



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

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

**TRATAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS:
QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE
CONTRA RESECCIÓN INICIAL.
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

DIRECTOR DE TESIS:

Dr. Ismael Hernández Hernández



**ASESOR DE TESIS:
DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA
PEDIÁTRICA
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

MÉXICO, D. F.

Febrero de 2013



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.

INDICE

Páginas

I. ANTECEDENTES	1
II. MARCO TEÓRICO	1
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
IV. JUSTIFICACIÓN	14
V. HIPÓTESIS	15
VI. OBJETIVOS	16
VII. MATERIAL Y MÉTODOS	17
VIII. RESULTADOS	18
IX. DISCUSIÓN	20
X. CONCLUSIONES	21
XI. REFERENCIAS	22

I. ANTECEDENTES

En 1879 Osler notó que se reportaban tumores renales en niños con diferentes nombres, y supuso que se trataba del mismo tumor. En 1899, Max Wilms estableció el término en su monografía titulada Tumores de tejido mixto del riñón. El tratamiento efectivo de los niños con nefroblastoma no fue posible durante la vida de Wilms. En esa época la resección quirúrgica era la única modalidad terapéutica disponible y la nefrectomía en niños con este tumor se acompañaba de una inaceptable tasa de mortalidad quirúrgica, recurrencia frecuente y sobrevida del 5%. En 1950 Gross y Neuhauser idearon el uso de radioterapia abdominal postoperatoria a una serie de cuidados preoperatorios, logrando un índice de curación del 47%. En 1954 Farber introdujo la actinomicina D como agente quimioterápico adjunto efectivo. A mediados de los años 60 se utilizaba actinomicina D y vincristina como tratamiento rutinario en algunos centros, que reportaban sobrevida de cerca del 80%.¹

II. MARCO TEÓRICO

EPIDEMIOLOGÍA

El Tumor de Wilms (Nefroblastoma) representa el tumor renal más frecuente de la infancia. En todo el mundo afecta aproximadamente a 1:10000 menores de 15 años, con alrededor del 6-7% de todas las neoplasias en niños en Estado Unidos, siendo la edad media de presentación es entre los 3 y 5 años (38 meses en series del NWTs), siendo raro después de los 10 años. La incidencia es ligeramente mayor en la raza negra en comparación con los blancos.

En los 5085 pacientes registrados en los diversos protocolos de NWTs entre 1969 y 1990 se observó una pequeña preponderancia en las mujeres, (1:1.1). La edad de diagnóstico era un poco menor para los niños (media de 41.5 meses contra 46.9 de las niñas). Se reconocieron observaciones similares en las pruebas clínicas efectuadas bajo los auspicios de la ISPO. Se identificaron asimismo tumores bilaterales de Wilms en 358 de los pacientes del NWTs (7%). 85% de los tumores bilaterales era de naturaleza sincrónica. Los enfermos con tumor de Wilms bilateral son más jóvenes al diagnóstico (promedio 31.9 meses). En niños con enfermedad unilateral, 516 tenían tumores multicéntricos (12%). La frecuencia relativa en mujeres es más alta con tumores multicéntricos (57%) y bilaterales (58.3%).

Hay antecedentes familiares de este tumor en 1.4% de los paciente. En la mitad de los casos se encuentra esta relación en un padre o un hermano y en el resto en un familiar más lejano. La transmisión padre-hijo ocurre en menos del 10% de los casos. Es un rasgo autosómico dominante de penetrancia variable, aparece con más frecuencia en los tumores bilaterales (16%) y es más común en edades tempranas.¹⁴

Varios estudios han sugerido que la ocupación de los padres, exposición materna a hormonas en el embarazo y predisposición genética, incrementan el riesgo de desarrollar Tumor de Wilms.

En México, es el tumor sólido maligno abdominal más frecuente en la edad pediátrica y es la quinta neoplasia en menores de 15 años, siendo más frecuente entre los 2 y 3 años de edad.^{2,3} En el Hospital Infantil de México se diagnostican de 6-20 casos por año, con un promedio de 13 casos por año.⁴

El Nefroblastoma, muestra una fuerte asociación con ciertas anomalías congénitas como aniridia, hemihipertrofia y con malformaciones genitales (criptorquidia, hipospadias, pseudohermafroditismo y disgenesia gonadal), especialmente en niños. Así mismo se ha encontrado asociado con neurofibromatosis, síndrome e Beckwith-Wiedeman (hemihipertrofia, macroglosia, neoplasias embrionarias), síndrome e Denys-Drash (pseudohermafroditismo, glomerulopatía y tumor de Wilms), síndrome de WAGR (Tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retardo mental) y síndrome de Perlman (nefroblastomatosis familiar)⁶

ETIOPATOGENIA

Los estudios de pacientes con nefroblastoma bilateral y antecedentes familiares de la neoplasia, así como los casos que se asocian con anomalías congénitas, han demostrado patrones consistentes en el modelo de la teoría de la doble mutación de Knudson y Strong, que sugiere la existencia de una forma hereditaria de este tumor.

