



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

FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECAÍDA Y MUERTE
EN PACIENTES CON NEFROBLASTOMA EN EL
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA SARAHÉ ALEJANDRA ACUÑA MENDOZA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. PABLO LEZAMA DEL VALLE



MÉXICO, D. F.

FEBRERO 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dra. Rebeca Gómez Chico Velasco

Jefe del departamento de Enseñanza y Desarrollo Académico



Dr. Pablo Lezama del Valle

Jefe del Servicio de Cirugía Oncológica

Hospital Infantil de México Federico Gómez

A mi familia y a Ricardo por su apoyo incondicional,

***A mis compañeros residentes que sé que siempre usaran sus
conocimientos en pro de la niñez mexicana,***

***Y a mis mejores maestros,
Los niños del Hospital Infantil de México.***

ÍNDICE

RESUMEN	5
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEORICO Y ANTECEDENTES	8
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
HIPÓTESIS	21
MÉTODO	21
PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	23
RESULTADOS	25
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES	33
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO	34
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	35
REFERENCIAS	36

RESUMEN DE TESIS

FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECAÍDA Y MUERTE EN PACIENTES CON NEFROBLASTOMA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

**DRA SARAHÉ ACUÑA MENDOZA
TUTOR: DR PABLO LEZAMA DEL VALLE**

El nefroblastoma o tumor del Wilms es el tumor maligno abdominal más frecuente del riñón. Se necesita de un equipo multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento médico-quirúrgico ya que requiere de especialistas en radiología, oncología, cirugía oncológica, genética, patología, nefrología y radioterapeuta pediátrico para su tratamiento integral. Uno de los mayores avances en el campo de la oncología pediátrica y la oncología quirúrgica ha sido el incremento en la supervivencia global de los pacientes con tumor de Wilms, esto gracias a una adecuada estandarización en los protocolos para el manejo de esta patología.

El presente estudio pretende mostrar de una manera descriptiva las características y factores de riesgo para recaída en los pacientes diagnosticados y tratados con nefroblastoma que se atendieron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2000 al 2014.

Se incluyeron pacientes menores de 18 años con diagnóstico de Tumor de Wilms en recaída que contaran con expediente completo y que fueran tratados y operados en el Hospital Infantil de México. Se describieron las características clínicas al momento del diagnóstico de pacientes con nefroblastoma, el tratamiento quirúrgico, quimioterapéutico y de radioterapia que recibieron estos pacientes y asociarlos a la supervivencia de los mismos, así como su histología y síndromes asociados. Se evaluó la supervivencia de estos pacientes hasta el momento.

Se observa en nuestro estudio una incidencia de recaída global de 12%, y 3% para recaída local, no encontramos un factor con significancia estadística para esta recaída, sin embargo pudiera estar asociada a una resección al 100% en todos los tumores aunado a un adecuado manejo posquirúrgico con quimioterapia y radioterapia. En la literatura se han reportado asociaciones a la recaída en pacientes con histología desfavorable o la presencia de límites quirúrgicos positivos, sin embargo en nuestro estudio no se encontró relación directa. Dos factores

quirúrgicos influyen en el pronóstico de los pacientes con Tumor de Wilms, el primero la positividad de ganglios linfáticos y el segundo el estadiaje otorgado al diagnóstico.

FACTORES PRONÓSTICOS PARA RECAÍDA Y MUERTE EN PACIENTES CON NEFROBLASTOMA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

El nefroblastoma o tumor del Wilms es uno de los tumores intrabdominales más comunes en la niñez y es el tumor maligno más frecuente del riñón. Los tumores renales representan el 6.3% de los diagnósticos de cáncer en la infancia, con una incidencia de 7.9 casos por millón de niños menores de 15 años.

Los tumores renales son el nefroblastoma, el carcinoma renal de células claras, el sarcoma renal, el tumor rabdoide del riñón, el nefroma mesoblástico congénito, la fibrosis renal, y angiomiolipoma. Por mucho el más común es el nefroblastoma, que representa aproximadamente el 91% de todos los tumores renales en la infancia, con aproximadamente 500 caso nuevos anuales en EEUU.

La primera descripción realizada para pacientes con tumores renales fue realizada en por el patólogo y cirujano alemán Max Wilms en 1899. En los reportes de la literatura la primera nefrectomía exitosa fue realizada por el doctor Thomas Jessop en Inglaterra en junio de 1877, en una niña de dos años con hematuria y tumor renal.

Al inicio del siglo XX la sobrevida del tumor de Wilms era menor al 5%, siendo la cirugía el tratamiento más efectivo en ese entonces. La administración de radioterapia en el post operatorio se realizó por primera vez en 1935 en el hospital de niños de Boston, con lo que se logró una sobrevida al doble de pacientes con nefroblastoma, otro cambio dramático que se dio fue la administración de quimioterapia con vincristina y actinomicina por Farber en 1966.

Posteriormente se han publicado diversos trabajos en Europa y Estados Unidos con la experiencia de los diferentes grupos: SIOP (Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica) y NWTS (National Wilms Tumor Study). En estos se analiza la supervivencia libre de evento y la función renal, además de los diferentes esquemas de quimioterapia y radioterapia aplicados, y en la última década, los pacientes con nefroblastoma bilateral que han requerido de trasplante renal para manejo definitivo de la enfermedad renal crónica terminal.

En nuestro país existen pocos estudios publicados de pacientes con tumor de Wilms en donde se analicen las características clínicas de presentación, abordaje diagnóstico, tratamiento médico y quirúrgico así como la evolución de este grupo de pacientes que identifique los factores pronósticos y de riesgo para recaída y muerte en el nefroblastoma.

ANTECEDENTES Y MARCO TEORICO

El tumor del Wilms es la segunda neoplasia intraabdominal más común en la infancia y es el tumor maligno más frecuente del riñón.⁶ Los tumores renales representan el 6.3% de los diagnósticos de cáncer en la infancia, su incidencia es de 8 casos por millón de niños de raza blanca menores de 15 años de edad, de estos, el 75% se presenta en pacientes menores de 5 años de edad, con un pico de incidencia entre los 2 y 3 años de edad.

