



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E
INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD**

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA FRECUENCIA DE
PRESENTACIÓN, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS,
EVENTOS ADVERSOS, EVOLUCIÓN CLÍNICA Y EVENTOS
DE MUERTE EN PACIENTES CON TUMOR DE WILMS
BILATERAL EN UN PERIODO DE 1995 AL 2011 EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

T E S I S

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN:**

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

P R E S E N T A:

DRA. LOURDES ROMERO RODRÍGUEZ

TUTOR DE TESIS:

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO





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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios...

Por llenar mi vida de dicha y bendiciones.

A mi madre...

Por estar siempre a mi lado y brindarme su apoyo incondicional para lograr mis metas, me acompaño en esta aventura que significó la Oncología Pediátrica y que de forma incondicional, entendió mis ausencias y mis momentos difíciles.

A mi asesora de tesis, la Dra. Araceli Castellanos Toledo...

Por sus conocimientos invaluable que me brindó para llevar a cabo esta investigación, y sobre todo su gran paciencia para esperar a que este trabajo pudiera llegar a su fin.

A mi padre...

A quien llevo en mi corazón en todo momento.

A mis hermanos Claudia y Eduardo...

Por enseñarme que no hay límites, que lo que me proponga lo puedo lograr y apoyarme en cada etapa de mi vida.

A mis sobrinos Alejandra, Said e Isaac...

Por ser las pequeñas almas que le dan toda la vitalidad y alegría a la familia.

A mi cuñada Fanny...

Por ser un ejemplo de valentía, inteligencia y superación...

A Francisco...

Por su amor, cariño y apoyo invaluable en esta nueva etapa de mi vida; la mejor que he vivido. Por caminar a mi lado...

A mis pacientes...

Por su valentía, su fuerza para salir adelante, sus enseñanzas durante mi formación y el infinito amor que son capaces de brindarnos.

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO.....	4
MARCO TEÓRICO.....	6
INTRODUCCIÓN.....	6
INCIDENCIA.....	6
ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS QUE PREDISPONEN AL TUMOR DE WILMS BILATERAL.....	7
Síndromes de sobrecrecimiento.....	7
Síndromes sin sobrecrecimiento.....	7
ALTERACIONES GENÉTICAS DEL TUMOR DE WILMS.....	7
Gen del tumor de Wilms 1 (<i>WT1</i>).....	7
Mutación <i>WT1</i> , aniridia y malformación genitourinaria.....	8
Gen del tumor de Wilms 2 (<i>WT2</i>).....	8
Otros genes.....	8
Tumor de Wilms Familiar.....	8
HISTOLOGÍA.....	8
Histología favorable.....	9
Histología desfavorable.....	9
Restos nefrogénicos.....	9
CUADRO CLÍNICO.....	9
DIAGNÓSTICO.....	10
Estudios de laboratorio.....	10
Estudios de Imagen.....	10
ESTADIFICACIÓN.....	11
TRATAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS BILATERAL.....	12
Consideraciones generales del tratamiento.....	12
Quimioterapia.....	12
Cirugía.....	13
Radioterapia.....	14
PRONÓSTICO.....	14
RECAÍDAS.....	14
EFFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO.....	14
Complicaciones Cardiovasculares.....	14
Complicaciones Pulmonares.....	14
Complicaciones Renales.....	15

Segundas Neoplasias.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	16
JUSTIFICACIÓN	16
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	16
OBJETIVO GENERAL.....	17
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	17
DISEÑO DEL ESTUDIO	17
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	17
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	17
MATERIAL Y MÉTODOS	17
VARIABLES	18
TAMAÑO DE MUESTRA	20
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	21
ASPECTOS ÉTICOS.....	21
FACTIBILIDAD	21
CRONOGRAMA.....	21
RESULTADOS	22
DISCUSION.....	35
CONCLUSIONES	37
BIBLIOGRAFÍA.....	39
ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN.....	42

TÍTULO

Estudio descriptivo de la frecuencia de presentación, características clínicas, eventos adversos, evolución clínica y eventos de muerte en pacientes con Tumor de Wilms Bilateral en un periodo de 1995 al 2011 en el Instituto Nacional de Pediatría.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El Tumor de Wilms (TW) es un tumor embrionario que surge de los remanentes del tejido renal inmaduro. Constituye el 6% de los tumores en Pediatría y afecta a niños menores de 6 años en el 95% de los casos. La triada clásica de presentación clínica que incluye tumor, dolor y hematuria no siempre está presente, hay otras manifestaciones como síndrome nefrítico y nefrótico, edema, hipertensión arterial y otras. El cuadro clínico habitual es el de un tumor abdominal asintomático que incidentalmente es notado al bañar o vestir al niño.