Se considera al tumor de Wilms derivado del blastema metanéfrico primitivo, expresando una variedad de tipos celulares y patrones de distribución histológica vistos en el desarrollo normal del riñón, conteniendo tejidos no encontrados en el metanefros normal, como músculo esquelético, cartílago y epitelio escamoso.⁵

Desde el punto de vista anatomopatológico el tumor de Wilms microscópicamente muestra una marcada diversidad, puede ser lobulado, rosa grisáceo, encapsulado y microscópicamente presentar un amplio espectro de tipos celulares en diferentes estadios de maduración. Aproximadamente un 60% de los casos presenta una histología trifásica (combinación de elementos de tipo blastemal, no sarcomatoso y epitelial), siendo el resto bifásico y ocasionalmente monofásico.⁸

Se ha informado de varios genes involucrados en el desarrollo del tumor de Wilms, como son WT1 e IGF2 (WT2) que se localizan en la región cromosómica 11p13 y 11p15 respectivamente; el gen WT3 aún no identificado pero mediante estudios de pérdida de heterocigocidad se sabe que debe estar localizado en el brazo largo del cromosoma 16, un cuarto gen llamado FWT1 localizado en 17q12-21 que es el gen de predisposición familiar al tumor y el quinto es el gen CTNNB1, conocido como Betacatenina, ubicado en el brazo corto del cromosoma 3 (3p21.3-22)⁷

Los genes betacatenina, IGF2 y WT1 regulan la proliferación celular y se sobre-expresan en tumores que se asocian a diversos síndromes genéticos, pero aún se desconoce si actúan por separado o en interrelación molecular por algún mecanismo molecular común.¹²

En los primeros informes sobre WT1 y Tumor de Wilms (Koufuss et al, 1989; Ping et al, 1989) se encontraron cambios o eliminaciones en la secuencia del gen y se pensó que la función del WT era parecida a otros genes en cáncer como H19 o el gen del retinoblastoma (RB). En éstos últimos, se ha observado que es común la falta en la región cromosómica o mutaciones en la secuencia de los genes. Sin embargo, la relación entre WT1 y Tumor de Wilms es intrincada debido a las funciones biológicas que realiza este gen. Algunas de estas funciones son las de represor o activador transcripcional y modificador postranscripcional, es un gen clave en el desarrollo del sistema genitourinario, además participa en el proceso de diferenciación sexual entre otras.

Se ha encontrado que WT1 se une a las subunidades ribosomales 60s y 80s de los polisomas traduccionalmente activos, por lo que se sugiere que tiene función como modificador traduccional. Otra función es la de oncogén, no solo en WT, sino en cáncer de mama, próstata y leucemia entre otros. Sin embargo, la desregulación en la expresión en WT1 va más allá de la ausencia o presencia de una isoforma. En estudios sobre desarrollo embrionario en modelos animales, se descubrió que no solo es

importante la expresión de al menos cuatro isoformas del gen, sino también es importante la relación de cantidad que guardan entre ellas de modo a que si se presentan sobreexpresadas o subexpresadas, ocurren malformaciones en el sistema genitourinario, como las que se observan en varios síndromes genéticos como Fasier y Denys-Drash entre otros.

La proteína WT1 aparece en tres diferentes estadios del desarrollo embrionario: en el inicio y la progresión de la nefrogénesis, y en el mantenimiento de los podocitos en el riñón normal en el organismo adulto.

La expresión de WT1 puede detectarse en el mesénquima metanefrítico en el momento del inicio de la formación del riñón y su expresión es en el blastema en desarrollo. Conforme la nefrogénesis avanza, hay aumento en la expresión en los cuerpos en forma de coma y S. Una vez terminada la diferenciación, la expresión de WT1 desaparece con excepción de los podocitos de los glomérulos maduros, que se mantiene en el adulto. En ratones a los que se les ha eliminado el gen WT1, no desarrollan estructuras tales como la yema uretérica o los túbulos renales, lo que pone en manifiesto la función de WT1 en la diferenciación del mesénquima metanefrítico, a partir del que se forman las estructuras antes mencionadas. WT1 regula genes como Bcl-2, c-myc y c-myb, que están involucrados en las cascadas de señalización apoptóticas.

Sólo del 5 al 25% de los tumores de Wilms estudiados pueden ser explicados como resultado de mutaciones y/o eliminaciones, lo que hace importante el estudio molecular de estos tumores.

