

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA

HOSPITAL GENERAL GAUDENCIO GONZALEZ GARZA

SERVICIO DE ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

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

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

P R E S E N T A

DR. ERNESTO MARTÍNEZ MARQUINA

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DRA. SUSANA ELIZABETH ANAYA AGUIRRE.

INVESTIGADORES ASOCIADOS.

DRA. SANDRA ALICIA SANCHEZ FELIX.

DRA. ANA BERENICE AGUILAR ROMAN

DR. MIGUEL ÁNGEL VILLASIS KEVEER

México, Distrito Federal Febrero 2015.



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.

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Dra. Susana Elizabeth Anaya Aguirre

Enc. de la Jefatura de Oncología Pediátrica HG del CMN la Raza

E-mail: s311276@hotmail.com

Teléfono: 55 44 63 33 33

INVESTIGADORES ASOCIADOS

Dra. Sandra Alicia Sánchez Félix

Enc. de la División de Pediatría del HG del CMN la Raza

E-mail: polosan@infosel.net.mx

Teléfono: 555 451 0690

Dra. Ana Berenice Aguilar Román

Médico adscrito al servicio de oncología pediátrica HG del CMN La Raza

E-mail: anybere_ar@hotmail.com

Teléfono: 55 39 77 92 02

Dr. Miguel Ángel Villasis Keever

Investigador Titular A

Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica CMNSXXI

E-mail: miguel_villasis@hotmail.com

Teléfono: 55 40 67 28 32

Dr. Ernesto Martínez Marquina

Residente del cuarto año de Pediatría Médica del HG CMN la Raza

E-mail: kinnas2004@hotmail.com

Telefono: 55 63 16 30 91

ÍNDICE

ÍNDICE	3
RESUMEN	4
ANTECEDENTES	5
JUSTIFICACIÓN	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
HIPÓTESIS GENERAL	17
OBJETIVO GENERAL	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO	18
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	18
CONSIDERACIONES ÉTICAS	18
FACTIBILIDAD	18
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	26
ANEXOS	27
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	28

RESUMEN

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

Autores: Anaya-Aguirre Susana, Sánchez-Félix Sandra, Aguilar-Román Ana Berenice, Villasis-Keever Miguel Ángel, Martínez-Marquina Ernesto.

INTRODUCCIÓN

El Tumor de Wilms es un tumor embrionario, se origina a partir de precursores embrionarios, que se manifiesta principalmente de dos maneras: perilobar e intralobar ¹, sin embargo también se incluye un amplio espectro de presentaciones que van desde las formas indiferenciadas hasta las formas teratoides, esta última compuesta de músculo, hueso y diferentes tipos de células epiteliales; el Tumor de Wilms se relaciona a otras alteraciones congénitas hasta en un 12% al 15%, las más frecuente son: aniridia, anomalías del tracto urinario y hemihipertrofia; así como su asociación a diferentes síndromes entre los cuales se incluye: Síndrome de WAGR, Síndrome de Denys Drash y Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

OBJETIVO

Se determinará la sobrevida global (SG) en los pacientes pediátricos diagnosticados con Tumor de Wilms en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Médico Nacional la Raza durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero del 2002 al 31 de Diciembre del 2012.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Descriptivo retrospectivo. Se realizará revisión de los expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros médicos electrónicos de los pacientes con diagnóstico reciente de Tumor de Wilms, en el lapso comprendido del 1 de Enero del 2002 al 31 de Diciembre del 2012, se incluirá en el registro: edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento su respuesta y evolución al mismo, para posteriormente incluirlos en una base de datos electrónica para determinar la SG.

Análisis estadístico: Se realizará determinando las curvas de Kaplan Meier de SG, así como mediante la prueba de Log Rank se comparará si hay diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de acuerdo al estadio, el tipo de histología y la presencia o ausencia de recaídas.

RESULTADOS

Fueron en total 68 pacientes, 26 hombres y 42 mujeres con una edad promedio al momento del diagnóstico de 45 meses, en total fueron 15 pacientes en Estadio I, 10 pacientes en Estadio II, 22 pacientes en Estadio III, 13 pacientes en EIV y 2 pacientes en Estadio V. En cuanto al tipo de histología 58 pacientes fueron de histología favorable y 4 pacientes de histología desfavorable. De estos pacientes fueron analizadas la SG de acuerdo al estadio, histología y presencia o ausencia de recaídas. De los 68 pacientes fueron eliminados 6 por tener datos incompletos y solo se obtuvieron datos completos de 62 pacientes los cuales se les analizó. La sobrevida global a 5 años de estos 62 pacientes fue del 95.2%. Se llevó a cabo el análisis estadístico de los diferentes estadios de la enfermedad con la prueba de Log-Rank en la cual se aprecia una diferencia significativa $P=0.32$, ya que los pacientes en Estadio I y II vivieron el 100%, mientras que en el estadio III vivieron solo el 95.5% y en el estadio IV vivieron el 84.6%. Mientras que cuando el tumor se encontró bilateralmente en dos casos estos pacientes vivieron el 100%. En cuanto a la supervivencia de los pacientes por tipo de histología, los pacientes con histología favorable en total 58, fallecieron 2, vivieron el 96.6% con un tiempo de seguimiento de 8 años, los pacientes con histología desfavorable 4, falleció 1, vivieron el 75%

de los pacientes, con un tiempo de seguimiento de 4.8 años. Al llevar acabo el análisis estadístico de Log-Rank se aprecia una diferencia significativa entre estos dos grupos $p=0.042$, ya que los pacientes con histología favorable tuvieron menos fallecimientos, lo que es esperado debido a que la histología desfavorable su naturaleza es más agresiva. En cuanto a la supervivencia de los pacientes por presencia de recaídas se realizó el análisis estadístico de Log-Rank durante todo el tiempo de seguimiento se aprecia que los pacientes sin recaída (56) vivieron el 94.6%, mientras que los pacientes con recaída (6) vivieron el 100%, presentando una significancia estadística marginal de $p=0.57$.

CONCLUSIONES

La SG de los pacientes con Tumor de Wilms en el periodo comprendido del 2002 al 2012 fue del 95.2%, similar a lo reportado en la literatura internacional. Los pacientes con estadios III y IV tienen menos sobrevida global, en los pacientes en recaída la quimioterapia con ICE es benéfica y otorga buena supervivencia en los niños con Tumor de Wilms.

ANTECEDENTES

PREVALENCIA

El cáncer infantil es la segunda causa de muerte en los países industrializados ², aproximadamente la mitad de estos tumores se diagnostican antes de los 5 años de edad, lo que refleja la presencia de alteraciones in útero o perinatales en su desarrollo. Los tumores renales representan aproximadamente el 6% de todos los tumores en la población pediátrica y cerca del 10% de los tumores que se presentan entre el primer año y los 4 años de vida ³, el tipo más frecuente de estos es el Tumor de Wilms o nefroblastoma, presentándose en un 90% al 95% de los casos^{3,4}, siendo así el tumor renal primario más frecuente.

El tumor de Wilms, junto con los tumores del Sistema Nervioso Central, es el tumor sólido más frecuente en los niños ⁵, el segundo tumor intraabdominal más frecuente y el quinto de los tumores en Pediatría. En los Estados Unidos de Norte América tiene una incidencia de 8 casos por millón ⁴, es más frecuente en los niños con ascendencia africana; tal como se demostró en un estudio realizado en Texas, donde se situó en el quinto lugar de los tumores en la población negra y en el noveno lugar en la población caucásica ⁶.

El 78% de todos los pacientes con Tumor de Wilms son diagnosticados antes de los 5 años de edad, presentando un pico máximo de incidencia entre los 2 y 3 años de edad ⁴, la mayoría de los casos se presentan de manera esporádica, sin embargo hasta en un 5% al 10% son de carácter familiar y no se han relacionado de manera directa con alteraciones de los genes WT1 y WT2 ⁴, por lo que otros pudieran estar involucrados, otros hallazgos genéticos encontrados son pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 16q (pérdida de una de las dos copias de una región cromosómica), presente hasta en un 20% de estos tumores, también la pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 1p, que se encuentra aproximadamente en un 12% y pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 11p en un 33% ⁴.

En los adultos la iniciación y progresión tumoral ocurre como consecuencia del acumulo de alteraciones genéticas, las cuales ocurren por lo general en el transcurso de años; a diferencia de la iniciación y progresión tumoral en los niños, que se presentan en lapso de meses, secundario a alteraciones de los genes que participan en el desarrollo embrionario normal ⁷.

El Tumor de Wilms se asocia con los Síndromes de WAGR, Síndrome de Denys Drash y Síndrome de Beckwith-Wiedemann.

SÍNDROME DE WAGR

Es la asociación de Tumor de Wilms, aniridia, malformaciones urinarias y retraso mental; la alteración cromosómica se encuentra en pequeñas mutaciones deleciones-inserciones del cromosoma 11p13 ⁸, en esta región se encuentra la codificación del gen WT1. Los niños con esta alteración tienen un riesgo del 30% al 40% de cursar con Tumor de Wilms.

SÍNDROME DE DENYS DRASH

Es la asociación de Tumor de Wilms, falla renal temprana con esclerosis mesangial y pseudohermafroditismo, es secundaria a mutaciones en el gen WT1; el 50% al 90% de estos pacientes desarrollarán tumor de Wilms ⁹.

SÍNDROME DE BECKWITH-WIEDEMANN

Síndrome cuyas manifestaciones son secundarias a hiperplasia fetal y visceromegalia, la cual incluye: riñón, hígado, páncreas, corteza suprarrenal, gónadas, hemihipertrofia, macroglosia, así como defectos de la pared abdominal (onfalocele, hernia umbilical y diastasis de rectos), microcefalia, retraso mental, hipoglicemia, gigantismo somático y la predisposición a tumores embrionarios como: el Tumor de Wilms, hepatoblastoma, neuroblastoma, y rabdomiosarcoma; estas manifestaciones son secundarias a alteraciones en diferentes genes, especialmente a nivel del cromosoma 11p15, este locus hace referencia al gen WT2 ⁴.