Los tumores renales son el nefroblastoma o tumor de Wilms, el carcinoma renal de células claras, el sarcoma renal, el tumor rabdoide del riñón, el nefroma mesoblástico congénito, la fibrosis renal, y angiomiolipoma. El más común es el tumor de Wilms, que representa aproximadamente el 91% de todos los tumores de riñón en la infancia.⁷

En Estados Unidos, se reportan de 500 a 550 casos nuevos por año de tumor de Wilms.. El riesgo de desarrollarlo en la población general es 1:10,000. La incidencia es ligeramente más elevada para los afroamericanos en comparación con los blancos y es significativamente menor en pacientes asiáticos. La edad media en el momento diagnóstico es de 36 meses, y la mayoría de los diagnósticos se realizan entre los 12 y 48 meses. El tumor generalmente se presenta 6 meses más tarde en niñas que en niños, es un tumor que rara vez se presenta en mayores de 10 años y en menores de 6 meses.⁸

El nefroblastoma o Tumor de Wilms puede ser unilateral o bilateral, la presentación bilateral se presenta en el 4 a 13% de pacientes.⁹El tumor unilateral se presenta con una mediana de edad al diagnóstico de 41.5 meses para los niños y 47 meses para las niñas. Los tumores bilaterales tienen una edad media al diagnóstico de 29.5 meses para los varones y 32.6 para las mujeres. La relación masculino/femenino en general es de 0.92:1.0 para tumor unilateral y 0.6:1.0 para tumor bilateral. 1

Los niños que presentan síndromes congénitos asociados tienen mayor riesgo de presentar nefroblastoma, como en el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Las anomalías

congénitas, ya sea aislada o como parte de un síndrome, se produce en aproximadamente el 10 % de los niños con TW. ¹

El síndrome WAGR (TW, aniridia, malformaciones genitourinarias, retraso mental) es síndrome genético asociado con una anomalía cromosómica en 11p13. Los niños con el síndrome de WAGR tienen un riesgo 30% mayor de desarrollar TW que un niño normal. Debido a la presencia de aniridia, mayoría de los niños con síndrome de WAGR se diagnostican al nacer.¹⁰

El síndrome de Beckwith-Wiedemann es un trastorno congénito de regulación del crecimiento, que afecta a 1 en 14.000, los niños con este síndrome tienen visceromegalia, macroglosia, onfalocela, y pueden tener hiperinsulinismo e hipoglucemia al nacer. También tienen un mayor riesgo de desarrollo de tumores. El riesgo es mayor en la primera década de la vida. El tumor que se presenta con más frecuencia es tumor de wilms y hepatoblastoma.¹¹

El síndrome de Denys-Drash, (nefropatía, insuficiencia renal, pseudohermafroditismo masculino y tumor de wilms es también asociado con un mayor riesgo. Algunos investigadores han recomendado nefrectomía profiláctica en niños con este síndrome una vez que desarrollan falla renal.¹²

La pérdida de heterocigosidad se refiere a la pérdida de material genético y la singularidad alélica. La pérdida de la heterocigosidad se encontró inicialmente en niños con TW en los cromosomas 11p (33% de los tumores), 16q (20%), y 1p (11%). Un objetivo importante del National Wilms Tumor Study (NWTS-5) fue determinar si el tumor-específica LOH en los cromosomas 11p, 1p o 16q se asoció con un pronóstico adverso para los niños con histología favorable.

El TW está compuesto de 3 elementos: blastema, epitelial y estromal, cuya proporción varía de un tumor a otro. El clásico patrón trifásico incluye estos tres tipos celulares, siendo también comunes los patrones bifásicos y menos frecuente los tumores en que predomina o solo se encuentra un tipo celular. Existen otros subtipos histológicos en los que las células tumorales muestran marcada atipia nuclear (anaplasia), de los cuales se ha distinguido la anaplasia focal y difusa. La definición actual de anaplasia está basada en un principio topográfico y requiere que los cambios nucleares estén estrictamente confinados a una región específica del tumor primario y

ausentes de las estructuras que rodean a la lesión, cualquier caso con anaplasia fuera de la lesión primaria es designado como anaplasia difusa. Existe una clara relación histopatológica e historia natural del TW. La presencia de anaplasia difusa, con excepción de los tumores en estadio I, se asocia a mayor frecuencia de fallas al tratamiento. El sarcoma de células claras estadio I-IV muestra también muy alta tasa de recaídas. El tumor rabdoide se distingue por su comportamiento altamente maligno, y su baja sobrevida (no mayor de 20%). La inmunohistoquímica, microscopia electrónica están solo en lesiones extremadamente indiferenciadas, pues por lo general, el TW no presenta dificultades diagnósticas. La presencia de restos nefrogénicos (persistencia de tejido metanéfrico en el riñón después de la semana 36 de la gestación) se ha asociado con una mayor frecuencia de TW. La localización de estos perilobulillar o intralobular y puede ser únicos o múltiples. En los niños con aniridia o el Síndrome de Denys-Drash, las lesiones son principalmente intralobular, mientras que los niños con hemihipertrofia o en el síndrome de Beckwith-Wiedemann tiende a ser predominantemente perilobulillar. La presencia de múltiples o difusos restos mesonéfricos se denomina nefroblastomatosis.¹³

Para el estudio y manejo del tumor de Wilms existen dos corrientes a nivel mundial la europea (SIOP) y la americana (NWTS), la que han publicado sus diversos estudios con los siguientes reportes¹⁴:

NWTSG: Formado en 1969, actualmente forma parte del COG, este grupo realiza nefroureterectomía radical de entrada y quimioterapia adyuvante.

NWTS-1 (1976): Radioterapia postquirúrgica en estadio I no mejora sobrevida, quimioterapia con vincristina y actinomicina D.

NWTS-2 (1981): Agrega quimioterapia neodyuvante con doxorubicina en estadios avanzados, actinomicina Dy vincristina por 6 meses en estadio I.

NWTS-3 (1989): 10 semanas de actinomicina D y vincristina son suficientes para estadio I. Doxorubicina no es necesaria en estadio II. Radiación de 10Gy en estadio III. El uso de Ciclofosfamida no mejoró pacientes en estadio IV

NWTS -4 (1991): Ruptura tumoral aumenta riesgo de recurrencia local.

NWTS-5 (2005): Pacientes <24 meses con tumores <550g de histología favorable tratados solo con nefrectomía presentan mayor riesgo de recaída.

SIOP: Fundada en 1969. Aplica primero quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía, para educir el tamaño del tumor, tiene menor incidencia de ruptura tumoral.

SIOP-1 (1976): Menor incidencia de ruptura tumoral en pacientes con tratamiento previo. Los pacientes con ruptura tumoral presentaron peor pronóstico.