En cuanto a la proteína beta catenina, se sabe que actúa activando factores de transcripción y provocando la activación de genes. Regula el crecimiento y desarrollo normales de la célula en varios estadios de embriogénesis, participa en la cicatrización de heridas y en la metástasis tumoral. Es un componente de la ruta de señalización de Wnt, que está involucrada en la diferenciación renal; se ha aislado en aproximadamente el 15% de los tejidos tumorales y en cáncer como el de ovario, hígado, colon, próstata y pulmón entre otros.

En el Tumor de Wilms, las mutaciones de beta catenina eliminan la funcionalidad de los sitios de fosforilación de GSK-3 beta en el extremo amino-terminal.

Algunas mutaciones muestran una estabilización de la betacatenina y ejercen un efecto dominante en los valores de la transcripción de beta catenina/TCF. Más aún, las mutaciones encontradas en el Tumor de Wilms son idénticas a las mutaciones encontradas en otros cánceres. Esto implica que la betacatenina mutada está involucrada en el desarrollo del Tumor de Wilms, y debido a que la beta catenina es un mediador corriente debajo de la señalización de Wnt-4, el hallazgo de mutaciones activadas en el gen de betacatenina en el Tumor de Wilms nos muestra la importancia que la vía de Wnt tiene en el desarrollo del riñón.¹³

En un estudio de la NWTs de 232 pacientes con tumor de Wilms se identificó la pérdida de heterocigosidad (PH) más alta de lo normal en los cromosomas 11p (33%), 16q (17%) y 1p(12%). A pesar de que no existe relación entre la PH y la etapa clínica o el estadio histológico, los individuos con PH en el cromosoma 16q muestran un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de recurrencia tumoral (tres veces respecto de lo normal) y una tasa de mortalidad 12 veces más alta. La PH en el 1p se vincula con mayor riesgo de recurrencia y muerte, mientras que las anomalías en el 11p no afectan los resultados.

El gen supresor de tumor p53 actúa también en la forma agresiva del tumor de Wilms. Hay incidencia más alta de mutaciones p53 en los tumores de Wilms anaplásicos, lo que sugiere que se requieren alteraciones genéticas en este locus para el desarrollo de anaplasia.

PRESENTACIÓN CLÍNICA

El paciente típico con tumor de Wilms es un preescolar en quien se encuentra la presencia de una masa abdominal asintomática descubierta por primera vez por los padres durante el baño o el médico durante un examen rutinario, una pequeña proporción de los pacientes se puede manifestar de inicio con hipertensión o hematuria. Al examen físico se palpa una masa grande, lisa y firme que sobresale por abajo del margen costal; la lesión es insensible y relativamente inmóvil y casi nunca cruza la línea media. En ocasiones el niño puede tener dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso y anemia en los casos en que existe hemorragia dentro del tumor.¹

La oclusión de la vena renal izquierda por extensión del tumor puede obstruir la vena espermática izquierda, dando lugar a varicocele. Trombos del tumor pueden dirigirse desde la vena cava inferior hacia la aurícula derecha y causar daño cardíaco.¹

Los pacientes con tumor de Wilms pueden presentar hipertensión secundaria a la producción renal de renina o a compresión vascular renal por la tumoración. Siempre es importante identificar malformaciones genitourinarias y buscar intencionadamente la presencia de aniridia y hemihipertrofia.

DIAGNÓSTICO

No existen estudios de laboratorio que den un diagnóstico definitivo para Tumor de Wilms, sin embargo, existen estudios con factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), hialuronano y factor de crecimiento fibroblástico básico (bFGF) que podrían ser de utilidad diagnóstica.

Actualmente disponemos de estudios de imagen como el Ultrasonido y la Tomografía Axial Computarizada (TAC), que nos permiten una evaluación oportuna de cuadros de dolor abdominal y así realizar un diagnóstico temprano de masas renales no palpables, así como de metástasis hacia otros órganos.

Cuando se sospecha de tumor de Wilms, los estudios radiológicos se indican con el objetivo de precisar lo siguiente:

- Naturaleza de la masa
- Órgano de origen
- Presencia de tejido renal funcional contralateral
- Presencia de enfermedad bilateral
- Permeabilidad de la cava inferior y vena renal
- Presencia de metástasis distantes

El estudio radiológico de elección para la evaluación de pacientes con sospecha de Tumor de Wilms es la TAC. El ultrasonido es útil en la detección de extensión venosa. La imagen por Resonancia Magnética permite identificar extensión a vasos sanguíneos, sin embargo no es un estudio recomendado por el NWTSS de forma preoperatoria. La TAC, además, nos permite identificar lesiones en el riñón contralateral o el hígado.