Las personas con diagnósticos de estos síndromes deben de ser estudiadas cada 3 meses con ultrasonido abdominal, con el fin de detectar oportunamente procesos neoplásicos.

PATOLOGÍA

El Tumor de Wilms es derivado del blastema metanéfrico primitivo, se asocia con anomalías del desarrollo del riñón llamados restos nefrogénicos, por lo que se ha relacionado con una morfogénesis anormal del riñón¹⁰, macroscópicamente se presenta como una masa grande solitaria de color blanco grisáceo, bien circunscrita, redondeada y de consistencia blanda, al corte se muestran áreas pálidas, sólidas y zonas quísticas con necrosis y hemorragia¹¹; al estudio histopatológico se caracteriza por la presencia de: blastema persistente, displasia tubular (epitelial) y estroma (mesénquima) de soporte; por la coexistencia de estos tres componentes se ha usado el término de trifásico, sin embargo el Tumor de Wilms puede ser bi o monofásico¹¹, otros hallazgos encontrados en el estudio histopatológico es la presencia de: células ciliadas, células mucinosas, células endocrinas productoras de renina, neuroepitelio, neuroblastos, rabiomioblastos, células ganglionares maduras, neuroglia, tejido adiposo, cartílago, hueso y células hematopoyéticas ¹¹.

La contribución del National Wilms Tumor Study (NWTs) es el reporte de Becwith y Palmer, los cuales dividieron el Tumor de Wilms en diferentes tipos histopatológicos, teniendo esta un factor pronóstico, se definieron dos tipos de histología: los de histología favorable y los de histología no favorable, este último posee una extrema anaplasia citológica y nuclear, se encuentra hasta en el 5% de los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms, siendo más frecuente en niños de mayor edad, con un pico máximo a los 5 años de edad y en pacientes afroamericanos; la anaplasia puede ser local o difusa, la de tipo local tiene un pronóstico más favorable ⁴.

ALTERACIONES GENÉTICAS EN EL TUMOR DE WILMS

El gen WT1 es necesario en el desarrollo normal del tejido: gonadal, renal, epicárdico, suprarrenal, retina ¹² y del sistema hematopoyético ¹³, fue descubierto como un gen supresor de tumores en 1990 por Bruening et al. codifica una proteína de 52 kDa, la cual posee un dominio N-terminal que participa en las interacciones RNA/proteína crítica reguladora de la transcripción; un dominio C-terminal implicado en las interacciones del RNA y proteínas; además alberga 4 dedos de zinc y dos señales de localización nuclear que permiten su unión a secuencias de DNA para el crecimiento y diferenciación celular¹³.

La presencia de dedos de zinc del WT1, lo convierte en un regulador potente de un gran número de genes como: los que codifican para factores de crecimiento (TGF-beta, CSF1), receptores de factores de crecimiento (Insulina R, IGF-IR, EGFR), factores de transcripción (EGR, WT1, cMyc, Pax2, Dax 1 y Sry) y de otras proteínas como: ODC, MDR1, Hsp70, p21 y Bcl 2; los cuales han sido identificados como genes diana de WT1, además la proteína WT1 interactúa con p53 y SAT3 en la modulación y expresión del mismo WT1¹³.

La expresión del WT1 en la etapa embrionaria es baja pero indispensable para la diferenciación celular de las células madre al metanefros ⁴, así como para el desarrollo del mesodermo intermedio y en la transición mesénquima-epitelial del riñón; posteriormente será la expresión del gen Wnt, necesaria para el desarrollo completo del epitelio de la vesícula renal ⁷. A pesar de su importancia en el desarrollo tumoral y de la embriogénesis se conocen pocos los mecanismos fisiológicos que regulan su expresión, se han propuesto como reguladores de la activación a Sp1, Pax 2 y el mismo WT1 ¹².

Las mutaciones en el WT1 se encuentran asociadas a alteraciones en el gen WTX, cuya proteína contribuye a la degradación de la beta catenina, lo cual ocurre hasta en el 15% al 20% de los casos, sin embargo es posible que estas mutaciones se presenten posteriores a la mutación del WT1 ⁷.

Las mutaciones del gen WT2 localizado en la región cromosómica 11p15, como pérdida de heterocigosidad (LOH) o pérdida de la impronta (LOI) se encuentran en gran número de casos de Tumor de Wilms esporádico; la disomía uniparental 11p15 (UPD) o su duplicación en los pacientes con Síndrome de Beckwith-Wiedemann conllevan a un riesgo aumentado en el desarrollo de Tumor de Wilms ⁷. Todas estas alteraciones

producen una metilación aberrante de la región de control impronta 1 (ICR1), manifestándose con la expresión bialélica del IGF2^{6,14}, presente hasta en un 70% de los pacientes con Tumor de Wilms¹⁴, sin embargo la presencia de esta mutación en tejido normal y la ausencia de tumores en ratones con mutaciones de ICR1, implica que esta por sí sola no es suficiente para el desarrollo de tumores⁷.

Otros genes implicados con poca frecuencia en el Tumor de Wilms son: FWT1 loci 17q12-q21, FWT2 loci 19q13.4⁷, NSD1, WHSC1 y metiltransferasa K36¹²; NSD1 se inactiva en el Síndrome de Sotos, condición congénita asociada a una mayor susceptibilidad al desarrollo de Tumor de Wilms; la alteración en WHSC1 lleva el nombre de Síndrome de Wolf-Hirshhorn, condición genética asociada a hipoplasia renal, estos hallazgos sugieren que reguladores comunes en el desarrollo embrionario renal influyen de cierta manera en la diferenciación y proliferación tumoral¹⁰.

SIX2 y CITED1 son reguladores transcripcionales específicos de las células progenitoras nefrogénicas que participan en la autorrenovación celular del riñón embrionario¹⁵, se ha demostrado la expresión del RNA de SIX2 y de sus proteínas, en el Tumor de Wilms, sin importar la histología (favorable o no favorable) las cuales no se expresan en el riñón normal.

Barroca encontró que el Tumor de Wilms tipo blastemal, presenta mala respuesta a la quimioterapia, la cual se manifiesta por poca necrosis-apoptosis tras su administración; demostrando que los tipos histopatológicos presentan diferentes sensibilidades a los quimioterapéuticos, secundario a sus propiedades proliferativas y de su capacidad de apoptosis-necrosis, sin embargo no se han realizado estudios moleculares que confirmen esta teoría; en este contexto el gen miR-106b que se dirige a genes supresores de tumores PTEN, así como a la ciclina dependiente del inhibidor de la cinasa p21/CDKN1A y pro-apoptótica Bcl-2 miembro de la familia BCL2L11, la supresión de una sola de estas vías por la expresión excesiva de miR-106b, tiene el potencial de dar lugar a un blastema altamente proliferativo con una reducción en la apoptosis¹⁶.

El gen p53 tiene entre sus funciones codificar una proteína que detiene el ciclo celular cuando se ha producido daño en el ADN; cuando el daño no se puede reparar se produce apoptosis. Las mutaciones a nivel de p53 se producen más frecuentemente en los tumores de adultos que en los tumores pediátricos, sin embargo estas alteraciones en el gen, se encuentra presentes en el Tumor de Wilms tipo anaplásicos, presentando poca respuesta a la quimioterapia ya que la apoptosis mediada por p53 parece estar inactivada⁴.

Al comparar el perfil de cromatina en las células del Tumor de Wilms, del riñón normal y de las células madre embrionarias, se observa en el Tumor de Wilms grandes dominios de cromatina activos, los cuales también se encuentran presentes en las células madre embrionarias pero ausentes en las células normales; estos dominios corresponden a genes críticos en el desarrollo del riñón, reguladores de cromatina embrionaria como p16, sugieren el origen del Tumor de Wilms de causa epigenética¹⁰.

TUMOR DE WILMS ANAPLÁSICO

La anaplasia celular en el Tumor de Wilms se caracteriza por la presencia de: atipia celular, múltiples mitosis y núcleos gigantes e hiper cromáticos^{14, 17}, su sola presencia, ya sea focal o difusa, indica un aumento en su agresividad aun en estadios tempranos de la enfermedad, siendo el único criterio para la determinación de histología no favorable y por lo tanto factor pronóstico, la pérdida de genoma 4q y 14q son específicos de tumores anaplásicos⁴.

TUMOR DE WILMS TERATOIDEO

Variend et al. denominaron como Tumor de Wilms Teratoideo, al nefroblastoma que contiene componentes heterólogos como: tejido adiposo, tejido glial, músculos, cartilago o hueso, mientras que Fernández et al. lo consideraron como aquel tumor en que estos componentes representan menos del 50% de la neoplasia; de acuerdo con criterios Beckwith los componentes tumorales deben encontrarse enteramente dentro de la cápsula renal y debe haber una clara evidencia de tejido renal¹⁸.

Es un tumor extremadamente raro, se han registrado en la literatura aproximadamente 17 casos, la mayoría de estos tumores fueron detectados entre los 2 y 4 años; es un tumor poco agresivo, donde el pronóstico es muy bueno si se extirpa de manera completa¹⁸; actualmente se recomienda la quimioterapia sin importar el tamaño, estadio, edad o momento de diagnóstico; debido a su rareza aún no se han determinado protocolos de quimioterapia ¹⁸.

