectomy during the period January 2000 to December 2010, 9 patients diagnosed with Adult Wilms tumor equivalent to 1.13% of renal tumors treated in the urology department at the hospital CMN Oncology century. Of these, four (44.5%) were women and 5

(55.5%) men, mean age was 39.7 years with an age range of 25 to 78 years. The most frequent was left in a total of five (55.5%) and most frequent symptoms were back pain, present in 7 (77.7%) patients, followed by gross hematuria in 3 (33.3%) patients.

In 8 patients underwent radical nephrectomy, 7 with clinical suspicion of renal tumor and incidentaloma. Only one patient the diagnosis was made by biopsy. Patients were etapificados according to the NWTS (National Society of Wilms tumor according to its acronym in English) by finding the following: two patients in clinical stage (EC) I, two patients in EC II, EC III two patients and three patients in EC IV. Further treatment to radical nephrectomy was established according to protocols established by the NWTS in 8 patients, except one, who received treatment according to SIOP and the diagnosis was made by renal biopsy and clinical stage had a very advanced. Side effects of adjuvant therapy, chemotherapy, specifically, our patients were hematologic toxicity, gastrointestinal toxicity, hepatotoxicity and neurotoxicity, and one patient did not tolerate chemotherapy.

For the review of slides exclude three cases. In the 6 cases studied, one case had three components (epithelial, blastemal and stromal), 3 cases with epithelial and blastemal component, a case with blastemal and stromal pattern and another case with epithelial and stromal pattern. Only in one case we observed anaplasia in 70% of the revised material, which as indicated by the literature review is unfavorable histologic criteria for the prognosis of the patient. In three of the six cases we find the phenomenon of "unrest" or indeterminate for atypia, this refers to the nuclear atypia in any component of Wilms' tumor but without presenting atypical mitosis

latter is a condition to determine anaplasia. In one case we find ten mitoses per field, but all these deviations. What we call your attention in reviewing the slides was to identify components of rhabdomyosarcoma in one case, which is an unusual presentation in Wilms tumors and the literature on this association is limited. We could not assess the surgical limits as in many cases we find the complete material. Our study did not require immunohistochemistry because the slides stained with H & E collected were sufficient for diagnosis.

KEYWORDS: Wilms tumor in adults, frequency, characteristics and clinical histopathological , anaplasia.

INDICE

1. Introducción	11
2. Planteamiento del problema	28
3. Justificación	29
4. Objetivos del trabajo	30
5. Material y métodos	31
6. Resultados	32
7. Discusión	36
8. Conclusión	40
9. Anexos	42
10. Bibliografía	45

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

En 1793 Hunter reseña la primera disección y conservación de un tumor renal bilateral infantil, para 1872 Eberth describe por primera vez al tumor otorgándole características especiales y en 1899 Max Wilms, cirujano de Leipzig, unifica criterios histopatológicos y agrupa denominaciones dadas a este tumor, describiendo la entidad y publicando 7 casos. ¹

El nefroblastoma o tumor de Wilms es el tumor sólido abdominal más común en la infancia y el quinto en incidencia de todos los tumores, sin embargo en el adulto es extremadamente raro y representa menos del 0.5% de todas las neoplasias renales de adultos, con una incidencia de 0.2 por millón de habitantes por año. El 15% de estos tumores se asocia a otras malformaciones congénitas como: aniridia, hemihipertrofia, hipospadias, criptorquidia, síndrome de WAGR, síndrome de Denys Drash, síndrome de Beckwith-Wiedemann. ²⁻⁷

Se ha descrito un origen embrionario para el tumor de Wilms, desarrollándose a partir del blastema metanéfrico primitivo con alteración genética enmarcada por la pérdida del material cromosómico en el brazo corto del cromosoma 11. ⁸

El comportamiento clínico es prácticamente indistinguible del resto de tumores renales en el adulto y como sucede con otras neoplasias raras renales no hay un patrón característico radiológico que permita distinguirlos por tal motivo el procedimiento quirúrgico suele ser la primera opción de tratamiento. ^{5,9}

Hasta el 2007 se habían publicado en la literatura inglesa aproximadamente 300 casos en adultos. Esta entidad tiene una incidencia menor al 1% de todos los tumores renales en adultos.⁵⁻⁷

Clínicamente el tumor de Wilms se presenta por igual en hombres y mujeres, con preferencia en la tercera década de la vida, los rangos de edad publicados en la literatura son 16 a 80 años, sin predilección por zona renal ni por lado afectado. Pueden ser unifocales o multifocales. El síntoma principal es el dolor lumbar y puede estar asociado a hematuria e hipertensión, en el 50% de los casos es palpable a la exploración. En el 7% de los casos son bilaterales.^{10,11} De inicio hasta el 25% de los casos presenta metástasis con más frecuencia a pulmón y en el 30% de los casos hay diseminación ganglionar locorregional.¹⁰

Como en el resto de los tumores renales los estudios de radio-diagnóstico como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son fundamentales, sin embargo las características imagenológicas de presentación tan heterogéneas como patrones solidos, quísticos, con zonas hemorrágicas, necrosis o calcificaciones no permiten hacer la diferencia con otras neoplasias.²

El Tumor de Wilms es un tumor embrionario maligno del riñón que resulta de la proliferación anormal del blastema metanéfrico sin diferenciación hacia túbulos ni glomérulos.¹³ Se reconocen tres patrones histológicos: **blastemal**, **epitelial** y **estromal**, dependiendo de su presencia en el tumor el componente puede ser trifásico, bifásico o monofásico.¹¹⁻¹⁶

El componente **blastemal** recuerda al mesénquima que da origen al riñón, se compone de células pequeñas, redondas y agrupadas con escaso citoplasma y poca diferenciación, presentan núcleo redondo y poligonal de tamaño uniforme, con cromatina dispersa y nucléolo pequeño, puede coexistir abundante necrosis. Los patrones de crecimiento histopatológico pueden ser difuso, nodular, serpentiforme y basaloide. El componente **epitelial** se caracteriza por estructuras tubulares y ocasionalmente glomeruloides. Los túbulos provienen de estructuras primitivas similares a rosetas indistinguibles de estructuras similares vistas en neuroblastomas y fácilmente reconocibles por su luz pequeña. Las estructuras glomerulares recuerdan aquellas vistas en riñones normales pero con ausencia de capilares. Este componente es menos agresivo pero más quimiorresistente. El componente **estromal**, presenta considerable diversidad y abundantes patrones de diferenciación. La mayoría comprende células fusiformes en un fondo mixoide, recordando mesénquima embrionario. Pueden observarse otros componentes heterólogos como cartílago, músculo liso y músculo estriado, siendo este último el más frecuentemente observado. ¹¹⁻¹⁶

El único criterio histológico desfavorable es la **anaplasia**, su característica principal es la presencia de un núcleo con diámetro tres veces mayor de lo normal, incremento en el contenido de cromatina nuclear y mitosis polipoides. Hasta un 5% de los tumores de Wilms presentan anaplasia y su presencia se ha asociado a la quimiorresistencia y mayor probabilidad de recaída. Otros patrones histológicos como el patrón sarcomatoide, rabdoide o de células claras pueden también ensombrecer el pronóstico. ^{9, 16}