SIOP-5 (1983): Quimioterapia con vincristina y actinomicina D es igual de efectiva que radioterapia más actinomicina D para prevenir ruptura tumoral.

SIOP-6 (1993): Pacientes en estadio II que no recibieron radioterapia presentaron mayor tasa de recurrencia.

SIOP-9 (2001): 4 semanas de vincristina y actinomicina D pre quirúrgica fueron igual de efectivas que 8 semanas en términos de reducción tumoral.

Hay por lo tanto dos sistemas de estadificación para tumor de Wilms:

1. Sistema de estadificación de Tumor de Wilms NWTS

Descripción	
I	Tumor limitado al riñón con resección completa. Cápsula intacta. Tumor íntegro sin biopsia previo a resección. No hay involucro de los vasos del seno renal. Límites quirúrgicos sin tumor
II	Tumor se extiende fuera del riñón pero con márgenes negativos. Extensión a la cápsula. Trombo tumoral en vasos renales. Biopsia previa a la resección.
III	Tumor residual confinado al lecho quirúrgico. Ganglios abdominales o pélvicos positivos. Implantantes peritoneales. Ruptura del tumor durante la cirugía. Tumor resecado en más de una pieza
IV	Metástasis hematógenas
V	Tumor bilateral al momento del diagnóstico

2. Sistema de estadificación de Tumor de Wilms SIOP

E	Descripción
I	Tumor limitado al riñón con resección completa. Tumor que puede protruir al seno renal o uretero pero no infiltra sus paredes. No hay involucro de los vasos del seno renal.
II	Involucro de la cápsula renal o grasa peri renal con resección completa. Infiltración del seno renal con resección completa. Tumor infiltra vena cava pero hay resección completa
III	Resección con márgenes positivos. Ganglios abdominales positivos. Ruptura tumoral antes o durante la cirugía. Implantes peritoneales. Trombo tumoral presente en los márgenes de vasos o ureteros.
IV	Metástasis hematógenas
V	Tumor bilateral al momento del diagnóstico

Presentación clínica:

Por lo general se presenta como una masa abdominal que se descubre de manera incidental por los padres. Algunos pacientes pueden presentar hipertensión (25%), en ocasiones consultan por dolor abdominal, vómitos y en un 12-25% de los casos por hematuria, también se puede presentar anemia y fiebre sin embargo no es lo común.

La mayoría de las veces los pacientes con TW se presentan como una masa abdominal asintomática, descubierta de manera accidental durante la exploración física en una revisión de rutina por el pediatra o detectada por la madre. Puede acompañarse de fiebre (23%), dolor abdominal (37%) hipertensión (25%) y hematuria (20%), coagulopatía (10%) siendo poco común la presentación con signos y síntomas de un cuadro abdominal agudo. Puede haber extensión del tumor hacia los vasos renales y ocasionar trombosis de la vena renal ocasionado varicocele por obstrucción de la vena gonadal. En ocasiones el trombo se puede extender hacia la aurícula ocasionado falla cardíaca.¹⁵

En el examen físico se deben buscar intencionadamente aniridia (parcial o completa), asimetría facial, la localización y tamaño de la masa abdominal, que característicamente ocupa la

fosa renal, la presencia de ascitis y red venosa colateral, la simetría de las extremidades y anomalías de los genitales.

Evaluación diagnóstica.

Tiene cuatro objetivos fundamentales:

- Confirmar que la masa es de origen renal.
- Confirmar la presencia de un riñón contralateral.
- Identificar la extensión del tumor dentro de la vena cava inferior, y en caso de estar presente, si se acompaña de extensión intracardiaca.
- Detectar metástasis inaccesibles a la exploración quirúrgica.

Historia clínica: precisa, investigando en forma dirigida antecedentes familiares de neoplasia, incluyendo Tumor de Wilms.

Examen físico: Completo (aniridia, asimetría facial corporal, localización y tamaño de la masa abdominal, riñón contralateral, tamaño y consistencia del hígado, simetría de las extremidades, características de los genitales, red venosa colateral).

Exámenes de laboratorio: encaminados a conocer la función renal, hepática y la condición hematológica basales (BHC, PFR, PFH, EGO).

Estudios de imagen:

-Rx de tórax: en posiciones posteroanterior, lateral y ambas oblicuas.

-Tomografía tórax, Abdomen y pelvis: permite delinear la localización, tamaño y extensión de la masa, aunque no demuestra satisfactoriamente la extensión a los ganglios, es necesaria como parte de la evaluación inicial y útil para definir el potencial para resección con preservación renal. Identifica la presencia y extensión de trombo tumoral. Y determina la presencia de lesiones metastásicas.

-Ultrasonografía abdominal: en tiempo real. Permite confirmar el origen renal de la masa, demostrar la presencia de un riñón contralateral e identificar la extensión del tumor hacia la vena cava, por lo que es un estudio complementario a la TC de abdomen

-IRM o TC cerebral: solicitar ante la presencia de signos, síntomas neurológicos.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Este debe realizarse con las siguientes patologías:

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

Histología

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

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

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

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

1. Anaplasia en cualquier sitio extra renal, incluyendo vasos del seno renal, infiltrados extra capsulares, ganglios linfáticos regionales o metástasis a distancia.

2. Anaplasia en una biopsia tomada al azar
3. Anaplasia en más de un sitio tumoral.

Tratamiento.

La nefrectomía es actualmente el tratamiento primario recomendado para la mayoría de los niños con TW, evidencia obtenida a través del estudio de más de 3000 niños tratados por el NTWS. La mayoría de los niños con TW que no se han sometido a cirugía o a radiación, cuando exista la alta sospecha clínica de que se trata de un tumor de Wilms.

Procedimiento quirúrgico.

A través de una incisión transversa transperitoneal, con separación del musculo recto del lado afectado, se determina la extensión del tumor, debe palpase el hígado, región periaórtica y vena cava y antes de proceder a la disección del tumor es necesario explorar el riñón contralateral por inspección y palpación de las superficies anterior y posterior. Nunca utilizar un abordaje por el flanco posterior. Es necesario examinar el riñón contralateral. Es conveniente ligar la vena y arteria renales antes de manipular el tumor. La resección completa implica remoción de la fascia perirrenal y la glándula suprarrenal en tumores del polo superior del riñón, sin abrir la fascia de Gerota. El tumor residual debe ser marcado con grapas. En casos de trombos en la vena cava inferior, se requiere un manejo apropiado para no afectar adversamente el pronóstico. Los trombos flotantes serán extraídos por cavotomía, mientras que los trombos adherentes a la pared del vaso frecuentemente requieren resección.