CUADRO CLÍNICO: SIGNOS Y SÍNTOMAS

La presencia de una masa abdominal asintomática es el signo más frecuente⁴, la cual por lo general es descubierta por los padres o cuidadores en el 90 % de los casos¹⁹; la hematuria macroscópica es por lo general secundaria a un traumatismo y se presenta en un 20% al 30% de los pacientes ^{4,14,17}; hipertensión arterial sistémica secundaria a la producción de renina por las células tumorales⁴ o con menos frecuencia secundaria a la compresión de la vasculatura renal, se encuentra presente en un 25%; la policitemia está presente ocasionalmente y es secundaria a niveles elevados de eritropoyetina; trombos tumorales en la vena renal ^{14,17}, la vena cava o aurícula derecha se encuentran del 4% al 10%; las hemorrágicas son secundarias a reducción de los niveles de factor de Von Willerbrand y reducción del factor VIII.

La edad promedio de estos hallazgos es de los 42 a 47 meses para los tumores unilaterales y de 30 a 33 meses para los tumores bilaterales¹⁴. Un cuadro característico es la presencia de una masa abdominal de crecimiento rápido, anemia e hipertensión; la presencia de dolor y fiebre son síntomas asociados a hemorragia supcapsular ⁴.

ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS

Los estudios complementarios tienen como finalidad determinar el estado del riñón contralateral, así como descartar la presencia de metástasis a nivel de: pulmón, hígado, hueso o cerebro, por último descartar la existencia de trombos tumorales a nivel de la vena renal o de la vena cava inferior ⁴.

El ultrasonido es el estudio que se realiza de manera inicial, ayuda a determinar si la masa es de localización intra o extrarrenal, si es de consistencia quística o sólida ¹⁹; posterior a este, la realización de una tomografía de abdomen y pelvis es el estudio de elección para aquellos pacientes en los que se sospecha de tumor renal, permite la valoración del riñón contralateral, valora la infiltración tumoral a estructuras adyacentes, su extensión a la vena cava inferior o abdominal y la presencia de metástasis¹⁴; también es útil una Resonancia Magnética de pelvis y abdomen en la valoración inicial del paciente.

En el ultrasonido el Tumor de Wilms se aprecia como una masa heteroecoica, con focos variables de hemorragia, necrosis, y calcificaciones²⁰, en la Tomografía se observa como una masa esférica intrarrenal, iso o hipodensa en comparación con el tejido renal normal, con áreas de hemorragia y necrosis, el signo de la garra describe al tejido renal normal que se extiende alrededor del tumor; en la Resonancia Magnética se observa como una masa heterogénea hipointensa o isointensa¹⁷.

La radiografía de tórax es el método de elección en la detección de metástasis pulmonares, las cuales pueden estar presentes hasta en el 10% de los casos al momento del diagnóstico ¹⁷; si bien la Tomografía es más sensible en la detección de nódulos a este nivel, existe controversia en cuanto al tratamiento de lesiones que solo se descubren en la tomografía ya que no hay diferencias significativas en la supervivencia ²⁰.

Otros estudios que se emplean para estadificación son la realización de 18 fludeoxyglucosa por emisión de positrones (PET-PDG) y la difusión de imágenes ponderadas³, el PET-PDG es un escaneo no invasivo que no expone a radiación ionizante, con la exposición de alrededor de 10mSv se puede determinar las células con alta actividad metabólica y su delimitación de manera más nítida; en el estudio de Misch se concluyó que no es una técnica útil en la valoración preoperatoria, sin embargo su mayor utilidad es la detección de enfermedad residual y en el seguimiento de las recaídas, ya que ayuda a distinguir entre tejido cicatrizal y enfermedad activa ¹⁷.

CUADRO No 1. INVESTIGACION EN EL TUMOR DE WILMS

Historia Familiar de cáncer o de anomalías congénitas.
 Examen Físico: Detectar anomalías congénitas (aniridia, hemihipertrofia, anomalías genitourinarias), presión arterial y hepatomegalia.
 Hematología: Presencia o ausencia de: policitemia, anemia o trombocitopenia.
 Uroanálisis: Presencia o ausencia de hematuria.
 Química Sanguínea: Nitrógeno ureico, creatinina, ácido úrico, transaminasa, DHL, Fosfatasa Alcalina.
 Análisis de los Tiempos de Coagulación: TP, TTPa, niveles de Fibrinógeno, niveles del Factor VIII, niveles del Factor anti Von Willerbrand.
 Valoración Cardíaca: Electrocardiograma y Ecocardiograma, en especial en pacientes que recibirían Doxorubicina.
 Ultrasonido abdominal que incluya Doppler para determinación de flujos de la vena renal y de la vena cava inferior.
 Tomografía abdominal para la valoración de:
 La función del riñón contralateral.
 Presencia o ausencia de lesiones bilaterales.
 Valoración del compromiso de la vena renal o de la vena cava inferior.
 Metástasis a hígado.
 Radiografía de tórax para determinar la presencia de metástasis pulmonares.
 La valoración de estudio cromosómico solo está indicado en aquellos pacientes en los que se asocien otras anomalías congénitas como: aniridia, Síndrome de Becwith Wiedemann o Síndrome de Hemihipertrofia.

SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN

Los criterios de estadificación en el Tumor de Wilms se basan exclusivamente en la extensión anatómica del tumor, sin la consideración de factores genéticos, biológicos o marcadores moleculares, dos sistemas de clasificación se utilizan en la actualidad: un sistema basado en la cirugía desarrollado por la National Wilms Tumor Study (NWTs) y un sistema basado en la quimioterapia inicial desarrollado por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) ²¹. El sistema de estadificación más usado es el NWTs CUADRO No2.

CUADRO No2 ESTADIFICACION DEL TUMOR DE WILMS SEGUN NWTs

<p>Estadio I Resección quirúrgica completa del tumor con capsula intacta. Sin toma de biopsia o de ruptura del tumor previo a su resección. Sin infiltración tumoral a los sinusoides renales. Márgenes quirúrgicos negativos. Nódulos regionales negativos.</p>
<p>Estadio II Resección completa del tumor. Márgenes quirúrgicos negativos. Nódulos regionales negativos. Uno o más de los siguientes: Infiltración tumoral a la capsula renal. Extensión a la vasculatura renal fuera del parénquima renal.</p>
<p>Estadio III Tumor residual tras la cirugía, confinado al abdomen, con uno o más de los siguientes: Uno o más nódulos regionales positivos. Invasión al peritoneo. Presencia de tumor irreseccable. Siembras tumorales. Tumor resecaado en más de una pieza.</p>
<p>Estadio IV Presencia de metástasis hematógenas. Metástasis a nódulos linfoides fuera del abdomen y de la pelvis.</p>
<p>Estadio V Tumor bilateral</p>

TUMOR DE WILMS DE MUY BAJO RIESGO

Es aquel tumor que se detecta antes de los 24 meses de edad, con un peso menor de 550gr, unilateral, estadio I y de histología favorable ²²; en este grupo de pacientes, según el protocolo NWTS5, está indicada la realización de nefrectomía simple sin asociación de quimioterapia, logrando con esta técnica un periodo libre de enfermedad a los dos años del 86.5%.

PÉRDIDA DE LA HETEROCIGOSIDAD

La pérdida de heterocigosidad del DNA de los cromosomas 11p13, 11p15 ¹⁷ y 16q, en los Tumores de Wilms de histología favorable se asocia a una disminución de vida libre enfermedad y de la sobrevida en general con un aumento en el número de las recaídas⁸.

TRATAMIENTO: RESEÑA HISTÓRICA

La escisión quirúrgica del tumor es el tratamiento principal en el Tumor de Wilms. En sus inicios los procedimientos quirúrgicos se asociaban a elevadas tasas de mortalidad operatoria; Simon en Heidelberg en el año de 1871 realizó la primera nefrectomía en un paciente adulto; en 1877 Jessop en Leeds, Inglaterra, realizó la primera nefrectomía por Tumor de Wilms en un niño de un año de edad; William Ladd, el padre de la Cirugía Pediátrica Americana, estandarizó el tratamiento quirúrgico con el consiguiente descenso de la mortalidad quirúrgica ²¹; en 1950 Friedlander en Cincinnati añadió la radioterapia, posteriormente la adición de Actinomicina en 1954 y de Vincristina en 1963 complementaron el régimen terapéutico.

Actualmente la base del tratamiento está constituido por la quimioterapia y la cirugía; esta última se basa en la resección máxima del tumor, preservando la mayor cantidad de tejido sano; los regímenes de quimioterapia están determinados por agentes como: Dactinomicina, Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida y Etoposido, los cuales varían en dosis y duración según el protocolo usado.

Existen principalmente dos protocolos en el tratamiento de Tumor de Wilms el modelo Europeo y el protocolo estadounidense.

PROTOCOLO EUROPEO Société Internationale D' oncologie Pédiatrique (SIOP)

El modelo Europeo se basa en el protocolo SIOP 2001, el cual no considera necesaria la toma de biopsia para el inicio de la quimioterapia³, donde el diagnóstico definitivo puede determinarse después de la misma; fundado desde 1971. Los promotores de este protocolo se basan en que la quimioterapia preoperatoria disminuye el tamaño del tumor y favorece la formación de una pseudocápsula fibrosa, la cual facilita su extracción durante la cirugía, disminuyendo el riesgo de ruptura y de siembra tumoral ¹⁹; ya que se ha encontrado la ruptura del tumor es el factor de riesgo más importante para las recaídas a nivel abdominal. Se establece un esquema corto de quimioterapia de 4 semanas previo a la cirugía a base de Vincristina y Actinomicina, este esquema no se han asociado a incrementos en las complicaciones perioperatorias y por el contrario si a una buena respuesta frente al Tumor de Wilms incluso en los Tumores no Wilms ³.