La alteración genética del nefroblastoma se debe a la pérdida del material cromosómico en el brazo corto del cromosoma 11. Otras anomalías genéticas observadas incluyen la mutación del gen B-catenina (CTNNB1) en el cromosoma 3p22 y desregulación epigenética de IGF2 y H19 en el cromosoma 11p15. En niños se han estudiado dos genes supresores: El WT1 localizado en el cromosoma 11p13 y el WT2 localizado en el cromosoma 11p15 mismos que han sido estudiados como marcadores de inmunohistoquímica en el tejido tumoral.¹⁰ Uno de los factores pronósticos biológicos es el de Pérdida de la Heterocigosidad (PH) en los cromosomas 1p y 16q que a principios de 1990 fueron estudiados y referidos como factores de riesgo para recaída y mortalidad. Años más tarde la **NWTS** (Estudio Nacional del Tumor de Wilms, por sus siglas en inglés) en uno de sus estudios prospectivos publicó que la PH se puede encontrar hasta en el 5% de los pacientes con tumor de Wilms con histología favorable y se relaciona directamente con riesgo elevado de recaída y muerte.¹⁷

El papel de la inmunohistoquímica es limitado en la evaluación histopatológica del tumor de Wilms, la expresión de los marcadores tumorales varía dependiendo del tejido que constituye al tumor. La vimentina y desmina se expresan en el componente blastemal. El WT-1 tiene muy baja expresión en el área estromal, difusa expresión en el área blastemal y variable expresión en el área epitelial, en general se considera que el WT-1 se expresa en el 50% de los tumores de Wilms y también puede expresarse en otros tumores renales por lo que su sensibilidad es intermedia y no puede reconocerse como un marcador confiable. Otros marcadores como el CD44 se sobre-expresa en el componente blastemal y se

tiene correlación con el estadio del tumor y la progresión clínica.^{18,19} Como ha sucedido con otras neoplasias la combinación o panel de marcadores tumorales ha aumentado la sensibilidad y en el tumor de Wilms la sobre-expresión del CD56, CD57, CK22, CK18, Ck8, EMA y actina del músculo liso permite realizar un diagnóstico más confiable.²⁰

En 1980 Kilton y colaboradores, describen los primeros criterios diagnósticos para el tumor de Wilms del adulto: 1) Pacientes mayores de 15 años; 2) Neoplasia renal primaria; 3) Ausencia de elementos glandulares maduros de carcinoma de células renales; 4) Confirmación histológica de componente celular primitivo (blastemal, epitelial y estromal); 5) Formación de túbulos embrionarios o estructuras glomerulares.²¹

El estadiaje del tumor de Wilms está exclusivamente basado en la extensión anatómica del tumor. El primer sistema de estatificación fue propuesto por la NWTS y es utilizado actualmente tanto en forma prequirúrgica como postquirúrgica: **Estadio I** tumor limitado al riñón y completamente extirpado, criterios específicos: cápsula renal no penetrada por el tumor, extensión dentro del seno renal que no va más allá del hilio, sin diseminación linfática ni hematógena. **Estadio II** tumor que se extiende localmente fuera del riñón, pero es completamente extirpado. Los criterios específicos son cápsula renal penetrada por el tumor, extensión dentro del seno renal y más allá del hilio, vena renal con tumor y márgenes libres de tumor, diseminación local y márgenes del espécimen libres de tumor y sin remanentes de tumor después de la cirugía. **Estadio III**, tumor residual confinado al abdomen sin diseminación hematógena con criterios

específicos de: peritoneo difusamente contaminado, implantes de tumor en la superficie del peritoneo, márgenes del espécimen con tumor y ganglios linfáticos abdominales con tumor. **Estadio IV**, metástasis hematógenas y linfáticos a distancia. **Estadio V** tumor en ambos riñones.⁷ La **SIOP** también ha propuesto un sistema de estadiaje utilizado principalmente después de la quimioterapia (QT) preoperatoria: **Estadio I** tumor limitado al riñón sin diseminación linfática pero probable invasión a vasos intrarrenales. **Estadio II** espécimen completamente resecado con invasión a cápsula o grasa e invasión a linfáticos y vasos sanguíneos. **Estadio III** tumor confinado al abdomen con márgenes residuales positivos o con compromiso de ganglios linfáticos. El **Estadio IV** y **V** son iguales a los descritos por la NWTS.¹⁰

Los diversos tratamientos a través del tiempo han originado que la supervivencia aumente. En 1930 se estimaba una sobrevida del 30%, basada únicamente en el tratamiento quirúrgico. La evidencia en relación a la supervivencia ha evolucionado a través del tiempo con los diversos tratamientos. En 1950 Friedlander introduce la Radioterapia (RT), para 1954 se comienza a emplear Actinomicina D y en 1963 la Vincristina. En los inicios de 1970 la NWTS y la **SIOP** (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica, por sus siglas en inglés) inician diversos protocolos de estudio que han contribuido con la mejoría de la Sobrevida Global (SG) en este grupo de pacientes, Farber y Cols. Actualmente reportan una SG del 83% con manejo multidisciplinario.⁹⁻¹¹

Por más de 30 años la SIOP y la NWTS y más actualmente en conjunto con el Grupo Oncológico de Niños (**COG** según siglas en inglés) han realizado

protocolos de estudio con el fin de establecer parámetros terapéuticos y pronósticos.

La NWTS recomienda un tratamiento quirúrgico de primera intención seguido de quimioterapia (QT) o radioterapia (RT) adyuvante, utilizando quimioterapia preoperatoria solo en casos especiales como tumores bilaterales, tumores en riñones en herradura, tumores en riñones solitarios, tumores con trombo en cava retrohepática o pacientes con insuficiencia respiratoria y presencia de metástasis a distancia. Para su tratamiento los ha dividido en pacientes con **pronóstico favorable** y **pronóstico desfavorable** de acuerdo a criterios histológicos.²²

La SIOP a su vez propone como tratamiento inicial la quimioterapia (QT) o tratamiento preoperatorio para el tumor de Wilms, produciendo una dramática reducción del tamaño del tumor primario, facilitando la excisión quirúrgica. Sin embargo la información obtenida después de la QT pre-nefrectomía no refleja la etapa del tumor original. Para el tratamiento de esta neoplasia se han establecido de acuerdo a criterios histológicos tres grupos de riesgo: **Riesgo bajo**, nefroblastoma completamente necrótico o nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado. **Riesgo intermedio**, regresivo, epitelial, estromal, mixto o nefroblastoma focal anaplásico. **Riesgo alto**, blastemal o nefroblastoma anaplásico difuso.²³