La radiografía de tórax sería útil para la evaluación de metástasis pulmonares. La TAC de tórax es controversial debido a que lesiones no visibles en la radiografía son difíciles de interpretar en la TAC.

La TAC de abdomen con uso de contraste oral e intravenoso ayuda a delimitar la extensión del tumor, la presencia de un riñón funcional contralateral y la posibilidad de enfermedad bilateral.¹⁴

DETECCIÓN TEMPRANA

En los pacientes que padecen síndromes con un riesgo aumentado conocido de desarrollar tumor de Wilms se recomiendan estudios de ultrasonido periódicos para una detección temprana.

El Wilms Tumor Surveillance Working Group del Reino Unido, recomienda el iniciar estudio de detección cuando algún padecimiento presenta una incidencia de Tumor de Wilms mayor a 5%. Se recomienda realizar ultrasonido cada 3-4 meses hasta los 5 años y en algunas condiciones como Síndrome de Beckwith Wiedeman o historia de Tumor de Wilms familiar se debe extender hasta los 7 años. Se debe indicar una TAC o RM si en el ultrasonido se detecta alguna lesión sospechosa. Se ha demostrado en diversos artículos que los estudios de detección permiten encontrar a pacientes con tumores en estadios más tempranos y más pequeños que permiten un mejor pronóstico operatorio.¹⁵

CLASIFICACIÓN

El estadio y la histopatología son los determinantes más importantes para el pronóstico en niños con Tumor de Wilms. Existen dos sistemas de estadificación disponibles actualmente, el propuesto por la NWTS y el de la SIOP.

El sistema de clasificación propuesto en el NWTS-5, se detalla a continuación:

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
I	Tumor limitado al riñón y que se reseca completamente. La cápsula renal tiene la superficie intacta. Sin ruptura de la cápsula y sin biopsia previa a la resección. La vasculatura del seno renal está respetada y no existe evidencia de tumor mas allá de los márgenes de la resección.
II	El tumor se extiende mas allá del riñón y es resecado por completo. Extensión regional del tumor (invasión a la cápsula renal o al seno renal). Existe tumor en la vasculatura fuera del parénquima renal, incluidos los del seno renal. El tumor fue biopsiado previo a la resección (excepto si fue por aspiración con aguja fina) o hay diseminación del tumor previo o

	durante la cirugía que está limitado al flanco y no incluye peritoneo. Sin evidencia de tumor mas allá de los márgenes de la resección.
III	Tumor residual no hematógeno, limitado al abdomen. Puede incluir cualquiera de las siguientes opciones: <ol style="list-style-type: none"> 1. Ganglios linfáticos del abdomen o pelvis infiltrados (hilio renal, para-aórticos, otros) 2. Penetración del tumor a través de la superficie peritoneal 3. Diseminación del tumor en la superficie peritoneal 4. Remanentes de tumor postquirúrgicos (células tumorales en el margen de la resección en el examen microscópico) 5. El tumor no se reseca por completo, por infiltración local en estructuras vitales 6. Diseminación tumoral no confinada al flanco, pre o transquirúrgico.
IV	Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro) o a ganglios linfáticos fuera de la región abdomino-pélvica. Nódulos pulmonares visibles en la TAC y no visibles en la radiografía de tórax, no es indicación de radioterapia pulmonar y deben ser tratados de acuerdo al estadio del tumor renal.
V	Tumor bilateral al diagnóstico. Se debe intentar clasificar cada lado por separado, basándose en la extensión antes de la biopsia.

El sistema de clasificación propuesto por la SIOP se describe a continuación:

ESTADIO	CARACTERÍSTICAS
I	Tumor limitado al riñón; seudocápsula fibrosa que rodea al tumor si este sale de los contornos del riñón. Resección con bordes libres, sin afección de vasculatura del seno.
II	El tumor se extiende mas allá del riñón, dentro de la grasa perirrenal, seno renal, órganos adyacentes o vena cava inferior. Resección completa con bordes libres.
III	Resección incompleta del tumor. Ganglios linfáticos abdomino-pélvicos. Penetración del tumor a través de la superficie peritoneal. Trombo tumoral en la resección vascular.
IV	Metástasis hematógenas. Metástasis a ganglios linfáticos extra abdomino-pélvicos.
V	Tumor bilateral al diagnóstico

TRATAMIENTO

El manejo actual del Tumor de Wilms se basa principalmente en las recomendaciones de dos grupos: The National Wilms' Tumour Study (NWTS) en Estados Unidos y la International Society of Paediatric Oncology (SIOP) en Europa. Ambos grupos han obtenido un porcentaje de supervivencia alrededor del 90%.