RESULTADOS DE LOS PROTOCOLOS SIOP

SIOP 1 (09/71). Se determina que la radioterapia preoperatoria previene significativamente la ruptura tumoral e induce a una etapa de redistribución favorable del tumor; la adición de Actinomicina en cualquiera de los brazos no mejoraba la supervivencia ²¹.

SIOP 2 (10/74). Se confirman los beneficios de la radioterapia preoperatoria del protocolo SIOP; un régimen de quimioterapia postoperatoria durante 6 meses es tan efectivo como un régimen de 15 meses, por lo tanto se establece un régimen de quimioterapia de 6 meses después de la nefrectomía ²¹.

SIOP 5 (01 /77). Se determina que un régimen de quimioterapia preoperatoria de 2 fármacos es tan eficaz como la radioterapia preoperatoria en evitar rupturas y la redistribución de estadios del tumor ²¹.

SIOP 6 (07 / 80)

Etapas I, II y III. Se determina que los regímenes de quimioterapia a base de Vincristina y Dactinomicina durante 17 semanas son igual de efectivos que los esquemas de 38 semanas, en términos de supervivencia ²¹.

SIOP 9 (12/87)

Etapas I, II y III. Se establece que los regímenes de quimioterapia de 8 semanas previas a la cirugía, no producen una mejoría en comparación con los de 4 semanas ²¹.

Etapas II y III. Para los pacientes con ganglios negativos, la tasa de recaída se redujo mediante el tratamiento con Epirrubicina sin radioterapia ²¹.

SIOP 93-01 (12/ 93) Se reduce la intensidad de la quimioterapia postoperatoria para los Tumores de Wilms de riesgo intermedio y del tipo anaplásico²¹.

Con el protocolo SIOP se corrobora el diagnóstico posquirúrgico de Tumor de Wilms en un 84% y en un 12% la necesidad de reevaluación de otro cáncer maligno o neuroblastoma ³, también se ha establecido que con la quimioterapia preoperatoria se disminuye el riesgo de hemorragias masivas o de émbolos tumorales durante la cirugía ³.

Las metástasis pulmonares se encuentran hasta en un 15% al 20% de los pacientes al momento del diagnóstico, por lo que en el protocolo SIOP se incluye la realización de radiografía de tórax como el estudio de imagen de elección para la detección de metástasis pulmonares, la realización de la Tomografía de tórax solo está indicado en caso lesiones sospechosas ³.

PROTOCOLO ESTADOUNIDENSE National Wilms Tumor Study (NWTS)

Tres grupos de oncología: el Grupo de Estudio del Cáncer de los Niños (CCSG), el Grupo de Cáncer y Leucemia B (CALGB) y el Grupo de Oncología del Suroeste (SWOG), se combinaron para dar lugar al intergrupo conocido como Estudio Nacional de Tumor de Wilms (NWTS); desde 1969 el NWTS fue creado con el propósito de mejorar la supervivencia de los niños con Tumor de Wilms, desde entonces, otros centros Oncológicos Pediátricos (más de 250) en los Estados Unidos, Canadá y otros países, se unieron a este grupo inscribiendo a un gran número de pacientes, los cuales representan aproximadamente del 70 % al 80 % de sus pacientes diagnosticados con Tumor de Wilms ²¹.

Desde su fundación se han realizado 5 protocolos del NWTS, los cuatro primeros fueron ensayos aleatorios, mientras que el NWTS5, que se completó en el 2003, fue un ensayo clínico diseñado para buscar los principales factores pronósticos del Tumor de Wilms²¹.

El NWTS 1. Se concluyó que los niños menores de 2 años con tumores limitados al riñón y con resección completa, no necesitaban radioterapia posquirúrgica, también demostró que la asociación de Vincristina y Dactinomicina era más eficaz que los esquemas de un solo fármaco ⁴.

El NWTS 2. Se demostró que un régimen de 6 meses a base de Vincristina y Dactinomicina es un buen esquema para los tumores limitados a riñón y que fueron completamente resecados; además se estableció que la asociación de Doxorubicina al régimen de Vincristina y Dactinomicina mejoraba la supervivencia libre de enfermedad ¹⁰.

El NWTS 3. Estadificó a los pacientes en base al tipo histopatológico del tumor, esto con fines pronósticos, además define dosis bajas de irradiación ionizante en caso de ser necesarias y concluye que la asociación de Ifosfamida no mejora la supervivencia cuando se añade a los tres fármacos ⁴.

El NWTS 4. Valora el uso de dosis intensivas para reducción de la quimioterapia y por último el NWTS 5, es un ensayo terapéutico de un solo brazo diseñado para la valoración del pronóstico de marcadores biológicos

del Tumor de Wilms, demostrando que la pérdida de la heterocigosidad de los cromosomas 1p y 16q en estadios I y II con histología favorable, estaban relacionados con peor pronóstico ⁴.

EL NWTS recomienda la nefrectomía inmediata y posteriormente a un régimen de quimioterapia, ya que la quimioterapia prequirúrgica tiene los siguientes inconvenientes:

La administración de quimioterapia a un paciente con un Tumor histológico diferente.
Modificación de la histología del tumor y pérdida de información para la estadificación.
Riesgo de desarrollo de Síndrome de Lisis Tumoral ²¹.

Por otro lado las complicaciones quirúrgicas en el NWTS pueden ser:
Derrame del tumor, el cual aumenta el riesgo de recaída local, abdominal y mala evolución.
La toma de ganglios insuficientes durante el procedimiento quirúrgico conduce a una estadificación menor y un tratamiento subterapéutico ²¹.

PROTOCOLO Grupo de Oncología Infantil (COG)

El Grupo de Oncología Infantil (COG) se formó en el año 2000, con la fusión de cuatro grupos cooperativos independientes; Grupo de Cáncer Infantil (CCG), el Intergrupo de Estudio del Rbdomiosarcoma (IRS), Grupo de Oncología Pediátrica (POG) y Estudio Nacional del Tumor de Wilms (NWTS) ⁴, los protocolos del grupo COG incluyen:

AREN 03B2: Se determinó la clasificación biológica del tumor.

AREN 0532 Se establece el tratamiento para los Tumores Wilms de muy bajo riesgo y para los Tumores de histología favorable; para los pacientes con Tumor de Wilms de muy bajo riesgo se prohíbe la cirugía como medida única en el tratamiento definitivo del Tumor⁴.

AREN 0533 Se establece el tratamiento de tumores de reciente diagnóstico de alto riesgo y con histología favorable, se establece un esquema de quimioterapia de 11 ciclos y radioterapia a los sitios de extensión del tumor.

AREN 0321 Todos los tumores de tipo anaplásico se tratan con este protocolo, estableciéndose la diferencia entre anaplasia focal o difusa para valoración de régimen de quimioterapia y de riesgo.

AREN0534. Se determinó el tratamiento de pacientes con Tumor de Wilms bilateral. A largo plazo las tasas de supervivencia de los protocolos son equivalentes ¹⁴.

La cirugía se debe realizar de manera meticulosa para disminuir el riesgo de derrames, además de determinar la extensión exacta del tumor y la valoración de ganglios locorreionales ya que se han establecido como predictores de recaída, la toma de ganglios deben de ser de las localizaciones peri-hiliares, para-aórticos, para-cava y de nódulos que en apariencia sean anormales; los pacientes con afección de ganglios linfáticos tienen una supervivencia libre de enfermedad del 81% frente al 87% con pacientes con ganglios negativos ²³.

Durante el procedimiento quirúrgico se tiene que valorar los vasos renales en búsqueda de trombos a este nivel, la exploración hepática y del riñón contralateral ya no está indicada si no se encontraron lesiones en los estudios de imagen preoperatorios ⁴; intentos heroicos para extirpar todo o parte de los órganos invadidos por el tumor no se justifican, porque están asociados con un mayor riesgo de complicaciones quirúrgicas ²⁴.

Las mayores controversias consisten en la aplicación o no de quimioterapia preoperatoria; el protocolo SIOP sugiere el uso de quimioterapia preoperatoria, con el fundamento de mejorar la resección del tumor y disminuyendo así el riesgo de ruptura y de siembra tumoral ⁴; por otra parte el protocolo NWTS-COG sugiere

la extirpación completa del tumor e inicio de quimioterapia posquirúrgica en base a los hallazgos histopatológicos y moleculares, con el fin de evitar un tratamiento excesivo o un tratamiento insuficiente ⁴.

TRATAMIENTO TUMORES IRRESECABLES

Se consideran tumores irresecables a todos aquellos que por sus características como: tumor bilateral, presencia de trombos a nivel de la vena cava o a nivel de las venas hepáticas, invasión a órganos adyacentes los hacen irresecables. En estos casos está indicado un esquema de quimioterapia preoperatoria a base de Vincristina, Doxorubicina y Dactinomicina.

TUMOR DE WILMS BILATERAL

La presencia de Tumor de Wilms bilateral sincrónico se encuentra en el 5% al 10% ^{3,14,17} y ocurre de manera temprana, lo cual es característico de los tumores hereditarios cumpliendo la teoría de Kudson de los dos golpes ²⁵; no hay discordancia entre los tipos histopatológicos en ambos riñones ¹², sin embargo un riñón presentará mayor carga tumoral, que se correlaciona con un alto riesgo de falla renal crónica, la cual se presenta en un 11.5% a los 20 años contra el 0.6% en la forma unilateral ²⁶.

El objetivo del tratamiento en las formas bilaterales es la mayor preservación del parénquima renal funcional, la cirugía "ahorradora" está indicada en: tumores bilaterales o en desórdenes renales como riñón en herradura o riñón único ³; en un estudio de St Jude Children Hospital, se encontraron que las resecciones parciales en tumores bilaterales se pueden realizar hasta en un 90% de los casos, con una función a largo plazo y sobrevida excelentes⁴.