A continuación presentamos las conclusiones obtenidas de los protocolos de la NWTS y la SIOP para pacientes con tumor de Wilms **con histología favorable**. **NWTS 1 (1969-1973)**, en el Estadio I el tratamiento es quirúrgico sin tratamiento

adyuvante. En el Estadio II y III, la combinación de Vincristina (VCR) y Dactinomicina (AMD) demostró ser mejor que la aplicación de monoterapia. **NWTS 2 (1974-1978)**, en el Estadio I proponía seis meses de Vincristina y Dactinomicina, la radioterapia fue innecesaria. Para los estadios II, III y IV, el tratamiento adyuvante fue la quimioterapia, tratados con Vincristina (VCR), Dactinomicina (AMD) y Doxorrubicina (DOX). La adición de Doxorrubicina incrementó el Periodo Libre de Enfermedad (PLE). En este protocolo los pacientes fueron manejados con dos esquemas diferentes: el primero consistía en Dactinomicina (AMD) y vincristina (VCR); el segundo consistía en Dactinomicina, Vincristina y Doxorrubicina (DOX) siendo este último superior al doble esquema. Los efectos adversos se vieron reflejados en la disminución del conteo de leucocitos y plaquetas en sangre total, falleciendo 10 pacientes (2%) de 513 niños tratados debido a hematotoxicidad o infección²⁴. **NWTS 3 (1979-1986)**, para el Estadio I, recomendaban 11 semanas de Vincristina y Dactinomicina eran suficientes. En el Estadio II la Doxorrubicina y la radioterapia son innecesarios, solo se aplica VCR y AMD. En el Estadio III, la Doxorrubicina y la radioterapia abdominal de 1,000cGy fueron necesarios. Otro esquema que se utilizó fue de quimioterapia + radioterapia abdominal de 2,000 cGy sin necesidad de Doxorrubicina. En el Estadio IV se manejaron dos esquemas, uno consistía en la aplicación de VCR+ AMD + DOX y el otro en VCR+ AMD + DOX y Ciclofosfamida. El hecho de agregar ciclofosfamida no mejoró el pronóstico de los pacientes. **NWTS 4 (1986-1994)**, en los Estadios I a IV, los pulsos intensos o de una sola dosis de quimioterapia dan como resultado el mismo tiempo de supervivencia que los protocolos anteriores, son igual de efectivos, menos tóxicos y menos caros.

Para el Estadio I –II y I anaplásico se aplicó Dactinomicina. Estadios III y IV se administró Doxorrubicina. **NWTS 5 (1995-2001)**, en el Estadio I sólo la cirugía es el tratamiento adecuado, con tasa de supervivencia global (SG) de 100% pero el período libre de enfermedad (PLE) fue de 86%. Otro esquema para este Estadio I es la cirugía + quimioterapia (Vincristina y Dactinomicina por 18 semanas). En el estadio II se utiliza el mismo esquema de cirugía + quimioterapia (VCR y AMD por 18 semanas). Para el Estadio III se maneja con cirugía + quimioterapia (Vincristina, Doxorrubicina y Dactinomicina) por 24 semanas + radioterapia de 10.8 Gy. Estadio IV, cirugía + quimioterapia (Vincristina, Doxorrubicina y Dactinomicina) por 24 semanas + radioterapia de 12 Gy en pulmón si hay metástasis a pulmón o 10.8 Gy en flanco si hay afección local. Todos los Estadios con pérdida de Heterocigosidad (PH) en el cromosoma 1p y 16q es indicador de pronóstico adverso.^{9,23,24}

El período libre de enfermedad y supervivencia global a 16 años en el **NWTS-3** fue de 92.5 y 97.6% respectivamente en el estadio I, 89.6 y 92.9% en el estadio II, 80.4 y 86.2% en el estadio III y en el estadio IV de 76.5 y 79.5 %. El **NWTS-4** reporta estos dos parámetros a dos años de la siguiente manera: estadio I 94.9 y 98.7% de PLE y SG, estadio II a 8 años 83.6 y 93.8% respectivamente, estadio III a 8 años de 88.9% y 93.0%, estadio IV a 2 años de 80.6 y 89.5%. **El NWTS-5** a 2 años hace mención nada más del Estadio I, con una SG de 100%.^{9,23}

Para los pacientes con tumor de Wilms con histología desfavorable o anaplásico los primeros intentos se realizaron en el **NWTS 3** y junto con el **NWTS 4** los pacientes recibieron Vincristina, Dactinomicina y Doxorrubicina por 15 meses y al

azar recibieron ciclofosfamida. Los pacientes con Estadio II – IV, tuvieron un PLE del 27% sin ciclofosfamida y los que la recibieron tuvieron un PLE del 55%. El **NWTS 5** incorporo ciclofosfamida al tratamiento para pacientes con estadios II, III y IV con anaplasia difusa, tales pacientes recibieron RT (Radioterapia) abdominal y QT (Quimioterapia) consistente en Vincristina, doxorubicina y ciclofosfamida alternando con ciclofosfamida y Etoposido. Los pacientes con Estadios II – IV con anaplasia focal fueron tratados con RT abdominal y QT (Vincristina, Doxorubicina y Dactinomicina). Las recomendaciones actuales de la NWTS son proporcionar terapia preoperatoria a los siguientes grupos: niños con enfermedad bilateral, niños con enfermedad inoperable a la presentación y niños con extensión intravascular por encima de las venas hepáticas. Primero se recomienda una biopsia inicial, seguido de quimioterapia de acuerdo al estadio clínico y características histológicas y cirugía a la quinta semana. En caso de ser necesarias la quimioterapia o radioterapia esta se debe de efectuar dentro de doce semanas al momento del diagnóstico ya que puede existir riesgo de quimioresistencia.²⁴

El PLE a 4 años para pacientes con anaplasia difusa y focal fue de 55.1% y 74.9% respectivamente. En el estadio I con anaplasia difusa o focal fueron tratados con Vincristina y Dactinomicina basados en estudios previos, obteniéndose buenos resultados.²⁴

SIOP–1 (1971-1974). Estadios I, II o III, no hubo diferencias en la tasa de supervivencia entre radiación preoperatoria y cirugía inmediata. Se documentó menor ruptura tumoral significativa en el grupo pre-tratado y el PLE fue menor en

pacientes que presentaron ruptura intraoperatoria. **SIOP-2 (1974-1976)**. Estadios I, II o III, este estudio confirma que los pacientes que recibieron radiación preoperatoria y actinomicina fueron menos propensos a una ruptura tumoral que aquellos que se someten a una cirugía inmediata. Seis meses de tratamiento postoperatorio fue igual de efectivo que 15 meses en relación a la sobrevida global (SG) y el periodo libre de enfermedad (PLE). **SIOP-5 (1977-1979)**. Estadios I, II o III, la QT preoperatoria con Vincristina y Dactinomicina fue tan efectiva como la Radioterapia con Actinomicina-D para prevenir la ruptura tumoral. **SIOP-6 (1980-1986)**. Estadio I, el tratamiento con Vincristina y Dactinomicina fue tan efectivo por 17 semanas así como por 38 semanas en términos de PLE y SG. Estadio II, pacientes con ganglios negativos a los que se les indicó radiación tuvieron una tasa mayor de recaída. **SIOP-9 (1987-1993)**, Estadio I, II o III: Vincristina y Dactinomicina preoperatoria fue igual de efectiva por 17 semanas como por 38 semanas en términos de distribución y reducción del tumor. Estadio II: pacientes con nódulos linfáticos negativos, la tasa de recaída fue reducida por la administración de Epirrubicina sin radioterapia. **SIOP 93-01 (1993-2000)**. Estudios previos hechos por esta sociedad confirmaron la eficacia de la quimioterapia preoperatoria y la necesidad de adaptar el tratamiento postoperatorio. Los resultados de la SIOP 9 mostraron que no existía ninguna ventaja en la quimioterapia preoperatoria de 8 semanas, por lo tanto se mantuvo el programa de 4 semanas como estándar de oro, que a continuación describimos por estadio. Tumor de Wilms con características histológicas favorables: Estadio I, QT preoperatoria con Vincristina y Dactinomicina por 4 semanas + cirugía + QT de 4 semanas con Vincristina y Dactinomicina. Estadio II, QT preoperatoria por 4

semanas con VCR y AMD + cirugía + QT postoperatoria por 27 semanas con VCR, AMD y DOX (Doxorrubicina), si existe ganglio linfático positivo se aplica RT postoperatoria de 15 Gy. Estadio III QT preoperatoria por 4 semanas con VCR y AMD + cirugía + QT postoperatoria con VCR, AMD y DOX por 27 semanas + RT de 15 Gy. Para el estadio IV se aplica QT preoperatoria de VCR, AMD y DOX por 6 semanas + Cirugía + QT postoperatoria, con remisión completa después de 9 semanas se administra VCR, AMD y DOX por 27 semanas; sin remisión completa después de 9 semanas se utiliza Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido y Doxorrubicina por 34 semanas. La radioterapia no se aplica si las lesiones en pulmón desaparecen a la novena semana, si estas persisten se aplica 12 Gy de RT.^{23,24}