No se recomienda la disección radical de los ganglios linfáticos. Los ganglios del hilio se extraen con el espécimen y se tomaran muestras selectivas de todos los ganglios sospechosos. En caso de tumor de Wilms bilateral, solo se tomaran biopsias de ambos riñones y de los ganglios linfáticos sospechosos, sin intentar resección tumoral.

Tumor bilateral.

Los niños con tumores bilaterales son generalmente más jóvenes que aquellos con lesiones unilaterales con una edad media de 25 meses. La preservación del parénquima renal es una cuestión crítica para estos niños. Al momento actual la incidencia de falla renal en tumores bilaterales se ha reducido de 16.4% a 3.8% (NWTS -4) además de reportarse borde positivo en 16% de los casos con una recurrencia de 8%.¹⁶

El tumor de Wilms bilateral puede ser sincrónico (afección simultánea de ambos riñones) en la mayoría de los casos y es de mejor pronóstico, que la forma meta crónica (recidiva de la enfermedad con afección del riñón contralateral). La mayoría de las formas meta crónicas aparece durante los primeros 5 años tras el tumor primario.¹⁷

Desde el 2005 los pacientes con falla renal crónica terminal han tenido prioridad en los centros de trasplante renal, al momento se recomienda para los pacientes con falla renal secundaria a TW que tengan al menos 2 años de vigilancia, y deben de recibir tratamiento sustitutivo con diálisis peritoneal o hemodiálisis, en o que están preparados para un trasplante renal.¹⁸

En cuanto la técnica quirúrgica para la resección del tumor de Wilms bilateral, se realiza una incisión transversa o Chevron, se realiza una disección por planos hasta la cavidad abdominal, se procede a disecar la fascia de Told para mover el colon derecho e izquierdo y poder acceder hacia el retro peritoneo y localizar ambos riñones, se abre la Gerota renal, ya que hay que exponer todo el parénquima renal, previa disección de arteria y vena renal, se procede a colocar hielo en toda la fosa renal para causar hipotermia renal y se tatúa la zona de sección con electrocauterio, posteriormente se coloca un clamp vascular en el hilio renal y se procede realiza la heminefrectomía o la enucleación tumoral según corresponda, se realiza hemostasia y en caso de que el tumor infiltre un cáliz renal se reseca y se repara con una sutura monofilamento 6-0 absorbible, posteriormente se realiza renorrafía con sutura polifilamento absorbible 2-0 con puntos en U o súrgete, al terminar esta sutura se retira el clamp del hilio renal para reperfundir el parénquima renal.

Biopsia percutánea.

Debe limitarse a los casos de tumores inoperables al diagnóstico o en aquellos casos en que la condición del paciente sea indicativa de quimioterapia preoperatorio.

Desventajas:

1. Enmascarar el estadio original
2. Siembras tumorales
3. Puede fallar en reconocer imágenes de anaplasia
4. Muestras pequeñas muchas veces no son representativas y conllevan al riesgo de diagnóstico erróneo
5. No evita la radioterapia post nefrectomía

Ventajas: Permite en forma más segura, el empleo de quimioterapia para reducir el tamaño tumoral cuando el tumor es inoperable.

Quimioterapia pre nefrectomía.

Introducida como un recurso para disminuir el número de pacientes cuyos tumores se rompieran durante la cirugía. Es el tratamiento de elección para pacientes con tumor de Wilms inoperable al momento de la presentación.

Tumores no operables.

- Diámetro máximo del tumor ocupa 2/3 o más de la cavidad abdominal
- Presencia de tumor en vena cava (como trombo o como invasión a la pared vascular)
- Hipertensión arterial sistémica incontrolada
- Tumor bilateral

Se reevaluará al paciente:

Si el tumor es operable, se debe intentar la cirugía, pero si no es posible, se debe incluir radioterapia en todos los casos.

Si no se observa reducción del tumor, se debe administrar VCR con AMD en la primera, si a pesar de ello no hay disminución del tamaño del tumor, se debe administrar VCR con AMD en la segunda y tercera semana durante la misma.

Ningún paciente puede ser sub estadificado después de quimioterapia preoperatoria, pues teóricamente, el estadio es algo determinado al diagnóstico y permanece el mismo para siempre, cualquier cosa que ocurra después debe llamarse respuesta.

Quimioterapia post nefrectomía

El tratamiento está basado en la histología y la etapa. Debiendo administrar solo el tratamiento mínimo necesario, para disminuir las complicaciones tardías, sin comprometer la sobrevida libre de enfermedad.

Radioterapia abdominal para EIII; en EIV se administra siempre y cuando la estadificación del primario corresponda aun EIII. Radioterapia pulmonar en EIV si no se resolvieron las metástasis pulmonares y a otros sitios de metástasis.

Estadios II, III, IV Histología Desfavorable, Estadios I-IV Sarcoma de células claras.

En Tumores Bilaterales (E-V) ~~la radioterapia se administra en el~~ lado más afectado. En Histología desfavorable, se debe dar un esquema más intensivo y radioterapia después del procedimiento quirúrgico inicial.

~~Debe iniciarse~~ ~~entre los~~ días post nefrectomía (el día de la nefrectomía seá considerado el día cero).

Campos.

Lecho quirúrgico: Limite del riñón y tumor determinado por la Urografía excretora, debe extenderse má allá de la línea media incluyendo los cuerpos vertebrales al nivel afectado, incluyendo los ganglios para-aórticos bilaterales, sin invadir ninguna porción del riñón contralateral.

Todo abdomen: incluye la cavidad peritoneal completa desde las cúpulas diafragmáticas hasta el agujero obturador sin incluir las cabezas femorales.

Pulmón: El campo se extiende desde arriba de las clavículas hasta el nivel de L1 excluyendo los hombros y abarcando los ápices y las porciones postero-inferiores.

Indicaciones

- E-III y IV Histología Favorable
- E-II, III,IV Histología Desfavorable
- E -IV Sarcoma de células claras y Tumor Rabdoide Maligno
- Pacientes que han recibido quimioterapia preoperatoria cuando la indicación haya sido irresecabilidad del tumor
- Ganglios del hilio positivos
- Residual macroscópico o microscópico confinado al flanco
- Ganglios para aórticos

A todo el Abdomen

- Implantes peritoneales
- Enfermedad Residual abdominal macroscópica
- Derramamiento difuso durante la cirugía
- Ruptura tumoral intraperitoneal antes o durante la cirugía

Dosis.