La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento, aunque la mejoría en el pronóstico en el siglo pasado se ha atribuido a los avances en la quimioterapia. Actualmente los

protocolos de tratamiento se enfocan no solo en mejorar el porcentaje de sobrevida, sino en disminuir los efectos afversos y la morbilidad asociada.

Cirugía

La nefrectomía transperitoneal radical es el procedimiento de elección en tumores unilaterales. Si se demuestra un riñón contralateral normal en estudios de imagen, no es necesaria la exploración de dicho riñón durante la cirugía.

Se debe asegurar la resección en bloque del tumor sin contaminar el campo quirúrgico. Los factores de riesgo para la recurrencia local del tumor incluyen: histología desfavorable, resección incompleta del tumor y cualquier diseminación del tumor. Se deben tomar muestras siempre de los ganglios hiliares, para-aórticos y de la cava ipsilaterales.

Cuando se determina un tumor inoperable, se considera de inicio en estadio III y se debe tratar de acuerdo a dicho estadio.

Se han hecho estudios con la resección laparoscópica del tumor (Duarte et al.), en pacientes con Tumor de Wilms unilateral no metastásico que recibieron quimioterapia preoperatoria, con buenos resultados, sin complicaciones postoperatorias. Sin embargo la utilidad de la laparoscopia es limitada debido a la preocupación sobre el riesgo de diseminación y la certeza en el estadiaje quirúrgico.

La nefrectomía parcial puede ser considerada cuando el tumor se encuentra localizado a un solo polo, sin evidencia de involucro vascular o del sistema colector, si existen márgenes limpios entre el tumor y las estructuras que le rodean, si el paciente es monorreno, y si el riñón afectado demuestra función adecuada. Menos del 5% de los pacientes con tumor unilateral pueden ser candidatos para nefrectomía parcial al diagnóstico.

En los pacientes con tumor de Wilms bilateral se prefiere el inicio de quimioterapia neoadyuvante con el fin de disminuir el tamaño del tumor y tratar de preservar el riñón, debido a que alrededor del 15% de los pacientes con tumor bilateral desarrollan insuficiencia renal a 15 años de la cirugía.

La NWTS recomienda 6 semanas de tratamiento neoadyuvante y posterior evaluación con TAC o RM. Si el paciente no ha tenido una buena respuesta, se recomienda la biopsia del riñón para determinar el tipo histológico. Se puede dar un segundo ciclo de quimioterapia, sin embargo, todos los pacientes deben ser sometidos a cirugía tras 12 semanas de inicio del tratamiento.

Se prefiere la nefrectomía parcial siempre y cuando no se comprometa la adecuada resección tumoral y se puedan dejar los márgenes negativos de tumor. Se opera en primera instancia el riñón con menor carga tumoral, en caso de ser lograda la excisión completa del tumor y se deja el riñón con una adecuada función, se realiza la nefrectomía radical contralateral.¹⁵

COMPLICACIONES

La complicación transquirúrgica más frecuente es el sangrado, seguido de la obstrucción del intestino delgado que ocurre en alrededor del 5% de los pacientes. La ascitis quilosa también se ha reportado como complicación menos frecuente. Los factores de riesgo para complicaciones quirúrgicas incluyen diámetro del tumor mayor a 10 cm, y extensión del tumor en la vena cava inferior o el atrio derecho.

La quimioterapia preoperatoria puede influir en la frecuencia de las complicaciones al disminuir el tamaño del tumor. Un reporte del SIOP, en donde se dieron 4 a 8 semanas de quimioterapia neoadyuvante, mostró un porcentaje total de complicaciones del 5%. Un estudio prospectivo comparativo entre pacientes del NWTS-5 y SIOP-93-01, mostró un porcentaje de complicaciones global de 9.8% en el primer grupo contra un 6.4% en el segundo. Además se mostró una disminución en la incidencia del estadio III en el grupo SIOP (14.2%), comparado con el NWTS-5 (30.4%).

En los pacientes muy jóvenes, las terapias de citorreducción pueden afectar de forma irreversible el crecimiento y desarrollo. Se ha demostrado en algunos estudios que hasta el 60% de los adultos jóvenes sobrevivientes, llegan a manifestar algún problema crónico.¹⁶ Las mayores secuelas a largo plazo son la cardiotoxicidad, problemas musculoesqueléticos, problemas de reproducción y desarrollo de neoplasias secundarias.

La radioterapia tiene consecuencias principalmente sobre el crecimiento y desarrollo de los tejidos como la escoliosis.¹⁷ La disminución en la estatura final, es dependiente de la dosis total de radiación, edad de tratamiento y área de aplicación.

La fertilidad es un área que puede resultar gravemente afectada. La radiación testicular produce hipogonadismo y azoospermia temporal, se puede presentar retraso en la maduración sexual. En las mujeres se ha visto que la radiación puede ocasionar ovarios de menor tamaño o ausentes, falla ovárica prematura e incluso menopausia precoz.