La SIOP 93-01 para los tumores de riesgo intermedio y alto sugiere lo siguiente: Estadio I, la reducción de quimioterapia pos-operatoria de 4 dosis de Vincristina y una dosis de Dactinomicina no fueron menos efectivas que la QT pos-operatoria estándar.¹⁰

El período libre de enfermedad (PLE) y sobrevida global (SG) para el **SIOP-9** a 2 años fue de: estadio I 88 y 93%, estadio IIN0 85 y 88%, estadio IINI y III 71 y 85% respectivamente. El **SIOP- 93-01** solo menciona el estadio I a 5 años de PLE y SG que fue de 88.3 y 97.0%.²⁴

Tomando en cuenta estos protocolos establecidos para el tratamiento del tumor de Wilms en niños se han hecho varios estudios en adultos para comparar resultados. A continuación comentaremos los más sobresalientes.

Kalapurakal y colaboradores en el 2004 describen los resultados del tratamiento de la NWTS-4 y 5 aplicado a 23 pacientes adultos mayores de 16 años de edad, con un rango de 16.3 a 51.3 años, en el Hospital Memorial de Chicago. Los pacientes en Estadio I y II recibieron Quimioterapia, régimen EE4A, que consiste en la administración de Dactinomicina y Vincristina, sin radioterapia; Estadio III y IV se administró el esquema DD4A, Doxorubicina, Dactinomicina y Vincristina con radioterapia de 20Gy en flanco afectado, 12Gy en pulmón y 20 Gy en hígado. En este estudio 3 pacientes (13%) de los 23 murieron, dos por enfermedad hepática venooclusiva y uno de causa desconocida. El Período Libre de Enfermedad (PLE) fue de 77.3% y la Sobrevida Global (SG) fue de 82.6% a 5 años. Concluyendo que pacientes adultos con Tumor de Wilms de histología favorable tratados con multimodalidad similar al protocolo pediátrico de la NTWS tienen una buena supervivencia. Recomiendan que todos los pacientes deban ser monitoreados para signos y síntomas de enfermedad hepática venooclusiva.²⁵

Terenziani y colaboradores en su artículo publicado en el 2004 dan a conocer los resultados de su experiencia institucional en el tratamiento del tumor de Wilms en adultos realizado en el Instituto Nacional para el Estudio y Cura del Tumor en Milán, Italia. Entre 1983 al 2001 se trataron a 17 pacientes con tumor de Wilms del Adulto, la edad media de los pacientes al momento de su diagnóstico fue de 17.5 años (rango de 16 a 29 años), ocho pacientes en Estadio II, cuatro pacientes en Estadio III y cinco pacientes en estadio IV, no se encontró a ningún paciente en Estadio I. El diagnóstico se realizó al momento de la nefrectomía en doce pacientes y en los cinco restantes se hizo por biopsia. Todos los tumores fueron

clasificados como nefroblastomas sin anaplasia difusa, excepto por un paciente que fue diagnosticado como tumor anaplásico en Estadio IV. Los pacientes fueron tratados de acuerdo a los protocolos italianos de tratamiento para el tumor de Wims (Protocolo I- 1980-1987 y II-1992-2000) realizados por el Consejo Nacional de Investigación y la Asociación Italiana de Hematología Pediátrica Oncológica, haciendo mención que sus esquemas de tratamiento son parecidos al NWTS-5 y SIOP 93-01, con pequeñas modificaciones en el período y tiempo de su administración. Solo cuatro pacientes fueron tratados con quimioterapia preoperatoria (pacientes con diagnóstico por biopsia), el resto fue tratado con cirugía y quimioterapia. La sobrevida global (SG) a 5 años en este estudio fue de 62.4%. Los autores concluyen que el mal cumplimiento terapéutico contribuye a pobres resultados. ²⁶

En el 2004 Reinhard y su equipo publican los resultados de su estudio realizado en Kiel, Alemania, aplicando el protocolo de tratamiento SIOP 93-01 a 30 pacientes mayores de 16 años (rango de 16 a 62 años) con diagnóstico de Tumor de Wilms del Adulto. De estos, veinte pacientes (66%) fueron diagnosticados con enfermedad localizada, una tercera parte de los pacientes (10 de 30) presentó metástasis (Estadio IV) al momento del diagnóstico. Las metástasis fueron limitadas a pulmones en tres pacientes y a hígado a en cuatro pacientes. Tres pacientes presentaron metástasis combinadas (uno a pulmón e hígado, otro a pulmón- hígado, mediastino e hígado). El estadio I fue diagnosticado después de la cirugía en 8 pacientes (26%). Tres pacientes se encontraron en Estadio II sin involucrar ganglios linfáticos (II N-), y cuatro pacientes con ganglios linfáticos

positivos (II N+). En Estadio III se encontraron a 15 pacientes (50%). En ninguno de los pacientes ocurrió ruptura del tumor. La mayoría de los pacientes (23 de 30) empezaron el tratamiento con nefrectomía radical. Solo en 4 pacientes la cirugía fue realizada después de la quimioterapia preoperatoria de acuerdo al SIOP 93-01. Dos tumores se redujeron en tamaño y un tumor se mantuvo estable, la resección del tumor fue posible en los 30 pacientes. Después de la revisión histopatológica todos los pacientes fueron tratados de acuerdo al protocolo SIOP 93-01/GPOH, 19 de ellos con riesgo intermedio y 11 con riesgo alto. En dos pacientes con metástasis esta pudo ser removida después de 8 semanas del régimen de 4 fármacos, en cinco pacientes la metástasis permaneció inoperable y la remisión completa de metástasis ocurrió en tres pacientes durante la quimioterapia. La toxicidad aguda principal fue neuropatía ocasionada por la Vincristina, trece pacientes sufrieron neurotoxicidad severa (grado 3 de 4) con interrupción del tratamiento después de seis semanas. La dosis de Vincristina se redujo en diez pacientes. La toxicidad hematológica grado 4 ocurrió en pacientes con estadio alto y quimioterapia intensa, la hepato-toxicidad fue rara (1 de 30), un paciente desarrolló enfermedad veno-oclusiva que se resolvió sin efectos residuales, la toxicidad renal se manifestó en un paciente con tubulopatía después de la administración de Ifosfamida, no se reportó toxicidad cardíaca. La sobrevivencia global (SG) de estos pacientes fue de 83% con un Período Libre de Enfermedad (PLE) de 57%. La conclusión de ellos fue, los adultos pueden ser tratados con los mismos protocolos pediátricos y curados en un gran porcentaje. La toxicidad es más alta que en los niños, pero aceptable.²⁷