Histología favorable: 1000 cGy solo al lecho tumoral en estadios III y IV en este último solo si la estadificación local corresponde a un E-III.

Histología Desfavorable: Los estadios II-IV recibirán radioterapia PO con 1000 cGy al lecho tumoral más Radioterapia a sitios infradiafragmáticos, para una dosis total al tumor ajustada a la edad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio pretende mostrar de una manera descriptiva las características y factores de riesgo para recaída en los pacientes diagnosticados y tratados con nefroblastoma que se atendieron en el Hospital Infantil de México Federico Gómez del año 2000 al 2013.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores de riesgo para recaída en pacientes con nefroblastoma tratados en el Hospital Infantil de México?

JUSTIFICACIÓN

El nefroblastoma o tumor de Wilms es el cáncer sólido extra craneal más frecuente en la edad pediátrica en nuestro país, en general con los protocolos del National Wilms Study Group la sobrevida libre de evento a 5 años es mayor al 90% dependiendo del estadio. Hay pocos estudios que documenten factores de riesgo para recaída en este grupo de pacientes y debido a que nuestro hospital es un Instituto Nacional de Salud, recibe a una cantidad importante de pacientes con esta patología.

OBJETIVO GENERAL

Describir los factores de riesgo para recaída en pacientes con nefroblastoma en el Hospital Infantil de México del año 2000 al 2014.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características clínicas al momento del diagnóstico de pacientes con nefroblastoma.
- Describir el tratamiento quirúrgico, quimioterapéutico y de radioterapia que recibieron estos pacientes y asociarlos a la sobrevida de los mismos.
- Describir la histología de los nefroblastomas y síndromes asociados.
- Determinar si la edad al diagnóstico, sexo del paciente y estadio son factores relacionados con la recaída.
- Evaluar la sobrevida de estos pacientes hasta el momento.

HIPÓTESIS

El diseño del estudio no requiere hipótesis ya que es un estudio retrospectivo, observacional y descriptivo.

MÉTODO

Tipo de estudio: retrospectivo, observacional, descriptivo de procesos patológicos con corte histórico en el periodo de 2000 a 2014 en el hospital Infantil de México Federico Gómez tomando en cuenta variables demográficas como edad, sexo y cuadro clínico de presentación, enfermedades o síndromes asociados, estadio al diagnóstico, tipo histológico del nefroblastoma, si se realizó o no cirugía de entrada y complicaciones transquirúrgicas que influyen en recaída como es la ruptura.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes menores de 18 años
- Pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms.
- Pacientes con recaída.
- Pacientes con expediente completo y útil para su análisis
- Pacientes operados y tratados en el Hospital Infantil de México

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Se excluirá a todo pacientes que no cumpla con lo anterior

SELECCIÓN DE CASOS:

-Identificación de pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms, con tratamiento y seguimiento en el HIMFG del periodo que comprende el estudio

-Recolección de expedientes.

-Obtención de datos de acuerdo a variables

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

Se identificaron en los archivos de patología los registros de pacientes con diagnósticos histopatológicos de tumor de Wilms en el hospital Infantil de México del año 2000 al 2014. Este grupo de pacientes conforman la serie de casos. Se revisaron los expedientes para buscar las siguientes variables, características epidemiológicas, cuadro clínico, abordaje quirúrgico, características histopatológicas, tratamiento adyuvante y sobrevida.

Los datos se capturaron en una base de datos con un software para Windows.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

NOMBRE DE LA VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	INDICADOR
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento del individuo	Cuantitativa, Continua	Años y meses
Sexo	Condición orgánica y genética que distingue a los seres humanos	Cualitativa, Nominal	Masculino, Femenino
Tipo histológico	Relativo al estudio de la anatomía y fisiología de las células de los tejidos	Cualitativa	Blastemal, estromal, epitelial y mixto
Signo o síntoma asociado al diagnóstico	Signo: cualquier manifestación de una enfermedad o alteración de la salud que es medible de forma objetiva Síntoma: la referencia subjetiva que da un enfermo por la percepción o cambio que reconoce como anómalo, o causado por un estado patológico o enfermedad.	Cualitativa	Masa abdominal Dolor abdominal Hematuria Hipertensión
	El estadio	Cualitativa,	Según el

Estadio otorgado al diagnóstico	tumoral se refiere a la clasificación en orden numérico que se otorga al cáncer, determinando según su localización anatómica, tipo histológico o presencia de enfermedad metastásica regional o a distancia y ayuda según el estadio a realizar un pronóstico de supervivencia de forma porcentual.	ordinal	National Tumor Study Group. Estadio I, Estadio II, Estadio III, Estadio IV, Estadio V
--	--	---------	---

CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo al reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, el empleo retrospectivo de expedientes clínicos de sujetos atendidos en el Hospital infantil de México, el presente se clasifica en categoría I y se considera una investigación sin riesgo (sección "de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos" página 424, título segundo, capítulo I, Artículo 17) por lo que no se requiere solicitar carta de consentimiento informado ni revisión del proyecto por el comité de ética.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones del estudio encontramos la pérdida de casos por exclusión de pacientes que no continuaron seguimiento en esta institución o expedientes incompletos o faltantes.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 124 pacientes, de los cuales 65 (52.4%) fueron del sexo masculino y 59 del sexo femenino (47.5%), con una relación de 1:1.1.

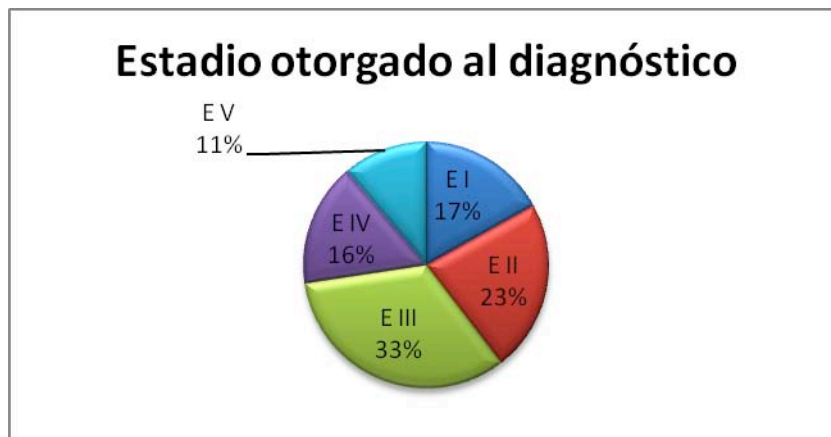
La edad promedio al diagnóstico fue de 36 meses, con una edad mínima identificada a los 4 meses y máxima de 12 años, 4 pacientes tenían antecedente de síndrome asociado a tumor de Wilms bilateral (Síndrome Denys Drash y Aniridia).