Se ha visto que los sobrevivientes al tratamiento tienen el 1% de riesgo de incidencia para el desarrollo de neoplasias secundarias a 10 años y de 1.6% a 15 años.¹⁸ Las neoplasias secundarias incluyen sarcomas de hueso y tejidos blandos, cáncer de mama, carcinoma hepatocelular, linfoma, tumores gastrointestinales, melanoma y leucemias. A pesar de los potenciales efectos adversos, la tasa de supervivencia a largo plazo es de más del 80%, siendo menos del 20% los que experimentan morbilidad importante a 20 años del diagnóstico.

La incidencia de insuficiencia renal post-tratamiento en tumor de Wilms unilateral es baja (0.25% en el NWTs).¹⁹ La mayoría de ellos fueron niños con algún síndrome genético que les condicionaba afección renal agregada.

PRONÓSTICO

En el cuarto NWTs el porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a 2 años se reportó en 91%, sin embargo existen algunas variedades histológicas como los tumores anaplásicos, sarcomas de células claras, y tumores rabdoideos del tumor que siguen siendo resistentes a tratamiento. Alrededor del 10% de los pacientes tienen mal pronóstico, dentro de los cuales intervienen variables como histología desfavorable, deleción cromosómica de 1p y 16q, presencia de nódulos linfáticos a distancia, y tumores bilaterales

Aproximadamente un 10% de los paciente tienen características histopatológicas que están asociadas con una alta incidencia de recidiva y muerte. La histología es uno de los factores más importantes que establecen un pronóstico en los niños con tumor de Wilms. La anaplasia se presenta en aproximadamente un 5% de los pacientes con tumor de Wilms. La definición de anaplasia focal se basa principalmente en su

topografía, en donde se requiere que los cambios nucleares estén confinados a una región específica del tumor primario y a la ausencia circundante de la lesión en porcentaje menor del 10% de los campos examinados. La anaplasia difusa es diagnosticada cuando se presenta en más de una porción del tumor o se encuentra en cualquier sitio extrarrenal o metastásico, incluyendo infiltrados a vasos del seno venoso, ganglionares y extracapsulares.⁹

Existe una correlación estadísticamente significativa entre la estirpe histológica del tumor y el rango de sobrevida libre de enfermedad, así como el estadio y el rango de sobrevida. Existen otros factores pronósticos que van a determinar la evolución de la enfermedad, tales como: el involucro de nódulos linfáticos, recaída local, la presencia de restos nefrogénicos y edades mayores de presentación. El curso clínico de la enfermedad está influenciado principalmente por la presencia de anaplasia difusa.¹¹

El tumor de Wilms es una neoplasia que tiene la capacidad de recidivar en varias partes del cuerpo, las zonas más frecuentes son: lecho renal primario, pulmón, hígado, ganglios de abdomen, huesos, cerebro y otras. La recidiva tras un tiempo libre de enfermedad prolongado es de mejor pronóstico que una recidiva temprana.

Las recidivas tras tratamiento intensivos tienen peor pronóstico que las que son consecuencia de un tratamiento incompleto.¹⁰

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El Tumor de Wilms representa el tipo más frecuente de cáncer abdominal en niños, en México y en Estados Unidos de América.

Los pacientes requieren tratamientos largos y costosos, que pueden dejar secuelas al término de los mismos.

Hay diferentes esquemas de tratamiento descritos en la literatura para los pacientes con Tumor de Wilms, no existiendo hasta el momento evidencia clara de ser mejor uno sobre otro.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El uso de quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento del Tumor de Wilms, proporciona mejores resultados en cuanto a mejor sobrevida y menos complicaciones postquirúrgicas, comparado con la resección inicial de la masa?

IV. JUSTIFICACIÓN

Las Revisiones Sistemáticas son los mejores estudios de investigación para poder evaluar un tratamiento específico en una determinada enfermedad, en este caso Tumor de Wilms.

Existen en la literatura revisiones literarias acerca del pronóstico y resultados con cada una de las dos tendencias principales en el manejo de pacientes con Tumor de Wilms (NWTS vs SIOP), sin embargo no existe hasta ahora una Revisión Sistemática en donde se compare el manejo de los dos grupos que nos permita tener resultados más objetivos acerca de la mejor opción de tratamiento en pacientes con Tumor de Wilms, por lo que se hace necesaria la realización de la presente revisión sistemática.

V. HIPÓTESIS

Los pacientes con Tumor de Wilms unilateral que son manejados con nefrectomía inicial tienen mejor pronóstico y menos complicaciones postquirúrgicas, que aquellos manejados con quimioterapia neoadyuvante.