Por último, Mitry en su estudio reporta la incidencia y supervivencia del tumor de Wilms en adultos en 16 países de Europa durante el período de 1983 – 1994. De 76,625 neoplasias malignas de riñón diagnosticadas en adultos entre el periodo ya mencionado, solo 143 (0.19%) fueron tumores de Wilms, solo 6 pacientes se excluyeron, ya que el tumor se detecto en autopsia. La edad media de diagnóstico fue de 34 años (33.5 años en hombres, 36 años en mujeres), pero 20% de los pacientes tenían una edad por arriba de los 60 años, con un rango de edad de 15 a 99 años. Los resultados de supervivencia fueron de 69% para 1 año y 47.3% a 5 años. La supervivencia más alta fue para mujeres que para hombres, en un año (78.5% contra 63.5%) y a 5 años (61.3% contra 31.7%). La supervivencia fue más alta para mujeres jóvenes: en un años y 5 años, para el rango de 20- 24 años fue de 81% y 57.0%, respectivamente comparado con 58% y 42.2% en el rango de 60 a 99 años. El análisis realizado sugiere que el estadio avanzado del tumor es un factor pronóstico adverso y el riesgo de muerte incrementa con la edad. La supervivencia relativa a 5 años para una etapa localizada fue de 73.7%, para la etapa regional de 47.5%, para la etapa metastásica fue de 14.7% y para la una etapa desconocida fue de 47.7%. La supervivencia a 1 y 5 años fue más alta en 1990 que en 1980. La supervivencia relativa a 5 años en mujeres (61%) fue casi un 30% mayor que en los hombres, en los tumores de Wilms pediátricos no hubo una diferencia entres sexos. El riesgo de muerte para hombres fue dos veces más alto que para mujeres. En los niños con tumor de Wilms, la anaplasia y la edad de diagnóstico por arriba de 2 años son factores pronósticos adversos. El sexo no es un factor pronóstico adverso significativo y con el tratamiento específico de acuerdo a su estadio, solo la enfermedad con metástasis tuvo peor supervivencia.

Concluyendo que dada la rareza del tumor de Wilms en adultos, se deberían abordar las pautas de tratamiento más específico para adultos tomando en cuenta el incremento de toxicidad en ellos si toman el régimen aplicado en niños²⁸. Algo un poco alejado de las conclusiones anteriores.

Cabe destacar que de acuerdo a las conclusiones emitidas por los estudios ya comentados se pueden utilizar los dos protocolos pediátricos (NWTS- 5 y SIOP 93-01) en adultos, pero se deben de adecuar la dosis de acuerdo a la respuesta del paciente para resultados similares, sin olvidar el estudio conjunto del paciente (clínico e histopatológico).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la frecuencia del tumor de Wilms en el adulto durante el período de enero del 2000 a Diciembre 2010 en el hospital de oncología de centro médico nacional siglo XXI?

¿Cuáles son las características histopatológicas en los tumores de Wilms del adulto diagnosticados en el Hospital de Oncología de CMN SXXI en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010?

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes diagnosticados con tumor Wilms del adulto en el hospital de oncología de centro médico nacional siglo XXI en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010?

JUSTIFICACIÓN

Hasta el 2007 la literatura internacional ha publicado aproximadamente 300 casos de tumor de Wilms en adultos. Como ya se ha mencionado esta entidad tiene una incidencia menor al 1% de todos los tumores renales en adultos. En Latino América solo existen algunos casos esporádicos publicados sin existir una sola serie de casos como en Estados Unidos y Europa. En nuestro país se desconoce la frecuencia del tumor de Wilms en adultos. El tratamiento y el pronóstico son controversiales ya que para su manejo se siguen esquemas y guías terapéuticas basadas en protocolos pediátricos, donde esta neoplasia se observa con mayor frecuencia.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

GENERALES

Establecer la frecuencia del tumor de Wilms en el hospital de oncología de centro médico nacional siglo XXI durante el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2010.

Conocer las características histopatológicas de los pacientes diagnosticados con tumor de Wilms del adulto en el hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI en el periodo de enero del 2000 a diciembre del 2010.

Conocer las características clínicas de los pacientes diagnosticados con tumor de Wilms del adulto en el hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI.

ESPECÍFICOS

Conocer el número de pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms con características de anaplasia en pacientes diagnosticados en el hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010.

Determinar el período libre de enfermedad en los pacientes con tumor de Wilms del adulto diagnosticados y tratados en el hospital de oncología de centro médico nacional siglo XXI en el periodo de enero de 2000 a diciembre de 2010.

MATERIAL Y METODOS

Diseño: Retrolectivo, transversal, descriptivo y observacional.

En el Hospital de Oncología de Centro Médico Nacional siglo XXI se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes mayores de 15 años de edad operados de nefrectomía con el fin de identificar solo aquellos con reporte histopatológico de tumor de Wilms del Adulto. Se recabaron de los expedientes clínicos los siguientes datos: edad, sexo, riñón afectado, síntomas clínicos, etapificación clínica, tratamiento inicial, tratamiento adyuvante, , etapificación por la NWTS, estadismo tumoral, sobrevida global, período libre de enfermedad y efectos secundarios del tratamiento adyuvante. Se realizó una revisión de laminillas de los casos diagnosticados como tumor de Wilms del adulto para buscar características de componentes histológicos del tumor de Wilms y anaplasia.

Análisis Estadístico: Descriptivo.

RESULTADOS

De 790 pacientes operados de nefrectomía radical en el período comprendido de enero del año 2000 a Diciembre del 2010, se diagnosticaron 9 pacientes con Tumor de Wilms del Adulto que corresponde al 1.13% de los tumores renales atendidos en el servicio de urología en el hospital de Oncología de CMN siglo XXI. De estos, 4 (44.5%) correspondieron a mujeres y 5 (55.5%) a hombres, la media de edad fue de 39.7 años, con un rango de edad de 25 a 78 años. La localización más frecuente fue el lado izquierdo en un total de 5 (55.5%) y los síntomas más frecuentes fueron dolor lumbar, presente en 7 (77.7%) pacientes, seguido por hematuria macroscópica en 3 (33.3%) pacientes.

En este estudio 5 de los 9 pacientes fueron referidos de su hospital de zona para protocolo de estudio, con sospecha clínica de tumor renal; y 4 para tratamiento, de estos, 3 con reporte de tumor de Wilms del adulto y uno con diagnóstico de sarcoma sinovial vs tumor de Wilms. Todos, excepto un paciente, fueron inicialmente etapificados en forma clínica de acuerdo al TNM del 2002 puesto que los estudios radiológicos no fueron concluyentes para determinar una sospecha clínica de Tumor de Wilms del adulto.

En 8 pacientes se realizó la Nefrectomía Radical, 7 con sospecha clínica de tumor renal y un incidentaloma. Solo en un paciente el diagnóstico fue hecho por biopsia, pero falleció antes de la nefrectomía.

Los pacientes fueron etapificados de acuerdo a la NWTs (Sociedad Nacional del tumor Wilms según sus siglas en inglés) encontrando lo siguiente: dos pacientes en estadio clínico (EC) I, dos pacientes en EC II, dos pacientes EC III y tres pacientes en EC IV. Ver anexo 1.

El tratamiento posterior a la Nefrectomía radical fue establecido de acuerdo a los protocolos establecidos por la NWTs en 8 pacientes excepto en uno, que recibió tratamiento de acuerdo a la SIOP ya que se diagnosticó por biopsia renal. Se consideró además la edad de los pacientes, el ECOG (estado funcional establecido por la Eastern Cooperative Oncology Group) y la función renal de cada uno de ellos para el inicio de las terapias.