Se incluyeron tumores unilaterales y bilaterales, presentándose con mayor frecuencia tumores de lado derecho 52.4% (65 casos) y un 36.2% (45 casos) del lado izquierdo, se encontraron 11.2% (14 casos) de presentación bilateral.

En cuanto a la presentación clínica al momento del diagnóstico, de los 124 casos, 112 presentaron masa abdominal (90.3%), 41 pacientes presentaron hipertensión arterial sistémica (33%), 61 pacientes (49%) tenían historia de dolor abdominal y 13 pacientes presentaron hematuria (10.4%).

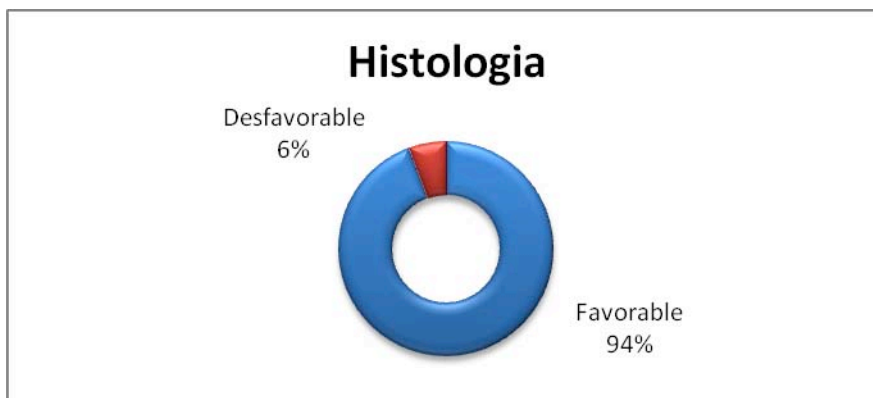
Para el abordaje de estos pacientes se realizó tomografía axial computarizada toraco abdomino pélvica simple y contrastada donde se corroboró la presencia del tumor abdominal y se realizó resección primaria en el 74% de los casos (92) y biopsia en el 26% (32).

Se encontraron 21 pacientes en estadio I (16.9%), estadio II 28 pacientes (22.5%), 41 pacientes en estadio III (33%), 20 pacientes en estadio IV (16.1%) y en estadio V 14 pacientes (11.2%).



De los pacientes con tumor de Wilms bilateral se presentaron 11 sincrónico y 2 casos meta crónicos, uno se presentó 12 meses después del diagnóstico inicial y otro a los 30 meses.

Del total de los casos analizados, se reportó componente trifásico en 94 pacientes, predominio blastemal 23 casos, solamente se reportó histología desfavorable (anaplasia difusa) en 7 casos, correspondiendo a los estadios II (1 caso), estadio III (4 casos), y estadio IV (2 casos), sin embargo sólo en el clasificado en estadio I se presentó recaída local.



HISTOLOGIA EN TUMOR BILATERAL	
Trifásico	10
Blastematoso	2
Anaplasia	1
Estromal	1

Se presentó recaída de la enfermedad en 15 pacientes(12%) a diferentes sitios, tanto recaída local como metástasis pulmonares, pancreáticas, hígado y a sistema nervioso central. En 2 pacientes se presentó recaída a 2 sitios a la vez (local y pulmonar).

Sitio de Recaída	Número de casos	Porcentaje
Pulmón	9	60%
Local	4	26.6%
Páncreas	1	6.6%
Sistema Nervioso Central	1	6.6%

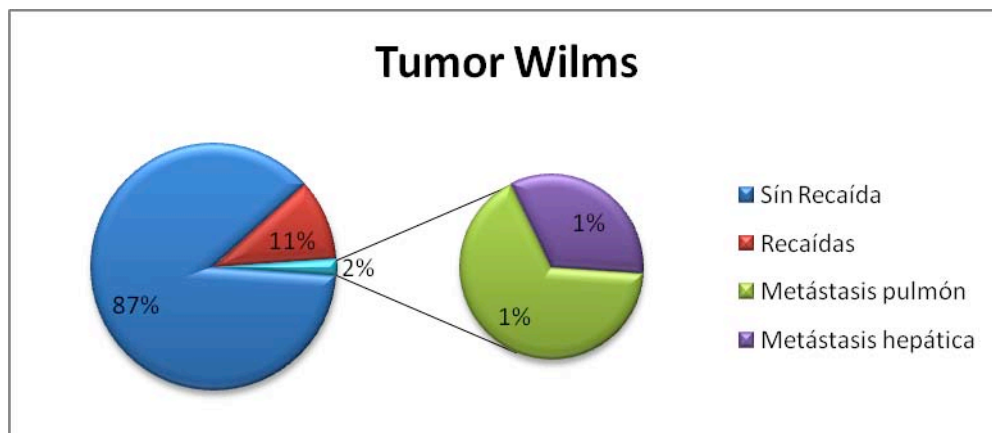
La edad media de los pacientes con recaída es de 51 meses, únicamente 2 de los 15 casos con recaída se presentaron en hombres y 13 casos en pacientes femeninas, 8 casos eran pacientes con tumor en riñón izquierdo, 6 casos en riñón derecho y 1 caso se presentó de forma bilateral.

Se presentó mayor número de recaídas en pacientes con tumor de Wilms en estadio III (8 casos), con un porcentaje de 19.5% de total de los pacientes con el mismo estadio.

	CASOS EN LA SERIE	RECAÍDAS
ESTADIO I	21	1
ESTADIO II	28	1
ESTADIO III	41	8
ESTADIO IV	20	4
ESTADIO V	14	1

A 6 de los 15 casos con recaída se les administró quimioterapia neo adyuvante con Vincristina y Actinomicina D, todos respondieron a esta.