RUPTURA TUMORAL

La ruptura tumoral puede ocurrir durante la cirugía, sin embargo esta puede presentarse de manera espontánea o secundaria a un trauma, en el protocolo AREN032B2, se concluyó que la presencia de ascitis y de líquido libre retroperitoneal son predictores positivos de ruptura tumoral.

La ruptura tumoral se asocia a recaída tumoral a nivel de abdomen hasta en un 20%, por lo que la presencia de Tumor de Wilms y de ruptura tumoral se cataloga como enfermedad en estadio III y se inicia quimioterapia triple y radioterapia ²⁷.

Algunos signos y síntomas sugerentes de ruptura tumoral son: dolor abdominal, anemia y choque; por otro lado los hallazgos de imagen que sugieren esta son: la presencia de hemoperitoneo, masas solidas en peritoneo, mesenterio y/o epiplón ²⁷.

RECAÍDAS

Aproximadamente el 15% los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms con histología favorable y el 50% con histología no favorable sufrirán recaídas, la mayoría ocurre en los dos primeros años de tratamiento. Los sitios más frecuentes son a nivel pulmonar en un 60%, seguido del abdomen 30%; la supervivencia posterior a la recaída en el caso tumor con histología favorable es del 60% y del tipo anaplásico es muy pobre. El seguimiento de los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms incluye: radiografía de tórax y ultrasonido de abdomen, los cuales se realizaran cada 3 a 6 meses dependiendo del estadio de la enfermedad. El fundamento de las recaídas se basa principalmente en dos capacidades del tumor: su invasividad (es la capacidad del tumor para lograr el acceso linfo-vascular y por lo tanto su crecimiento a distancia; lo que resulta en enfermedad oculta residual) y su capacidad de resistencia al tratamiento establecido²⁸.

Los pacientes con recaídas del Tumor de Wilms se dividen en

1. PACIENTES DE RIESGO HABITUAL

Son aquellos que presentan:

Diagnóstico de Tumor de Wilms con histología favorable.

Enfermedad en Estadio I y II al momento del diagnóstico.

Tratamiento inicial a base de Vincristina, Actinomicina y sin necesidad de radioterapia.

Estos pacientes tienen una vida libre de enfermedad del 70% y una supervivencia del 80%.

2. PACIENTES DE ALTO RIESGO

Son aquellos pacientes con Tumor de Wilms de histología favorable que no pueden cumplir los criterios anteriores de riesgo habitual. Estos pacientes tienen una vida libre de enfermedad del 42% y una tasa de supervivencia del 48%.

3. PACIENTES CON MUY ALTO RIESGO

Estos pacientes incluyen los tumores anaplásicos, donde la quimioterapia ofrece muy poca esperanza, por lo que estos pacientes son tratados con protocolos que se encuentran en estudio.

SEGUIMIENTO

El pulmón es el sitio más común de recaída; las recidivas pélvicas y abdominales son alrededor del 10%, a pesar de ello, se recomienda la realización de estudios de imagen a este nivel en la vigilancia, Breslow et al. identificaron como factores que se asocian con mayor riesgo de recaída abdominal: la edad al momento del diagnóstico, estadios avanzados de la enfermedad, peso más de 1000gr, márgenes positivos y penetración capsular, otros hallazgos encontrados fueron derrame tumoral e histología no favorable ²⁹.

EFFECTOS ADVERSOS A LARGO PLAZO

Los efectos tardíos del tratamiento se definen como aquellas consecuencias clínicas o subclínicas que persisten o aparecen después de 5 años del diagnóstico, la mortalidad tardía es aquella que se presenta en el mismo periodo de tiempo ³⁰.

Con el desarrollo de nuevas y mejores técnicas quirúrgicas y de nuevos esquemas de quimioterapia, se ha aumentado la tasa de supervivencia y por lo tanto la observación de los efectos tardíos de los tratamientos²⁸, los mayores efectos adversos están relacionados con el uso de Doxorubicina por su efecto cardiotoxico, sobre todo cuando se usan dosis acumuladas superiores a 250 mg/m²SC; para los pacientes libres de recaídas la tasa de insuficiencia cardíaca congestiva fue de 4.4% ^{14,30}, en caso de recaídas aumenta hasta un 17.4% ³⁰; por otra parte los efectos de la radioterapia sobre todo cuando se aplica a niños pequeños incluye: alteraciones musculares (hipoplasia muscular, desigualdad de extremidades, xifosis, hipoplasia del ala iliaca) ¹⁷, infertilidad, afección cardíaca y desarrollo de tumores secundarios aproximadamente en un 3% ³¹.

La función renal puede verse alterada por todas las modalidades de tratamiento: cirugía con reducción de la masa renal, radioterapia, agentes quimioterapéuticos nefrotóxicos (Ifosfamida-Carboplatino), además de las condiciones genéticas ³⁰. En un estudio en el que se utilizaron las bases de datos del NWTs, se encontró en los pacientes con Tumor de Wilms unilateral una incidencia de enfermedad renal crónica del 0.6%, en caso de enfermedad bilateral la incidencia se incrementó a un 12%, si se asociaban otros trastornos genéticos esta incidencia se incrementaba, por ejemplo en caso del Síndrome de Denys-Drash fue de 74%, los pacientes con Síndrome de WAGR del 36% y si se encontraban alteraciones genitourinarias del 7% ³⁰.

Otra complicación a largo plazo es el desarrollo de hipertensión portal, secundaria a radiación que recibe el hígado cuando se aplica radiación al riñón derecho o al pulmón, esta radiación genera cambios significativos en la circulación, la cual es exacerbada por el uso de Doxorubicina ³¹, el riesgo acumulado para el desarrollo de Hipertensión Portal a los 6 años es el 0.1% para los tumores del lado izquierdo y del 0.7% para los tumores del lado derecho²⁸.

Estudios recientes han demostrado una incidencia aumentada de segundas neoplasias en los sobrevivientes de Tumor de Wilms, algunos de estos tumores son: carcinoma hepatocelular, cáncer de mama, cáncer de tiroides, osteosarcomas, condrosarcomas, Sarcoma de Ewing y a neoplasias a nivel del Sistema Nervioso Central ^{30,32}. La radioterapia ha demostrado ser el factor más consistente en el desarrollo de segundas neoplasias, los pacientes expuestos a esta tienen una incidencia acumulada del 0.65% al 0.8 % a los 10 años la cual se incrementa del 4.8% al 7.0% a los 30 años ³⁰. El desarrollo de segundas neoplasias afecta drásticamente la mortalidad, con un incremento en la tasa de mortalidad más de 15 veces, con una vida media desde su diagnóstico hasta la muerte de 11 meses, también los sobrevivientes tienen un riesgo

incrementado para el desarrollo de carcinoma de células renales en el riñón no afecto, por lo que los protocolos actuales está indicada la cirugía conservadora ³².

Otros efectos adversos encontrados en la población adulta sobrevivientes del Tumor de Wilms son: disminución en la cuenta de espermatozoides, secundaria al uso de Ciclofosfamida, así como insuficiencia ovárica y menopausia prematura secundaria a radiación abdominal ³⁰.

PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

El estado clínico-patológico del Tumor de Wilms es el factor más determinante en el pronóstico; la invasión capsular, ruptura, afección del seno renal, invasión de la vena renal, implantes tumorales, metástasis en los ganglios linfáticos y a distancia así como la presencia de enfermedad bilateral son los principales criterios utilizados; los tipos de histología favorables y no favorable también tienen un gran impacto en el supervivencia y pronóstico de la enfermedad ¹¹.

Actualmente se poseen tasas de supervivencias superiores al 90% en la enfermedad localizada ^{4,17,21}, sin verse afectada por el grupo racial ⁶ y para la enfermedad metastásica es superior al 70% ^{17,21}, los pacientes con pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 16q, tienen riesgo aumentado de 3.3 veces de recaída y una tasa de mortalidad más de 12 veces, también la pérdida de la heterocigosidad de 1p y 7p se han identificado con un peor pronóstico ⁶.

En relación a las causas de mortalidad según el protocolo del NWTs, el 85% se atribuye a complicaciones propias de la enfermedad original, mientras que el 8.6% es secundario a los efectos tardíos del tratamiento ¹⁵.

La sobrevida libre de enfermedad definida como el tiempo desde el ingreso al estudio hasta la primera aparición de progresión de la enfermedad, de recaída después de la respuesta al tratamiento o la muerte, se estima es del 87 % para el estadio I, del 74% al 85% para el estadio II, del 82 % en el estadio III y en el estadio IV disminuye al 60% al 70 %¹⁹, por otro lado la sobrevida libre de enfermedad con histología favorable y metástasis en enfermedad estadios IV y V fue del 75%²³.

En una revisión realizada al protocolo SIOP 2011, se demostró una supervivencia libre de enfermedad para el estadio IV del 44.4%, para la etapa I del 82.1%, y en la etapa II del 89.5% con una tasa global libre de enfermedad del 78.1% y una tasa de supervivencia global del 92.2%.

La presencia de ganglios linfáticos positivos y la enfermedad microscópica residual se asocia a un impacto negativo en la sobrevida libre de enfermedad y de la sobrevida en general ²⁵.

Otros factores de pronóstico importantes son: la edad, la diferenciación tubular extensa, la diferenciación del músculo esquelético, la producción de mucina, ácido desoxirribonucleico (ADN) ploidía, la mutación de p53, marcador de proliferación (MIB - I o Ki67), la Proliferación de Células Antígeno Nuclear (PCNA), expresión de la proteína p27, receptor del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGFR), Receptor del Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGFR), expresión del receptor del Factor Similar a la insulina, tienen importancia pronóstica, pero sus funciones no están todavía aún bien establecidos ¹¹.