El 5%-10% de los casos tiene una presentación bilateral y la mayoría de estos tumores casi siempre están presentes bilaterales al momento del diagnóstico (sincrónicos), se asocian con más frecuencia a las malformaciones relacionadas a TW y representan un reto terapéutico. El objetivo principal del tratamiento es la erradicación de la neoplasia y la preservación de la función renal. Los tratamientos multimodales para este tipo de tumores incluyen: cirugía, quimioterapia y radioterapia. La falla renal es el evento adverso más frecuente en el 14% de los casos. Otros efectos adversos reportados son cardiomiopatías y segundas neoplasias.

Objetivo: Conocer la frecuencia de presentación, las características clínicas al diagnóstico, eventos adversos más frecuentes asociados al tratamiento, evolución clínica y eventos de muerte de los pacientes pediátricos con Tumor de Wilms Bilateral (TWB) atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría de 1995 a 2011.

Justificación: Hasta el momento se desconoce en la población mexicana la frecuencia, las características clínicas, eventos adversos y eventos de muerte en los pacientes pediátricos con TWB, por lo que la realización de este estudio permitirá caracterizar este padecimiento, además de identificar el curso clínico y evolución de los pacientes tratados en esta institución. En México hay pocos estudios acerca de los resultados de tratamiento de los tumores renales en la población general y ninguno en los niños con presentación bilateral.

Material y métodos:

- A través del registro de diagnósticos del archivo clínico se revisaron los casos de tumores malignos del riñón, clave CIE C64-X, con diagnóstico anatomopatológico de TW.
- Los datos obtenidos de los expedientes clínicos fueron: edad al diagnóstico, género, características clínicas al diagnóstico, estadio, tipo de cirugía/biopsia, esquema de tratamiento, anomalías físicas asociadas, si el paciente logró remisión completa, tiempo de remisión completa, supervivencia y eventos adversos asociados al tratamiento.
- Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión (edad al diagnóstico, número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, número de ciclos de quimioterapia adyuvante, dosis total acumulada de Doxorubicina, tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída, tiempo total de seguimiento). En las variables categóricas se contemplaron proporciones (sexo, anomalías físicas asociadas, síndrome genético asociado, manifestaciones clínicas al diagnóstico, tiempo de diferencia de presentación de enfermedad bilateral, metástasis al diagnóstico, biopsia preoperatoria, resultado de la biopsia, quimioterapia neoadyuvante, respuesta a quimioterapia neoadyuvante, esquema de quimioterapia adyuvante utilizado, histología definitiva, tipo de patrón predominante, restos nefrogénicos, quimioterapia

adyuvante, tratamiento quirúrgico del riñón derecho, tratamiento quirúrgico del riñón izquierdo, uso de radioterapia, evento adverso, tipo de evento adverso, evolución, recaída o progresión, sitio de recaída, tratamiento recibido en la recaída o progresión, evolución después de la recaída).

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN.

El nefroblastoma o Tumor de Wilms (**TW**), es la neoplasia maligna renal más frecuente en la infancia. Es un tumor embrionario que surge de los remanentes del tejido renal inmaduro. El desarrollo de técnicas quirúrgicas en el siglo XX mejoró el pronóstico de esta entidad que previamente era letal. El descubrimiento de la radiosensibilidad del tumor y la introducción de agentes de quimioterapia efectivos cambió drásticamente las tasas de supervivencia.¹ Actualmente los protocolos de tratamiento se dirigen a maximizar el objetivo primario de curación alcanzando tasas de supervivencia global de hasta 90% con disminución de la toxicidad relacionada al tratamiento.²

La primera descripción del TW de este tipo se debe a Hunter que en 1793 disecó y conservó un tumor bilateral infantil. En 1814 aparece el primer artículo médico, firmado por Rance, referente a este tipo de tumor que afectó a un niño de 17 meses. Eberth en 1872 realiza la primera descripción tumoral específica otorgándole características especiales. En 1877 Jessop realiza con éxito la primera nefrectomía por este tumor en un niño. En 1899 Max Wilms, cirujano de Leipzig, unifica criterios histopatológicos y agrupa denominaciones dadas a este tumor, describiendo la entidad y publicando 7 casos.³

INCIDENCIA.

De acuerdo al National Wilms' Tumor Study Group (**NWTSG**; 1969-2002), el TW se presenta en el 92% de todos los tumores renales en la infancia. El TW por lo tanto es la neoplasia renal más frecuente hasta los 15 a 19 años. Ocurre en uno de cada 250 000 niños, reportándose alrededor de 500 casos anuales en EU. La máxima incidencia ocurre entre dos y cuatro años de edad, con 80% de los casos presentándose antes de los cinco años, y rara vez aparece después de los 8 años.⁴

La incidencia de TW en Estados Unidos es de 7.1 casos por millón de habitantes, detectando hasta 500 nuevos casos por año. En el Instituto Nacional de Pediatría (INP), se registraron 115 niños con TW de octubre de 1975 a enero de 1989.⁵ En el Hospital Infantil de México Federico Gómez se revisaron 256 casos de TW que se presentaron entre 1943 y 1978.⁶ En 2013, Rivera-Luna y cols., reportaron una incidencia de 5.5 casos/millón en el año 2010.⁷