De los 15 casos que presentaron recaída 3 presentaron metástasis al diagnóstico, los pacientes con metástasis pulmonar al diagnóstico recibieron radioterapia local 10.6Gy, la paciente que presentaba metástasis hepáticas recibió quimioterapia y tratamiento quirúrgico con lobectomía.



Todos los casos que presentaron recaída tuvieron límites quirúrgicos negativos. En ninguno de los casos con recaída se presentó ruptura quirúrgica transoperatoria.

Al final de este estudio, 8 de los pacientes que presentaron recaída habían fallecido, 2 recibieron cuidados paliativos y 6 fallecieron por complicaciones infecciosas relacionadas a los cuidados de la salud con una carga tumoral importante.

Relación entre histología, sitio de recaída y situación actual

Estadio al Diagnóstico	Histología	Tratamiento posterior a cirugía	Sitio de recaída	Situación actual
I	Blastematoso con anaplasia difusa	Recibió 18 ciclos de QT, se envió a vigilancia. A los tres meses tuvo recaída Local, se reinició QT y en el tratamiento presentó recaída a Pulmón.	Local/Pulmón	Falleció (Sepsis)
II	Trifásico	Recibió 18 ciclos de QT, Se envió a vigilancia. A los seis meses presentó recaída a pulmón, se realizó toracotomía, recibió QT y RT.	Pulmón	En vigilancia
III	Trifásico	Recibió 24 ciclos de QT y radioterapia 12G, se envió a vigilancia, a los dos meses presentó recaída.	Pulmón	Falleció (Sepsis)
III	Blastematoso	Recibió 24 ciclos de QT y radioterapia 10.2Gy, se envió a vigilancia y 6 meses después presentó recaída; se realizó toracotomía, QT y RT, durante el tratamiento hubo progresión de la enfermedad a pulmón.	Pulmón	Paliativos
III	Trifásico	Recibió 24 ciclos de QT y radioterapia 10.2Gy, 8 meses posteriores a iniciar vigilancia presentó recaída.	Sistema Nervioso Central	En tratamiento
III	Trifásico	Recibió 16 ciclos de QT, presentó recaída.	Local	Falleció (Sepsis)
III	Trifásico	Recayó en dos ocasiones, la primera 5 meses después de estar en vigilancia y a segunda 10	Pulmón	Falleció (Sepsis)

		meses después de la segunda recibiendo quimioterapia		
III	Trifásico	Recibió 18 semanas de quimioterapia, 7 meses después presentó recaída, se realizó lobectomía, quimioterapia y radioterapia	Pulmón	Vigilancia
III	Trifásico	Recibió QT extra HIM y 15 meses posteriores al inicio de la vigilancia presentó masa abdominal, se administran 2 ciclos neo adyuvantes y se realiza pancreatoduodenectomía Whipple	Páncreas	Falleció (Sepsis)
III	Trifásico	Inició QT y RT, presentó recaída.	Pulmón	Falleció (Sepsis)
IV	Trifásico	Recibió RT y QT, inició vigilancia y a los tres meses recayó a pulmón, se realizó toracotomía y QT	Pulmón	Vigilancia
IV	Blastematoso	Recibió QT, se envió a vigilancia y 10 meses después presentó recaída intraperitoneal, se reinició QT y resección tumoral	Local	Vigilancia
IV	Trifásico	Recibió QT y RT, presentó dos recaídas a pulmón y progresión de la enfermedad en 3ª línea de tratamiento	Pulmón	Paliativos
IV	Trifásico	Presentó recaída durante la QT, se realizó lobectomía y se continuó QT	Pulmón	Vigilancia
V	Trifásico	Recibió 24 sesiones de QT, se envió a vigilancia, 13 meses después presentó recaída en riñón derecho	Local	En seguimiento

En cuanto al seguimiento del grupo estudiado, la vigilancia se lleva a cabo con tomografía axial computada o con ultrasonido abdominal y placa de tórax, con un promedio de seguimiento de 92 meses.

De los casos con tumor de Wilms bilateral, 3 casos desarrollaron insuficiencia renal crónica terminal que han requerido trasplante renal.

La sobrevida para los pacientes en estadios favorables es del 95%, pacientes con etapas avanzadas y metástasis a distancia pero con histología favorable, alcanzan una sobrevida del 80%

DISCUSIÓN

El tumor de Wilms es una entidad frecuente en nuestro hospital al ser un centro nacional de referencia, siendo prácticamente el tumor maligno abdominal más frecuente en la edad pediátrica en nuestra institución.

Se requiere de un equipo multidisciplinario para su diagnóstico y tratamiento médico quirúrgico, ya que requiere de médicos especialistas en radiología, oncología, cirugía oncológica, genética, patología, nefrología y radioterapeuta pediátrico para su tratamiento integral.

Uno de los mayores avances en el campo de la oncología pediátrica y la oncología quirúrgica ha sido el incremento en la sobrevida global de los pacientes con tumor de Wilms, esto gracias a una adecuada estandarización en los protocolos para el manejo de esta patología.

Dentro de las características demográficas de los pacientes con Tumor de Wilms en el Hospital Infantil de México se encuentran similitudes con las reportadas en la literatura, con una incidencia aproximada de 9.5 casos por año, se encontró una distribución de sexos de 1.2:1 para el sexo masculino, aunque en la literatura se reporta un ligero aumento de frecuencia en pacientes con sexo femenino.

En cuanto a la forma de presentación observamos en nuestra población porcentajes parecidos a los reportados en la literatura, la mayoría de los pacientes acudieron por masa abdominal, confirmándose el diagnóstico con tomografía axial computada. Así mismo nuestra edad de presentación es similar a la reportada en otras series.

En nuestra institución el abordaje diagnóstico y terapéutico es de acuerdo a los lineamientos de NWTSG, realizando resección primaria del tumor siempre y cuando no exista contraindicación para la misma, se realizó resección primaria en un 77% de los casos, el resto se manejó con quimioterapia adyuvante.

Se observa en nuestro estudio que la mayoría de los tumores son de histología favorable, sólo se realizaron cambios en el esquema neoadyuvante en pacientes con alto riesgo, el tratamiento otorgado a los pacientes con quimioterapia y radioterapia fue apegado a protocolos internacionales.

En la literatura se reporta una frecuencia de tumores en estadio V que varía de 5-10%, en nuestro estudio se encontró una incidencia ligeramente mayor. Se reporta de acuerdo al NWTSG mayor frecuencia del estadio III, encontrando en este estudio el mismo resultado con porcentaje de 33%, al momento del diagnóstico se reportó un 16% de enfermedad metastásica, siendo más frecuente a pulmón.