Las complicaciones tardías son una consecuencia del tipo y la intensidad del tratamiento el cual refleja la agresividad del tumor original, los nuevos protocolos con el riesgo disminuirán los efectos tardíos ³⁰.

Los nuevos esfuerzos de los principales protocolos en el tratamiento del Tumor de Wilms tienen como finalidad la adecuación de la quimioterapia y radioterapia con el fin de reducir al mínimo los efectos secundarios agudos y tardíos, así como las molestias al paciente y familiares y por últimos los beneficios en términos de costos de salud ⁵.

JUSTIFICACIÓN

En nuestros días, una medida importante para valorar la eficacia de un tratamiento la constituye la obtención de sobrevida (SG), lograda con éste.

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

Es importante determinar la sobrevida obtenida en pacientes con Tumor de Wilms durante un periodo de 10 años, en el servicio de oncología pediátrica del CMN La Raza con la finalidad de analizar si los tratamientos por estadio han funcionado, así como ver los diversos cambios que han tenido estos tratamiento de acuerdo a las guías internacionales y cuales han sido su resultados.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la Sobrevida Global en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Centro Medico la Raza

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la SG en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms durante el lapso comprendido del 1 de Enero del 2002 al 31 de Diciembre del 2012 en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Centro Médico La Raza?

HIPÓTESIS GENERAL

Se posee una SG en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Centro medico la Raza similar a la reportada en estudios internacionales.

OBJETIVO GENERAL

Se determinó la SG de los pacientes pediátricos con Diagnóstico de Tumor de Wilms en el periodo comprendido del 1 de enero de 2002 al 31 de diciembre del 2012.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Se comparó la SG del Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General Centro Medico la Raza con reportes de estudios internacionales.

PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS:

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

Diseño de estudio: Estudio descriptivo retrospectivo.

Población de estudio: Pacientes pediátricos con Tumor de Wilms que fueron diagnosticados y que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología Pediátrica del Hospital Nacional Centro Médico la Raza en el periodo comprendido del 1 de Enero del 2002 al 31 de Diciembre del 2012.

Criterios de selección

a) Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos con diagnóstico reciente de Tumor de Wilms en el periodo comprendido de enero del 2002 a diciembre del 2012.

b) Criterios de exclusión: Pacientes con Diagnóstico de Tumor de Wilms previo al 1 de Enero del 2002 y/o que hayan recibido tratamiento previo de quimioterapia y radioterapia en otra Unidad hospitalaria.

c) Criterios de eliminación: Que no se obtuvieran datos completos del expediente clínico.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

A todos los pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms que recibieron tratamiento en el servicio de Oncología Pediátrica del CMN la Raza en el periodo comprendido entre 1 de enero del 2002 al 31 de diciembre del 2012 se les realizó: revisión de expedientes clínicos, carnet de quimioterapia así como registros electrónicos médicos; se incluirá: edad, sexo, cuadro clínico, métodos diagnósticos, tratamiento resultados del mismo y evolución; después se determinó la sobrevida global de enfermedad en estos pacientes.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó determinando las curvas de Kaplan Meier de la sobrevida global y de la sobrevida libre de enfermedad; Así como mediante la prueba de Log Rank se comparó si hubo diferencia estadísticamente significativa entre los diferentes grupos de sobrevida de acuerdo al tipo de histología, al estadio y a la presencia o no de recaídas, también si hubo algún factor que determine una mayor sobrevida para este tipo de pacientes y de cuáles son aquellos factores pronósticos que determinan la sobrevida para este tipo de pacientes.

ASPECTOS ÉTICOS

Este tipo de estudio clínico descriptivo retrospectivo implica una investigación con riesgo mínimo de acuerdo al reglamento de investigación en salud ya que solo se va determinar la SG de niños con Tumor de Wilms.

FACTIBILIDAD

RECURSOS HUMANOS:

Investigadores los cuales están formados por médicos adscritos al servicio de Oncología Pediátrica y Residentes.

RECURSOS MATERIALES:

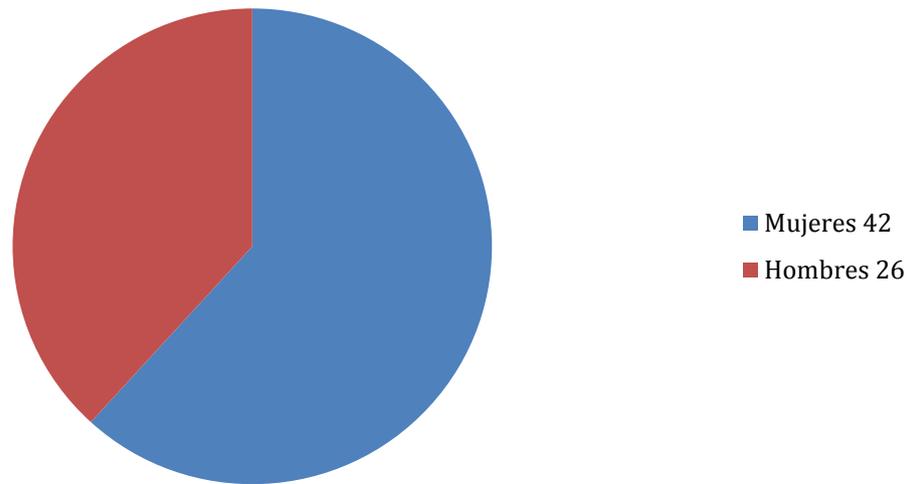
Hoja de recolección de datos, papelería, expedientes clínicos y electrónicos, carnet de quimioterapia, base de datos en Excel, sistema SPSS para análisis estadístico y equipo de Cómputo.

RECURSOS FINANCIEROS: No requeridos

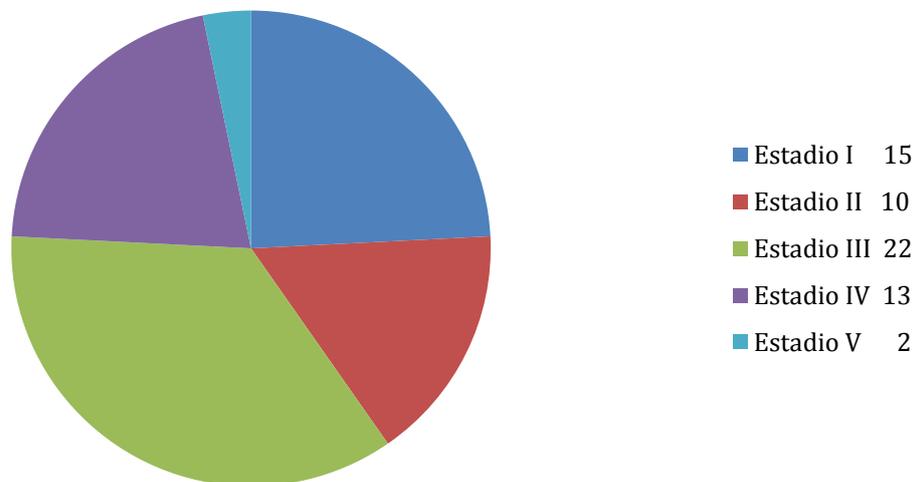
RESULTADOS

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

Grafica 1. Niños con tumor de wilms en el CMN La Raza 2002-2012



Grafica 2. Estadio de Niños con Tumor de Wims en CMN La Raza 2002 al 2012.



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

El tratamiento que se les otorgó a los pacientes fue la nefroureterectomía unilateral, el tratamiento de quimioterapia fue administrado una vez que se confirmó el estudio histopatológico de los cuales 58 pacientes tuvieron histología favorable y 4 pacientes tuvieron histología desfavorable.

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

Para el manejo de quimioterapia se utiliza el protocolo del NWT5, desde el 2011, pero en general el manejo en años anteriores fue para los Estadios I y II de histología favorable Vincristina semanal por 10 semanas más Actinomicina D cada 21 días por 18 semanas. Para los Estadios III y IV de histología favorable Vincristina semanal por 10 dosis más actinomicina d cada 21 días por 24 semanas, además de radioterapia. En los Estadios II, III, IV de histología desfavorable se les administró Vincristina semanal por 10 dosis más Ciclosfosfamida alternado con Etoposido más Epirubicina cada 21 días, así como la radioterapia abdominal. En casos de desabasto nacional de Actinomicina se otorgaba el mismo esquema pero en suplencia de este se le administraba un antraciclico, solo en algunos ciclos, de segunda línea y como quimioterapia de rescate fue utilizado el esquema ICE (Ifosfamida, carboplatino, etoposido) en 6 pacientes con éxito de supervivencia en el 100%.

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

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

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

De los 68 pacientes fueron eliminados 6 por tener datos incompletos y solo se obtuvieron datos completos de 62 pacientes a los cuales se les analizó. La supervivencia global a 5 años para estos 62 pacientes fue del 95.2%. (Figura 1). Se llevó a cabo el análisis estadístico de los diferentes estadios de la enfermedad con la prueba de Log-Rank en la cual si se aprecia una diferencia significativa $P=0.32$, ya que los pacientes en Estadio I y II vivieron el 100%, mientras que en el estadio III vivieron solo el 95.5% y en el estadio IV vivieron el 84.6%.

Mientras que cuando el tumor se encontró bilateralmente en dos casos estos pacientes vivieron el 100%.(Tabla 1)

Tumor de Wilms: Supervivencia

Supervivencia global a 5 años: 95.2% (N = 62)

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

Tabla 3.-Supervivencia global por grupo clasificación: P = 0.32 (estadístico Log-Rank)

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

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

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

Promedio supervivencia actuarial histología favorable: 8.0 años, IC95% = 7.7 – 8.3 años

Promedio supervivencia actuarial histología desfavorable: 4.8 años, IC95% = 2.5 – 7.2 años

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

En cuanto a la supervivencia de los pacientes por presencia de recaídas se realizó el análisis estadístico de Log-Rank durante todo el tiempo de seguimiento se aprecia que los pacientes sin recaída (56) vivieron el 94.6%, mientras que los pacientes con recaída (6) vivieron el 100%, presentando una significancia estadística $p=0.57$. (Tabla 3) (Fig.4).