VI. OBJETIVOS

- Realizar una revisión sistemática de estudios clínicos realizados con los protocolos del NWTs y SIOP para evaluar la mejor opción de tratamiento en los pacientes con Tumor de Wilms.
- Detectar las complicaciones más frecuentes en el tratamiento de pacientes con Tumor de Wilms, referidas en la literatura revisada.

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Revisión Sistemática

Para la localización de artículos, el estudio se llevó a cabo mediante búsquedas en las bases de datos PUBMED, OVID, EBSCO y COCHRANE.

Las palabras claves utilizadas para la búsqueda fueron: “Wilms Tumor”, “Nephroblastoma”, “NWTS”, “SIOP”, “treatment”, “chemotherapy”.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE ARTÍCULOS

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas que se centren en el tratamiento del Tumor de Wilms en pacientes pediátricos, en base al protocolo del NWTS.
- Ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios de cohorte, revisiones sistemáticas que se centren en el tratamiento del Tumor de Wilms en pacientes pediátricos, en base al protocolo del SIOP.
- La edad varió de recién nacidos a 18 años de edad con diagnóstico de Tumor de Wilms
- Se tomaron en cuenta los artículos que trataran sobre tratamiento en Tumor de Wilms unilateral, independientemente del estadio histopatológico.
- Artículos publicados en idioma inglés y español

VII. RESULTADOS

En la búsqueda se encontraron 37 artículos referentes al manejo establecido para el Tumor de Wilms de las dos corrientes existentes (NWTS y SIOP). De estos, sólo en 1 se logró realizar un análisis comparativo entre los dos grupos.

El estudio corresponde al de Mitchell C. publicado en el European Journal of Cancer en 2006. En el estudio se analizó comparativamente el número de eventos adversos, número de muertes, supervivencia libre de enfermedad a 5 años y la frecuencia en la Ruptura transoperatoria.

En el estudio se incluyeron a 205 pacientes entre 6 meses y 16 años. Se excluyeron a los pacientes con tumor bilateral y en los que el diagnóstico no era certero.

En el estudio se encontraron los siguientes resultados:

VARIABLE	NWTS	SIOP
Número de pacientes	103	102
Número de eventos adversos	19	23
Muertes	13	11
Supervivencia libre de enfermedad (5 años)	79.6%	89%
Ruptura transoperatoria	15	0

ESTADIO DEL TUMOR	NWTS	SIOP
I	54.3%	65.2%
II	14.9%	23.9%
III	9.8%	29.8%

En este trabajo se encontró una amplia diferencia entre la supervivencia de ambos grupos, siendo 10% mayor en el grupo de la SIOP, sin embargo en los otros estudios revisados se reporta una supervivencia similar entre los dos grupos, siendo en ambos de alrededor del 90%, por lo que debemos de tomar con reserva dicho punto del artículo en cuestión. En el artículo de Sultan I. de 2009 se reporta una supervivencia libre de enfermedad a 3 años de 87.5% en el NWTS y de 83.3% en el SIOP.

En el estudio de Reinhard H. en 2004 se reporta un riesgo de 1.3% de recibir quimioterapia en tumores benignos. En el mismo estudio se observó una reducción de

aproximadamente 50% en el volumen tumoral después del tratamiento inicial con quimioterapia.

Dentro de los efectos adversos más comunes encontrados en los pacientes tratados con el protocolo de la SIOP son:

EFFECTOS ADVERSOS DE QUIMIOTERAPIA	TOTAL
Leucopenia grave	35%
Trombocitopenia	27%
Infecciones graves	< 5%

En el artículo de Fuchs J. de 2009 que incluyó a 757 pacientes, se reportó ruptura transquirúrgica en 12% de los paciente con nefrectomía primaria y 3.2% en los pacientes con quimioterapia primaria. Asi mismo en el estudio de Stehr M. en 2005 se encontraron complicaciones transquirúrgicas en 25% de los pacientes con resección primaria, contra 8% de los pacientes con quimioterapia neoadyuvante.

IX. DISCUSIÓN

En la literatura revisada, los puntos a favor de la nefrectomía inmediata comparado con la administración de quimioterapia neoadyuvante son:

1. La administración de tratamiento quimioterapéutico a pacientes con enfermedad benigna en los ensayos de la SIOP.
2. La administración de quimioterapia a pacientes con otro tumor maligno de histología diferente al nefroblastoma.
3. Modificación en la histología del tumor.
4. Pérdida en información del estadio inicial del tumor.