En lo que respecta a los pacientes con EC I, el tratamiento inicial fue nefrectomía radical y vigilancia. En un caso se aplicó radioterapia en sitio quirúrgico por presentar recaída local tumoral 42 meses posterior a la nefrectomía; ambos permanecen vivos y sin recaída con 40 y 63 meses posterior al tratamiento inicial. Los pacientes en EC II fueron tratados con nefrectomía radical como tratamiento inicial, seguido de tratamiento adyuvante con quimioterapia, a uno se le administró ICE (Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido) y al otro paciente ICE x 1 ciclo (Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido), seguido de VEC x 5 ciclos (Vincristina, Etoposido y Carboplatino) y RT de 15 Gy. El primero presentó recaída a los 22 meses a pulmón, suprarrenal izquierda y retroperitoneo, falleció a los 22 meses de su diagnóstico, el otro paciente no acudió a sus citas programadas de tratamiento neoadyuvante cayendo 11 meses después de la cirugía a retroperitoneo y en sitio quirúrgico, recibiendo quimioterapia adyuvante con respuesta parcial del 95%

y residual a nivel de sitio quirúrgico por lo que fue radiado y actualmente tiene 38 meses en vigilancia sin recaída. En el EC III, quimioterapia adyuvante posterior a la nefrectomía radical, un paciente tratado con VEC (Vincristina, Etoposido y Carboplatino) sin embargo no toleró la quimioterapia; el otro paciente: AVE (Dactinomicina, Vincristina y Epirrubicina) x 2 ciclos más 21.6Gy de radioterapia. Presentando recaídas tempranas con progresión y muerte. Pacientes en EC IV: solo uno recibió quimioterapia como tratamiento inicial, porque clínicamente presentaba un estadio muy avanzado motivo por el cual no era candidato para resección quirúrgica, AVE (Dactinomicina, Vincristina y Epirrubicina) x 1 ciclo, seguido de ICE x 1 ciclo (Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido), diagnosticado como Tumor de Wilms por biopsia renal. Recibió tratamiento de acuerdo a la SIOP, progresando y muriendo sin oportunidad quirúrgica. Los dos restantes fueron tratados con nefrectomía radical como tratamiento inicial, sin embargo uno no se presentó a quimioterapia y el otro por su estadio clínico avanzado no recibió quimioterapia.

Los efectos adversos del tratamiento adyuvante, quimioterapia en específico, de nuestros pacientes fueron: toxicidad hematológica, toxicidad gastrointestinal, hepato-toxicidad y neurotoxicidad; un paciente no toleró la quimioterapia.

En la revisión de laminillas encontramos lo siguiente: de nueve casos reportados solo encontramos las laminillas respectivas de siete casos, de los cuales eliminamos uno por ser insuficiente la muestra para diagnóstico. De los 6 casos revisados, en un caso encontramos los tres componentes (epitelial, blastemal y estromal), 3 casos con componente epitelial y blastemal, un caso con patrón

blastemal y estromal y otro caso con patrón epitelial y estromal. Solo en un caso encontramos anaplasia en un 70% del material revisado, que como indica la bibliografía revisada es un criterio histológico desfavorable para el pronóstico del paciente. En tres de los seis casos encontramos el fenómeno de “unrest” o indeterminado para atipia, esto se refiere a la atipia nuclear en cualquier componente del tumor de Wilms pero sin presentar mitosis atípicas que esta última es una condición para determinar anaplasia. En uno de los casos encontramos diez mitosis por campo, pero todas estas típicas. Lo que más nos llamo la atención en la revisión de las laminillas fue identificar componentes de rhabdomyosarcoma en uno de los casos, lo cual es una presentación inusual en los tumores de Wilms y sobre esta asociación la literatura es limitada. No pudimos valorar los límites quirúrgicos ya que en muchos casos no encontramos el material completo. En nuestro estudio no requerimos inmunohistoquímica debido a que con las laminillas teñidas con H&E recabadas fueron suficientes para diagnóstico. Ver anexo 3.

DISCUSIÓN

El nefroblastoma o tumor de Wilms es el tumor sólido abdominal más común en la infancia y el quinto en incidencia de todos los tumores; sin embargo en el adulto es extremadamente raro y representa del 0.5 al 1% de todas las neoplasias renales de adultos, con una incidencia de 0.2 por millón de habitantes por año. Hasta el 2007 se publicaron en la literatura internacional aproximadamente 300 casos de esta entidad.²⁻⁷

En nuestra revisión de diez años la frecuencia de presentación de esta entidad fue de 1.13%, correspondiendo a 9 casos. Sobresaliendo por uno en el sexo masculino (5 vs 4). La media de edad en este estudio fue de 39.7 años, siendo el paciente más joven de 25 años y el mayor de 78 años de edad. Estos datos coinciden con lo reportado por la literatura mundial. Todos los casos fueron unilaterales difiriendo a lo reportado, que refiere que hasta el 7% de los tumores de Wilms pueden ser bilaterales. El riñón izquierdo fue la localización más frecuente. Tres pacientes fueron referidos de acuerdo al TNM con metástasis, similar a lo reportado internacionalmente.

De acuerdo a los esquemas de tratamiento utilizados por la NWTS los pacientes presentan una supervivencia global del 100% a 2 años para el EC I y en los estadios II, III y IV por arriba del 70% a 16 años. En nuestro estudio, dos de 9 pacientes no iniciaron el tratamiento adyuvante con quimioterapia, y uno debido al estadio clínico avanzado no tuvo posibilidad a este. En los demás pacientes a quienes se les administró la quimioterapia como tratamiento adyuvante no se siguieron tal

cual los esquemas establecidos por la NWTs. El paciente que fue tratado con quimioterapia como tratamiento inicial falleció antes de hacerle la resección quirúrgica. La supervivencia global en nuestros casos estuvieron directamente relacionadas con el estadio clínico de la NWTs, para el EC I fue de 42 a 63 semanas, EC II de 22 a 38 semanas, EC III de 8 a 15 y el EC IV de 2 a 8 semanas. Hasta la fecha solo tres pacientes siguen vivos.

En la revisión de las series publicadas reportan como efectos adversos de la quimioterapia: enfermedad veno-oclusiva, neurotoxicidad, toxicidad hematológica, hepato-toxicidad y toxicidad renal. En nuestros pacientes se encontraron como efectos adversos la toxicidad hematológica, toxicidad gastrointestinal, neurotoxicidad y hepato-toxicidad.

Kalapurakal y colaboradores refieren en su estudio que los pacientes adultos con tumor de Wilms de histología favorable tratados con régimen de multiterapia similar a los protocolos del NWTSG tienen una alta supervivencia. Terenziani y colaboradores en su estudio monoinstitucional clasificaron a los pacientes con diagnóstico histopatológico de tumor de Wilms como nefroblastomas sin anaplasia difusa, a excepción de un paciente que fue diagnosticado como tumor anaplásico (EC IV). En nuestro estudio de los 6 casos revisados solo en un caso encontramos los tres componentes (epitelial, blastemal y estromal), 3 casos con componente epitelial y blastemal, un caso con patrón blastemal y estromal y otro caso con patrón epitelial y estromal. Solo en un caso encontramos anaplasia en un 70% del material revisado, que como indica la bibliografía revisada es un criterio histológico desfavorable para el pronóstico del paciente. En tres de los seis

casos encontramos el fenómeno de “unrest”, esto se refiere a la atipia nuclear en cualquier componente del tumor de Wilms pero sin presentar mitosis atípicas que esta última es una condición para determinar anaplasia. En uno de los casos encontramos diez mitosis por campo, pero todas estas típicas. Lo que más nos llamo la atención en la revisión de las laminillas fue identificar componentes de rhabdomyosarcoma en uno de los casos, lo cual es una presentación inusual en los tumores de Wilms y sobre esta asociación la literatura es limitada. De las series revisadas ninguna de estas desglosa los patrones ni los componentes histológicos de esta entidad como nosotros lo hicimos en nuestra revisión

En nuestra revisión bibliográfica no se encontró ninguna asociación entre el tumor de Wilms y el rhabdomyosarcoma.