Supervivencia por presencia de recaídas: $P = 0.57$ (estadístico Log-Rank)

Clasificación	N	%	Número fallecimientos
Con recaída	6	100%	0
Sin recaída	56	94.6%	3

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

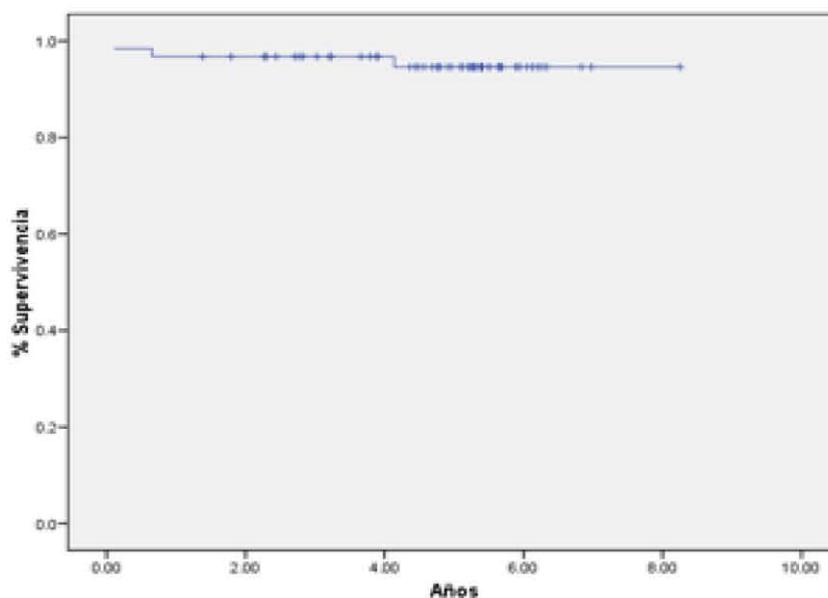


Fig. 2. Supervivencia de niños con tumor de Wilms de acuerdo con el estadio.

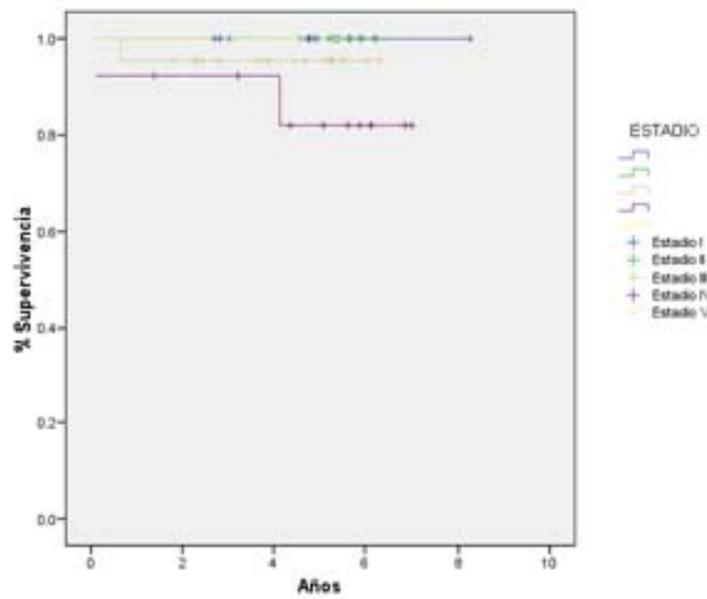


Fig. 3. Supervivencia de niños con tumor de Wilms por tipo de histología.

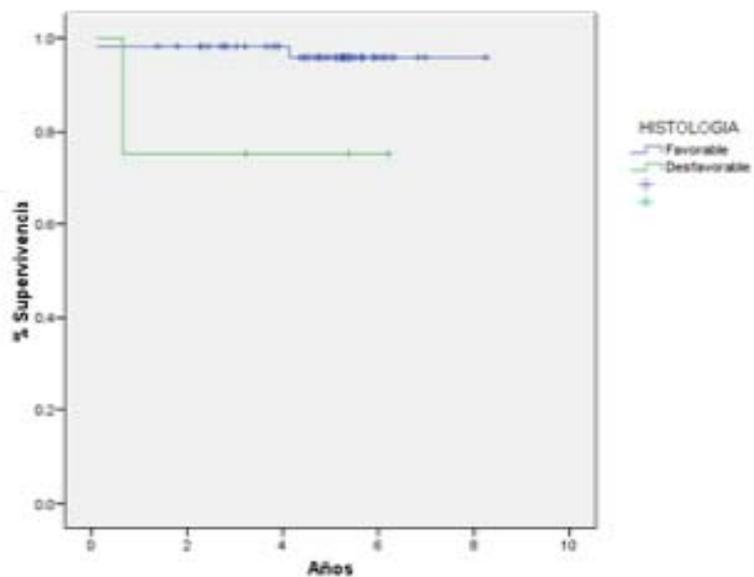
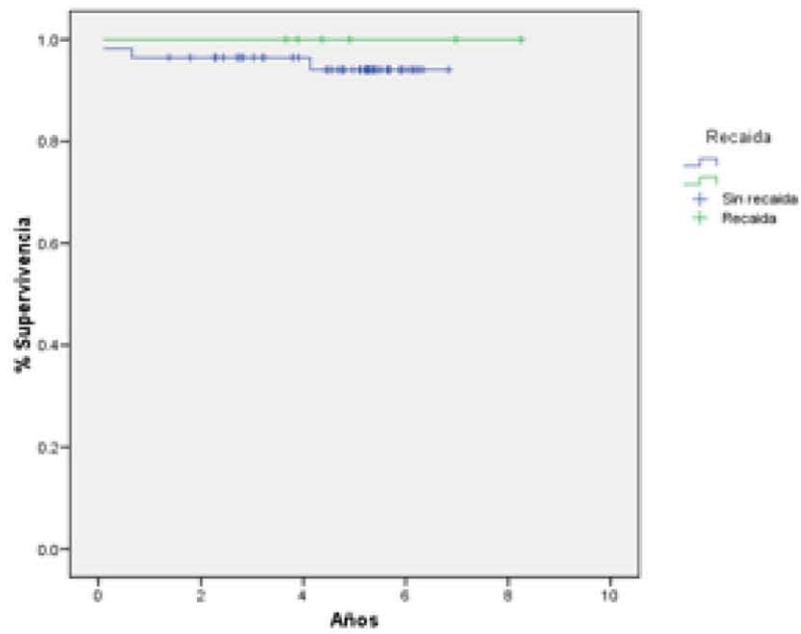


Fig. 4. Supervivencia de niños con tumor de Wilms, de acuerdo por la presencia de recaída.



DISCUSION

La edad de presentación al diagnóstico es de 41.5 meses para los niños y de 46.9 meses para las niñas, en este estudio fue de 45 meses para ambos sexos. La relación masculino / femenino en general es de 0.9:1.1. Y en este estudio tuvimos más casos en niñas 42 y hombres 26.

Desde 1969 a 1973 el NWTS1 demostró que son más efectivas la combinación de 2 drogas Vincristina y Actinomicina D que una sola. Posteriormente en 1974 a 1978 el NWTS2 se demostró que en los pacientes con histología favorable era lo mismo de efectivo dar 6 meses de tratamiento que dar 15, así como también se demostró que el añadir antracíclico en las histologías desfavorables se disminuía las recaídas. Luego en 1979 a 1986 con el NWTS3 se demostró que no eran necesarias ni la radioterapia ni el antracíclico en histología favorable en los Estadios II. Así como también se observó que en los Estadios III el añadir antracíclico y radioterapia se beneficiaba el paciente. En los Estadios IV de histología favorable cuando se añadía Ciclofosfamida a las tres drogas útiles; Vincristina, Actinomicina y Antracíclico, no había diferencia estadística significativa.

Posteriormente de 1986 a 1993 en el NWTS4 se determinó la utilidad de usar una sola dosis de Actinomicina D en vez de 5 días, así como también se acorto los tiempos de tratamiento a 6 meses en vez de 15 meses.

En 1995 a 2002 en el NWTS5 El objetivo fue identificar nuevos factores pronósticos con marcadores biológicos como la pérdida de la heterocigosidad del 1p (LOH 1p) y 16q, la ploidía del DNA, la expresión de la telomerasa la expresión de proteínas de resistencia a multidroga. Se determinó que el uso de Vincristina antracíclico y Ciclofosfamida alterno con Vincristina, Ciclofosfamida y Etoposido fue benéfico para los pacientes con anaplasia difusa.

Todas estas observaciones y avances históricos en el tratamiento del tumor de wilms han dado la pauta al manejo de nuestros pacientes en este estudio en los cuales el manejo a través de los años ha sido muy dinámico y en apego a los protocolos del National Wilms Tumor Study Group (NWTS).