Por otro lado, los puntos que apoyan al tratamiento con quimioterapia neoadyuvante son:

1. Reducción del tamaño tumoral, lo que permite un procedimiento quirúrgico más simple y con menor riesgo de ruptura intraoperatoria, reduciendo la posibilidad de recurrencia local y a distancia.
2. Es posible reducir el uso de antraciclinas y radioterapia en el tratamiento postquirúrgico, reservándose para aquellos pacientes con mala respuesta a la quimioterapia neoadyuvante de primera línea.

El principal problema en la comparación de los regímenes de tratamiento es que los sistemas de estadificación no son equivalentes entre sí, haciendo incluso que cambie el estadio del tumor de un sistema a otro, al recibir quimioterapia preoperatoria.

X. CONCLUSIONES

Actualmente el tratamiento del Tumor de Wilms, está guiado por dos principales grupos, el NWTS y el SIOP, siendo la diferencia fundamental el uso o no de quimioterapia neoadyuvante.

En la comparación acerca de la supervivencia total y libre de enfermedad entre estos grupos, no se reportan diferencias importantes en la literatura, presentando ambos tasas de alrededor del 90% en el seguimiento de hasta 5 años.

Resulta complicado equiparar ambas corrientes, debido a la disparidad en la estadificación propuesta por los grupos. En términos generales se observa un mayor porcentaje de complicaciones transquirúrgicas en el tratamiento propuesto por la NWTS. Por otra parte en el SIOP se expone el paciente a efectos adversos por la quimioterapia preoperatoria; además de existir un riesgo de recibir quimioterapia equívoca en pacientes con tumores benignos o tumores malignos de otra histología.

Con la información disponible hasta el momento, no se puede establecer categóricamente un régimen terapéutico superior al otro; sin embargo es importante que en el hospital se conozcan ambos protocolos y se utilice el que se considere mejor de acuerdo a la experiencia del cirujano.

Se necesita continuar con trabajos de investigación comparativos, con el fin de intentar confrontar ambos grupos de estudio y tratar de establecer el que proporcione mayores ventajas y menos efectos adversos en los pacientes.

XI. BIBLIOGRAFÍA

1. James A O'Neil Jr, Jay L Grosfeld et al. Principles of Pediatric Surgery. Sixth Edition. 2006.
2. Rivera-Luna R. Cruz MOJ, Borrego RR, Martínez GG. Panorama actual de la oncología pediátrica. Anales médicos 1980; 25: 102-11.
3. Fajardo A, Mendoza S, Valdez M, Mejía A, Yamamoto K. Frecuencia de Neoplasias Malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio Multicéntrico. Bol Med Hosp Infantil Mex. 1996; 67:1240-1245.
4. Juárez L, Epidemiología del Tumor de Wilms en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. 2008.
5. Parkin DM, Stiller Ca, Drapar GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cáncer. Int J Cancer 1988; 42: 511-20.
6. Green DM, D'Angio GJ, Pizzo PA, et al. "Principles and Practice of Pediatric Oncology", 4th Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 2001.
7. Nollet F, Geert B, Molemans F, Van Roy F. Genomic Organization of the Human b-Catenin Gene (CTNNB1). Genomics 1996; 32, 413-424.
8. Keneko YO, Homma CH, Maseky NA, et al. Correlation of chromosome abnormalities with histological and clinical features Wilms and other childhood renal tumors. Cancer Res 1992; 51: 937-942.
9. Faria P, Beckwith JB, Mishra K et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor- new definitions with prognostic significance; A report from the National Wilms Tumor Study Group. Am J Surg Pathol 1996; 20: 909-920.
10. Grundy P, et al. Prognostic factors of children with recurrent Wilms tumor: Results from the second and third NWTS. J Clin Oncol 1989; 7 638-647.
11. Jenkner A, Camassei FD, Boldrini R, de Sio L, Rava L, Bosman C, Boligno C. Renal neoplasm of childhood: a clinicopathologic study, J Ped Surg 2001; 36; 522-527.
12. Koesters R, Ridder R, et al. Activation of the Beta-catenine proto-oncogene is a common event in the development of Wilms tumor. Cancer Res. 1999; 59: 3880-3882.
13. Maiti, E. Frequent association of B-catenin mutations in Wilms tumor. Cancer Res 2000; 60: 6288-6292.
14. Aschcraft, Keith W. Cirugía Pediátrica, tercera edición; 2002, 905-914
15. Edmund Y, Michael L. R, Current management of Wilms' tumor in children. J Pediatr Urol 2009; 5, 56-65
16. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit Jr ME, Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood cancer Survivor Study. J Clin Oncol 2001;19: 3163-3172.
17. Kremer LC, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voute PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. Ann Oncol 2002;13: 819-829.
18. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D'Angio GJ, Green DM. Second malignant neoplasms following treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1995;13: 1851-1859.
19. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report of the National Wilms' Tumor Study Group. Med Pediatr Oncol 1996;26: 75-80.