Por lo que respecta al número de casos reportados por estadio en las series con intervalo de revisión de más de 15 años encontramos que Kalapurakal reportó 23 casos, 5 en EC I, 8 en EC II, 6 en EC III y 4 en EC IV; con una tasa de supervivencia de 100%, 92%, 70% y 73% respectivamente. Terenziani publicó 17 casos, de los cuales 8 correspondieron al EC II, 4 al EC III y 5 al EC IV con una supervivencia global a 5 años de 62.4%. El período libre de enfermedad (PLE) por estadio fue de 4 a 213 meses en el EC II, de 10 a 202 meses para el EC III y de 6 a 19 meses para el EC IV. En nuestra serie de 10 años solo encontramos a 9 pacientes con diagnósticos de tumor de Wilms, de estos 2 en EC I, 2 en EC II, 2 en EC III y 3 en EC IV; con un periodo libre de enfermedad de 40 a 63 semanas para el EC I, 11 a 21 semanas en el EC II, de 6 a 7 semanas EC III y de 0 semanas para el EC IV.

Como en el resto de los tumores renales los estudios de radio-diagnóstico como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) son fundamentales, sin embargo las características imagenológicas de presentación tan heterogéneas como patrones sólidos, quísticos, con zonas hemorrágicas, necrosis o calcificaciones no permiten hacer la diferencia con otras neoplasias.² Según la literatura revisada y la experiencia clínica de este hospital no existe ninguna diferencia en la presentación clínica del tumor de Wilms y el tumor renal de células claras.

Para evaluar correctamente a los pacientes con tumor de Wilms se requiere de un manejo multidisciplinario, ya que ninguna herramienta diagnóstica por si sola hace el diagnóstico, con excepción de la caracterización histológica.

CONCLUSION

El tumor de Wilms en el adulto tiene una de baja frecuencia de presentación, de 790 casos de nefrectomías realizadas de enero del 2000 a diciembre del 2010, solo 9 casos fueron reportados como tumor de Wilms del adulto.

En nuestro estudio a todos los pacientes se les realizó nefrectomía radical como tratamiento inicial, excepto uno que fue tratado con quimioterapia inicial pero falleció una semana antes de la resección quirúrgica. Tres de los 9 pacientes no recibieron tratamiento adyuvante, dos porque lo rechazaron y uno debido al estadio clínico avanzado no tuvo posibilidad a este. Al resto de los pacientes se les administró quimioterapia como tratamiento adyuvante, en estos no se siguieron los esquemas establecidos por la NWTS. La sobrevida global en nuestros casos si estuvieron directamente relacionadas con el estadio clínico de la NWTS, para el EC I fue de 42 a 63 semanas, EC II de 22 a 38 semanas, EC III de 8 a 15 y el EC IV de 2 a 8 semanas. Hasta la fecha solo tres pacientes 33.3% siguen vivos.

En la revisión de laminillas solo pudimos evaluar 6 casos de los 9, dos por falta de material y uno fue eliminado, ya que el material era insuficiente para diagnóstico. De los 6 casos solo uno presentó los tres componentes histológicos del tumor de Wilms, los otros 5 solo dos componentes. En esta evaluación lo interesante fue que en tres casos encontramos el fenómeno de indeterminado para atipia ("unrest"), con características de sarcoma y solo en un caso encontramos

anaplasia. No requerimos estudios de inmunohistoquímica ya que típicamente el diagnóstico de estos tumores es microscópico morfológico.

Cuadro 1.- CARACTERISTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES

# caso	SEXO	EDAD	RA	SINTOMAS	ETAPIFICACIÓN	TTO	NWTS
					CLINICA	INICIAL	
1	F	43 años	D	Hematuria, dolor lumbar	T1bN0M0	NR	II
2	F	27	D	Dolor abdominal	T3b N0M1	NR	IV
3	M	43	I	Dolor lumbar	T3a N1M0	NR	II
4	M	28	D	Hematuria, dolor lumbar	T3a N0M0		III
5	F	45	D	Fiebre, dolor lumbar	T3a N0M0	NR	III
6	F	40	I	Dolor lumbar	T2 N0M0	NR	I
7	M	29	I	Dolor lumbar	T4 N0M1	QT	IV
8	M	25	I	Hematuria, dolor lumbar	T3aN0M1	NR	IV
9	M	78	D	Incidentaloma	T2 N0M0	NR	I

D: derecho, F: femenino, I: izquierdo, M: masculino, NR: nefrectomía radical, RA: riñón afectado, QT: quimioterapia, TTO: tratamiento inicial

CUADRO 2. DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES

CASO	RHP	TX ADYUVANTE	PLE	SITIO RECAIDA	EFFECTOS ADVERSOS TX ADYUVANTE	SG (V vs F)
1	Tumor de Wilms trifásico con anaplasia	ICE 4 ciclos	21 meses	Pulmón, suprarrenal izquierda y retroperitoneo	Toxicidad hematológica por lo cual se suspende la QT al 4 ciclo	22 semanas(F)
2	Tumor de Wilms bifásico con anaplasia	No acude a seguimiento	sPLE	Falla hepática	---	8 (F)
3	Tumor de Wilms trifásico sin	Vincristina, Ciclofosfamida y Epirrubicina x 1 ciclo VEC x 5 ciclos RT de 15 Gy con respuesta completa	11	Progresión de la enfermedad a leche quirúrgico e implantes a mesenterio	Toxicidad gastrointestinal y neurológica al 6 ciclo de QT	38(V)
4		VEC e Ifosfamida	6	Recaída pulmonar y retroperitoneal con falla hepática	No toleró la QT, deterioro progresivo	15(F)
5	Tumor de Wilms del adulto, bifásico sin focos de anaplasia	AVE x 2 ciclos 21.6 Gy en flanco derecho en 12 Fx	7	Recaída hepática y falla hepática	Se suspende QT por toxicidad gastrointestinal, hematológica y hepática	8 (F)
6	Tumor de Wilms del adulto	----	63	Sin actividad tumoral	---	63(V)
7	Tumor de Wilms del adulto bifásico	AVE x 1 ciclo ICE x 1 ciclo	sPLE	Fallece una semana antes de la cirugía	---	7 (F)
8	Tumor de Wilms del adulto, bifásico con focos de anaplasia	Por estadio clínico avanzado sin posibilidad de recibir QT	sPLE	Progresión retroperitoneal, mesentérica, hepática y pulmonar	---	2 (F)
9	Tumor de Wilms del adulto bifásico	RT a lecho quirúrgico, 45Gy en 25 Fx	40	Recaída en pared lumbar izquierda	----	42(V)

AVE:Dactinomicina, Vincristina y Epirrubicina; F: finado; ICE: Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido; PLE: periodo libre de enfermedad; RT: radioterapia; QT: Quimioterapia; sPLE: sin periodo libre de enfermedad; VEC: Vincristina, Etoposido y Carboplatino; V: vivo.