CONCLUSIONES

La sobrevida global de los pacientes con Tumor de Wilms del 2002 al 2012 fue del 95.2%, similar a lo reportado en la literatura internacional. Los pacientes con estadios III y IV tienen menos sobrevida global, en los pacientes en recaída la quimioterapia con ICE es benéfica y otorga buena supervivencia en los niños con Tumor de Wilms.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividad	Fecha
Investigación Bibliográfica	Septiembre-Octubre 2014
Realización del protocolo	Noviembre 2014
Presentación del protocolo	Diciembre2014-Enero 2015
Autorización por comité local	Febrero 2015
Recolección de datos	Marzo 2015
Procesamiento de datos y análisis de resultados	Abril 2015
Presentación de resultados	Mayo 2015
TOTAL	9 meses

Fecha de inicio: 01 septiembre del 2014

Fecha de término: 31 de mayo del 2015

GRAFICA DE GANT

Actividades 2014-2015

ACTIVIDAD	Sept 2014	Oct 2014	Nov 2014	Dic 2014	Ene 2015	Feb 2015	Mar 2015	Abr 2015	May 2015
Investigación Bibliográfica	X	X							
Realización del protocolo			X						
Presentación del protocolo				X	X				
Autorización por comité local						x			
Recolección de datos							x		
Procesamiento de datos y análisis de resultados								X	
Presentación de resultados									x

ANEXOS

ANEXO 1

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

SOBREVIDA DE NIÑOS CON TUMOR DE WILMS EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA DURANTE EL PERIODO DEL 2002 AL 2012.

1.-FICHA DE IDENTIFICACION: FOLIO:_____

NOMBRE _____ AÑO DE NACIMIENTO _____
AFILIACION _____
EDAD _____ SEXO _____

2.-CUADRO CLINICO:
TOPOGRAFIA: RIÑÓN DERECHO() RIÑÓN IZQUIERDO() _____

3.-METODOS DIAGNOSTICOS: Fecha del diagnostico _____
TAC DE TORAX _____
TAC DE ABDOMEN _____
TIPO DE HISTOLOGIA: _____
AFECCION OSEA : SI () NO () _____
ESTADIFICACION _____ GRUPO DE RIESGO _____

4.-TIPO DE TRATAMIENTO: FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA _____
QUIMIOTERAPIA 1ERA LINEA : ESQUEMA _____ No.Ciclos _____
QUIMIOTERAPIA 2DA LINEA: ESQUEMA _____ No.Ciclos _____
QUIMIOTERAPIA 3ERA LINEA: ESQUEMA _____ No.Ciclos _____

QUIMIOTERAPIA EN LA RECAIDA O EL RESCATE: _____
Fecha 1era recaída _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____
Fecha 2da recaída _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____
Fecha 3era recaída _____ zona _____ esquema qt _____ no ciclos _____

TIPO DE TRATAMIENTO RADIOTERAPIA:

- A) TOPOGRAFIA _____
- B) DOSIS _____
- C) FECHA DE INICIO _____

5.-ESTADO ACTUAL: FECHA DE LA ÚLTIMA CONSULTA O CONTROL _____

VIVO _____
MUERTO _____
EN VIGILANCIA _____
EN TRATAMIENTO _____

Sobrevida global (fecha del diagnostico----fecha del último control)
Sobrevida libre de enfermedad (fecha del diagnostico----fecha recaídas)

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Samantha Gadd, Vicki Huff, Chiang-Ching Huang, et al. Subsets Identified by Gene Expression Patterns Support a Revised Ontogenic Model of Wilms Tumor: A Children's Oncology Group Study. *Neoplasia*. 2012;14: 742-56.
2. Jiong Li, Sven Cnattingus, Mika Gissler, et al. The 5-minute Apgar score as a predictor of childhood cancer: a population-based cohort study in five million children. *MBJ open*. 2012; 0:001095.
3. Anne M. Smets and Jan de Kraker. Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. *Pediatric Radiology*. 2010; 40:1010–18.
4. Andrew M. Davidoff. Wilms Tumor. *Adv Pediatric*. 2012; 59: 247–267.
5. Jerzy Niedzielski, Katarzyna Taran, Wojciech Młynarski, et al. Is the SIOP-2001 Classification of Renal Tumors of Childhood accurate with regard to prognosis? A problem revisited. *Arch Med Sci*. 2012; 8,4: 684-89.
6. Jason Axt, Andrew J. Murphy, Erin H. Seeley, et al. Race Disparities in Wilms Tumor Incidence and Biology. *J Surg Res*. 2011;170: 112–119.
7. Silvestre Vicent, Ron Chen, Leanne C. Sayles, et al. Wilms tumor 1 (WT1) regulates K RAS-driven oncogenesis and senescence in mouse and human models. *The Journal of Clinical Investigation* 2010;120: 3940-52.
8. Elizabeth J. Perlman, Paul E. Grundy, James R. Anderson, et al. WT1 Mutation and 11P15 Loss of Heterozygosity Predict Relapse in Very Low-Risk Wilms Tumors Treated With Surgery Alone: A Children's Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29: 698-703.
9. Peter Hohenstein. The stem and roots of Wilms' Tumours. *EMBO Molecular Medicine*. 2013;5:4-6.
10. Aviva Presser Aiden, Miguel N. Rivera, Esther Rheinbay, et al. Wilms Tumor Chromatin Profiles Highlight Stem Cell Properties and a Renal Developmental Network. *Cell Stem Cell*. 2010; 6: 591–602.
11. Ram Narayan Das, Uttara Chatterjee, Swapan K. Sinha, et al. Study of histopathological features and proliferation markers in cases of Wilms' tumor. *Indian J Med Pediatric Oncology*. 2012; 33: 102–106.
12. Holger Scholz, Karin M. Kirschner. Oxygen-dependent gene expression in development and cancer: lessons learned from the Wilms' tumor gene, WT1. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2011;4:1-11.
13. RT Sitaram, S Degerman, B Ljungberg, et al. Wilms' tumour 1 can suppress hTERT gene expression and telomerase activity in clear cell renal cell carcinoma via multiple pathways. *British Journal of Cancer*. 2010; 103: 1255 – 62.
14. FranciscoTibor Dénes, Ricardo Jordão Duarte, Lílian Maria Cristófani, et al. Pediatric genitourinary oncology. *Frontiers in Pediatrics*. 2013; 1:48.
15. Kathleen Kieran, James R. Anderson, Jeffrey S. Dome, et al. Lymph node involvement in Wilms Tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *Journal Pediatric Surgery*. 2012; 47: 700–706.
16. Jenny A. Watson, Kenneth Bryan, Richard Williams, et al. miRNA Profiles as a Predictor of Chemoresponsiveness in Wilms' Tumor Blastema. *PLoS One*. 2013; 8: e53417.
17. Peter F. Ehrlich, Fernando A Ferrer, Michael L. Ritchey, et al. Hepatic Metastasis at Diagnosis in Patients with Wilms Tumor is not an Independent Adverse Prognostic Factor for Stage IV Wilms Tumor. A Report from The Childrens Oncology Group/National Wilms Tumor Study Group. *Annals Surgery*. 2009; 250:642–648.
18. Biswanath Mukhopadhyay, Ram Mohan Shukla, Madhumita Mukhopadhyay, et al. Teratoid Wilms' tumor – A rare renal tumor. *Urology Annals*. 2011; 3: 155–157.
19. Lesleyann Hawthorn and John K. Cowell. Analysis of Wilms Tumors using SNP Mapping array based comparative genomic Hybridization. *Plos One*. 2011; 6:e18941.

20. Cecilia A. Cotton, Susan Peterson, Patricia A. Norkool, et al. Early and Late Mortality After Diagnosis of Wilms Tumor. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27:1304-09.
21. Robert C. Shamberger, James R. Anderson, Norman E. Breslow. et al. Long-Term Outcomes of Infants with Very Low Risk Wilms Tumor Treated with Surgery Alone on National Wilms Tumor Study -5. *Annals Surgery*. 2010; 251: 555–558.
22. Sue C. Kaste, Samuel L. Brady, Brian Yee. Is Routine Pelvic Surveillance Imaging Necessary in Patients with Wilms' Tumor?. *Cancer*. 2013; 119: 182–188.
23. Kathleen Kieran, James R. Anderson, Jeffrey S. Dome, et al. Lymph node involvement in Wilms Tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *J Pediatric Surgery*. 2012; 47: 700–6.
24. John A. Kalapurakal, Daniel M. Green, Gerald Haase, et al. Outcomes of children with favorable histology Wilms Tumor and peritoneal implants treated on National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77: 554–558.
25. Peter F. Ehrlich, James R. Anderson, Michael L. Ritchey, et al. Clinicopathologic Findings Predictive of Relapse in Children With Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor. *Journal Clinical Oncology*. 2013; 31: 1196–1201.
26. Samuel P. Carmichael, Joseph F. Pulliam, John A. D'Orazio. Delayed tumor resection in a 5-year-old child with bilateral Wilms Tumor. *Journal of Surgical*. 2013;10:1093.
27. Geetika Khanna, Arlene Naranjo, Fredric Hoffer, et al. Detection of Preoperative Wilms Tumor Rupture with CT: A Report from the Children's Oncology Group. *Radiology*. 2013; 266: 610–617
28. Chiang-Ching Huang, Samantha Gadd, Norman Breslow, et al. Predicting Relapse in Favorable Histology Wilms Tumor Using Gene Expression Analysis: A Report from the Renal Tumor Committee of the Children's Oncology Group. *Clinical Cancer*. 2009; 15: 1770–78.
29. Sushmita Bhatnagar. Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *J Indian Association Pediatric Surgery*. 2009; 14: 6–14.
30. Gill Levitt. Renal tumours: long-term outcome. *Pediatric Nephrology*. 2012; 27: 911–16.
31. Anne B. Warwick, John A. Kalapurakal, San-San Ou, et al. Portal Hypertension in Children With Wilms Tumor: A Report from The National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2010; 77: 210–16.
32. Norman E. Breslow, Jane M. Lange, Debra L. Friedman, et al. Secondary Malignant Neoplasms following Wilms Tumor: An International Collaborative Study. *Journal Cancer*. 2010; 127: 657–666.
33. S. Swinson and K. McHugh. Urogenital tumours in childhood. *Cancer Imaging*. 2011; 11: S48-S64.