La incidencia de recaída global fue de 12%, para recaída local fue de 3%, comparado con el NWTSG donde se reportan tasas de recaída de aproximadamente 10%, no encontramos un factor con significancia estadística para esta recaída, sin embargo pudiera estar asociada a una resección al 100% en todos los tumores aunado a un adecuado manejo posquirúrgico con quimioterapia y radioterapia.

En la literatura se han reportado asociaciones a la recaída en pacientes con histología desfavorable o la presencia de límites quirúrgicos positivos, sin embargo en nuestro estudio no se encontró relación directa y los pacientes que cumplían estas características no presentaron recaídas.

En nuestra serie no se reportan recaídas en pacientes con ruptura transoperatoria en la resección inicial o diferida, esto puede deberse a que la ruptura fue controlada y la contaminación local fue limitada, así como un manejo adyuvante con quimioterapia y radioterapia.

Así mismo, dentro de los pacientes que presentan estadio III se ha descrito que la falta de muestreo ganglionar pudiera favorecer la subestadificación y que esto pudiera influir en la recaída, sin embargo en nuestra población se reporta biopsia ganglionar prácticamente en 100% de los casos.

De nuestro análisis se puede concluir lo siguiente:

La presentación clínica y las características demográficas son similares a la reportada en la literatura mundial.

La nefroureterectomía radical es la cirugía más realizada en nuestra población, la histología favorable es la más común en la población analizada.

La quimioterapia neoadyuvante con vincristina y actinomicina D es efectiva para lograr reducción de la masa tumoral y poder preservar la masa renal para evitar falla renal.

La recaída en pacientes con tumor de Wilms tiene una frecuencia similar a la de la literatura en nuestra serie.

Dos factores quirúrgicos influyen en el pronóstico de los pacientes con nefroblastoma, el primero la positividad de ganglios linfáticos y el segundo el estadiaje otorgado al diagnóstico.

La presencia de ruptura quirúrgica no fue un factor que aumentara incidencia de recaída en nuestro estudio.

Siempre habrá que hacer el diagnóstico lo más oportuno posible y vigilar a los pacientes de alto riesgo, aplicar quimioterapia neoadyuvante seguido de cirugía para tratar de preservar la mayor masa renal para evitar la insuficiencia renal.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio se reduce a pacientes diagnosticados y tratados exclusivamente en el Hospital Infantil de México.

En pacientes a quienes se les realizó su primera cirugía o que recibieron quimioterapia neoadyuvante o postquirúrgica fuera del Hospital Infantil de México no se obtuvo la información adecuada para incluirlos en este estudio.

Para tener una muestra más significativa de la población mexicana sería necesario incluir otros centros de nacionales en los que se lleve el seguimiento de pacientes con nefroblastoma.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	FECHA
Búsqueda de información	Julio 2014
Definir pregunta de investigación	Septiembre 2014
Portafolio	Octubre 2014
Desarrollo de proyecto	Octubre 2014
Identificar pacientes	Diciembre 2014
Recolectar expedientes	Febrero 2015
Capturar datos	Febrero 2015
Análisis estadístico de variables cualitativas y cuantitativas	Abril 2015
Interpretación de resultados	Mayo 2015
Conclusiones	Junio 2015

BIBLIOGRAFÍA

1. Nelson, Tratado de Pediatría, 18 Edición, Ed: Edition, 2009.
2. Davendra K. Gupta. Carachi Robert. Pediatric Surgical Oncology. 2008. Pág. 100.
3. Beckwith JB The John Lattimer lecture. Wilms tumor and other renal tumors of childhood: An update. J Urol 136:320-324.
4. Arnold G. Coran. Pediatric Surgery. 2012. Elsevier. Pág 423.
5. Daniel M. Green. The evolution of treatment for Wilms tumor. Journal of Pediatric Surgery. 2013. 48. 14-19.
6. Harry C, Bishop. John W, Hope. Bilateral Wilms tumors. Journal of Pediatric Surgery. Vol 1. October 1966. 476-487.
7. Thomas E. Hamilton. Robert Shamberger. Wilms tumor: recent advances in clinical care and biology. Seminars in pediatric surgery. 2012. 21. 15-20.
8. Perlman E.J. Pediatric renal tumors: Practical updates for the pathologist. Pediatric Dev Pathol 2005; 8:320-338.
9. Breslow N., Olshan A., Beckwith J.B., Green D.M.: Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatr Oncol 1993; 21:172-181.
10. Coppes M.J., de Kraker J., van Dijken P.J.: Bilateral Wilms' tumor: Long-term survival and some epidemiological features. J Clin Oncol 1989; 7:310-315.
11. Scott R.H., Stiller C., Walker L., et al: Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumor. J Med Genet 2006; 43:705-715.

12. Debaun M.R., Tucker M.A.: Risk of cancer during the first four years of life in the children from the Beckwith-Wiedemann syndrome registry. *J Pediatr* 1998; 132:398-400.
13. Hu M., Zhang G.Y., Arbuckle S., et al: Prophylactic bilateral nephrectomies in two paediatric patients with missense mutations in the WT1 gene. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19:223-226.
14. Beeckith JB. Nephrogenic rest, nephroblastomatosis, and patogénesis of Wilms tumor. *Pediatr Pathol.* 1990.10.1-36
15. Sonn Geoffrey et al. Management of Wilm´s tumor: current standart of care. *Nature Clinical Practice Urology.* Oct 2008. Vol 5. Num 10.
16. Green D.M.: The diagnosis and management of Wilms' tumor. *PediatrClin North Am* 1985; 32:735-754.
17. Ritchey ML. Green DM. Renal Failure in Wilms tumor patients: A report from National Wilms Tumor Study Group. 1996. *Med Pediatr Oncol.* 26:75-80
18. Paulino AC. Thakkar B. Metachronous biletaral Wilms tumor. Importance of time interval to the development of second tumor. *Cancer* 1998. 82:415-420.
19. Grigoriev Y. Breslow NE. Treatments and outcomens for end satge renal disease folowing Wilms tumor. *Pediatr Nephrol* 2012.27:1325-1333
20. Aune G, Wilms Tumor, *Pediatrics in Review*29:4, 2008.
21. Guía de Práctica Clínica para el Tumor de Wilms CENETEC