Cuadro 3. CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS DEL TUMOR DE WILMS DEL ADULTO: Revisión de laminillas

# de caso	Tipo de componente	Patrón	RESULTADOS
1	A,B y C	3	Material limitado, un foco de "unrest" y componente quístico.
2	A y B	2	50% de "unrest". Encapsulado
3	B y C	2, con componente de rabdomiosarcoma	Foco de "unrest", mitosis de 10 x 100
4	A y C	Bifásico con patrón sólido	Anaplasia en el 70% del material revisado.
5	-----	-----	Se elimina por ser una biopsia insuficiente para diagnóstico
6	A y B	2, con patrón trabecular	
7	A y B	2, con patrón tubular	
8	-----	-----	No se encontraron las laminillas
9	-----	-----	No se encontraron las laminillas

A: Epitelial, B: Blastemal, C: Estromal, 2: patrón bifásico, 3: patrón trifásico, "unrest": atípia nuclear sin mitosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Zantinga AR, Coppes MJ. Max Wilms Tumor (1867-1918): The man behind the eponym, *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 515.
2. Pascual SM, Calleja EJ, Alvarez GT, Gonzalo RV, Muller AC, Fernández del Busto E. Tumor de Wilms del adulto. *Actas Urol Esp* 2004; 28(7): 544-48.
3. Alapont JM, Pontones JL, Jiménez CJ. Wilms Tumor in Adults. *J Urol* 2003; 29 (1): 40-42.
4. Carmona CE, Zarate RE. Tumor de Wilms del Adulto. Aportación de un caso. *Actas Urol Esp* 2001; 25 (10): 755-58.
5. Llarena IR, Villafruela MA, Azurmendi AI, García FJ, Olano GI, Padilla NJ. Nefroblastoma o tumor de Wilms. Presentación en adultos. Estudio de dos casos. *Arch Esp Urol* 2007; 60 (5): 539-44.
6. Sharma MS, Ahmed MZ. Adult Wilms' Tumor. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(5): 835-37.
7. Martínez CA, Hernández TN, Torres LO, Moreno PJ. Tumor de Wilms del Adulto, reporte de un caso y revisión de literatura. *Bol Coleg Mex Urol* 2010; XXV (2): 104-08.
8. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics* 1978; 61: 604.
9. Holly L, Neville MD, Michael L, Ritchie MD. Wilm's Tumor, Overview of National Wilm's tumor Study Group Results. *Urologic Clinics of North America*. 2000; 3: 435-42.

10. Camci C, Turk HM, Erkilic S y cols. Early multimodal therapy in adult wilms tumor case report Journal of chemotherapy. 2002; 14: 530.
11. Coppes MJ, Pritchard-Jones K. Principles of Wilms Tumor biology. Urologic Clinics of North America. 2000; 27 (3): 423-33
12. García F, López A, Gómez A y cols. Nefroblastomatosis ¿Qué actitud terapéutica a seguir? A propósito de dos casos. Actas Urol. Esp. 2003; 27: 809.
13. Calvo M, Fervida JL, Vega F y cols. Tumor de Wilms del Adulto Arch. Esp. Urol. 2001; 54: 370
14. Grundy PE, Breslow N, Li S, Perlman E, Beckwith JB, Ritchey ML y cols. Loss of Heterozygosity for chromosomes 1p and 6q is an adverse prognostic factor in favorable histology Wilms` tumor. A report from the National Wilms` tumor study group. J Clin Oncol 2005; 23:7312-321.
15. Droz D, Rousseau-Merck MF. Cell differentiation in wilms tumor (nephroblastoma): an immunohistochemical study. Human pathology 1990; 21 (5): 536-44.
16. Ghanem MA, Van Steenbrugge GH. Expression and prognostic value of CD44 isoforms in nephroblastoma tumor. Journal of Urology 2002; 168 (2): 681-86.
17. Kadota K, Haba R, Kushida Y, Katsuki N, Hayashi T, Miyai Y y cols. Adult extrarenal wilms tumor mimicking mixed epithelial and stroma tumor in the retroperitoneum: a case report with immunohistochemical study and review of the literatura. Pathology and Oncology Research 2009; 15 (4): 665-69.

18. Kilton L, Matthews MJ, Cohen MH. Adult Wilms tumor a report of prolonged survival and review of literature J. Urol. 1980 1: 124.
19. Shamberger RC. Pediatric renal tumors. Semin Surg Oncol 1999; 16:105-20.
20. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D et al. Revised International Society of Pediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 2002;38:79-82.
21. Dome JS, Green DM, Cotton CA et al. Treatment of anaplastic Wilms' Tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study. J Clin Oncol 1995; 13:124-33.
22. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Farewell V y cols. The Treatment of Wilms' Tumor: Results of the Second National Wilms' Tumor Study. Cancer 1981;47:2302-311.
23. Graf N, Tournade MF y Kraker J. The role preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. Urologic Clinics of North America 2000;27 (3):443-54.
24. Metzger ML, Dome JS. Current Therapy for Wilms' Tumor. The Oncologist 2005; 10:815-26.
25. Kalapurakal JA, Nan B, Norkool P, Coppez M, Perlman E, Beckwith B y cols. Treatment outcomes in adults with favorable histologic type Wilms Tumor – an update from the National Wilms Tumor Study Group. Int J Radiation Oncology Biol Phys 2004; 60(5):1379-384.

26. Terenziani M, Spreafico F, Collini P, Piva L, Perotti D, Podda M y cols. Adult Wilms' Tumor: a monoinstitutional experience and review of the literatura. *CANCER* 2004; 101(2):289-293.
27. Reinhard H, Aliani S, Ruebe C, Stöckle M, Leuschner I , Grag N. Wilms' Tumor in Adults: Results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) study. *Journal of Clinical Oncology* 2004; 22(22): 4500-506.
28. Mitry E, Ciccolallo L, Coleman MP, Gatta G, Pritchard-Jones K, EURO CARE. Incidence of and survival from Wilms'tumour in adults in Europe: Data from the EURO CARE study. *European Journal of cancer* 2006; 42: 2363-2368.

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL TUMOR DE WILMS DEL ADULTO: EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ENERO DEL 2000 A DICIEMBRE DEL 2010.

HOJA DE CAPTURA DE DATOS:

1.- Nombre del paciente _____

2.- Sexo _____

3.- Edad _____

4.- Síntomas _____

5.- Diagnóstico radiológico _____

6.- Reporte histopatológico _____

7.- Tratamiento adyuvante _____

8.- Período libre de enfermedad _____ --

9.- Tiempo y lugar de recidiva

10.- Vivo _____ o muerto _____

CARACTERÍSTICAS HISTOPATOLÓGICAS Y CLÍNICAS DEL TUMOR DE WILMS DEL ADULTO: EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA DE CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI DE ENERO DEL 2000 A DICIEMBRE DEL 2010.

PACIENTE Número de casos	SEXO	EDAD	SINTOMAS	DIAGNOSTICO RADIOLOGICO	Reporte Histopatológico	Tratamiento adyuvante	Periodo libre de enfermedad	Tiempo y lugar de recidiva	Tiempo de sobrevida	Vivo o finado