El tumor de Wilms bilateral (**TWB**) sincrónico representa entre 4-7% de todos los tumores de Wilms. Su aparición es a edades más tempranas que la presentación clínica unilateral con una edad promedio en varones de 29.5 meses y en mujeres de 32.6 meses. Aproximadamente un 10% de los TWB sincrónicos se asocian a histología desfavorable, así como a alteraciones genitourinarias, aniridia, hemihipertrofia, o algún síndrome de sobrecrecimiento en hasta un 20% de los casos.⁸

La aparición asincrónica de TW en el riñón contralateral de los niños tratados con éxito por TW unilateral al diagnóstico se les denomina metacrónicos y ocurre entre 1 y 3%. El riesgo se incrementa en niños mayores a 12 meses con evidencia de restos nefrogénicos al diagnóstico. Los restos nefrogénicos se observan hasta en 90% de los pacientes con TWB sincrónico y 94% de los TWB metacrónicos. Cerca del 70% de los pacientes con TWB sincrónico en las series del NWTSG tienen múltiples restos nefrogénicos o nefroblastomatosis.⁸

ANOMALÍAS CONGÉNITAS Y SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS QUE PREDISPONEN AL TUMOR DE WILMS BILATERAL.

El TW se presenta normalmente en niños que, por lo demás, son sanos; sin embargo, el 10% de ellos se asocia a una anomalía congénita o a un síndrome genético como hemihipertrofia, criptorquidia, hipospadias, síndromes de WARG, Denys-Drash, Frasier, Beckwith-Wiedemann, Peerman, Bloom, Li-Fraumeni, Simpson-Golabi-Behmel y anemia de Fanconi entre otros, y podrían presentar un síndrome fenotípico reconocible, los cuáles fueron divididos en aquellos con sobrecrecimiento y sin sobrecrecimiento, así como aniridia, malformaciones y otras como infecciones de vías urinarias relacionadas a malformación o a entidades patológicas de la vía genitourinaria. La asociación de TW con estos síndromes ofreció claves sobre la base genética de esta enfermedad.⁹

Síndromes de sobrecrecimiento.

Los síndromes de sobrecrecimiento son el resultado de un crecimiento somático prenatal y postnatal excesivo. Algunos ejemplos de estos síndromes de sobrecrecimiento son: Síndrome de Beckwith-Wiedemann (caracterizado por organomegalia, alto peso al nacimiento, macroglosia, onfalocele, hemihipertrofia, malformaciones del oído e hipoglicemia neonatal, con una prevalencia aproximada de 1% de los niños con TW y un riesgo estimado de 5% para desarrollar TW); Hemihipertrofia aislada (con una prevalencia aproximada de 2.5% de los niños con TW); Síndrome de Perlman (caracterizado por gigantismo fetal, dilación en el desarrollo, dismorfias faciales, criptorquidia, displasia renal, hipertrofia de las células de los islotes, anomalías congénitas múltiples, retraso mental y un riesgo estimado de 33% para desarrollar TW); Síndrome de Sotos (caracterizado por gigantismo cerebral); Síndrome de Simpson-Golabi-Behmel (caracterizado por macroglosia, macrosomía, anomalías renales y esqueléticas, y aumento creciente del riesgo de cánceres embrionarios, con un riesgo estimado de 10% para desarrollar TW).¹⁰

Síndromes sin sobrecrecimiento.

Un ejemplo de síndrome sin sobrecrecimiento relacionado a TW es el Síndrome de WAGR, caracterizado por aniridia, anomalía genitourinaria, insuficiencia renal de aparición tardía y retraso mental, con un riesgo estimado de 30% para desarrollar TW y una incidencia aproximada de 15% para TWB. La constelación del síndrome de WAGR se presenta en relación con una eliminación intersticial en el cromosoma 11 (11p13). Otros que también se mencionan son la aniridia aislada, anomalías genitourinarias como hipospadias y testículos no descendidos.¹⁰

Los niños con pseudohermafroditismo asociado a enfermedad renal (glomerulonefritis o síndrome nefrótico) que desarrollan un TW pueden padecer el Síndrome de Denys-Drash o el de Frasier, ambos caracterizados por genitales ambiguos (hermafroditismo masculino), amenorrea primaria, insuficiencia renal crónica (por esclerosis mesangial difusa en el de Denys-Drash y por glomeruloesclerosis segmentaria focal en el de Frasier) y otras anomalías. Ambos relacionados con mutaciones en el gen *WT1* y un riesgo estimado para desarrollar TW de más del 90% y 8% respectivamente. Específicamente, las mutaciones de aminoácidos de la línea germinal del gen *WT1* son responsables de la mayoría de los TW que se presentan como parte del síndrome de Denys-Drash.¹⁰

ALTERACIONES GENÉTICAS DEL TUMOR DE WILMS.

Gen del tumor de Wilms 1 (*WT1*).

El gen *WT1* se localiza en el brazo corto del cromosoma 11 (11p13). La función normal del *WT1* es necesaria para el desarrollo genitourinario normal y es importante en la diferenciación del

blastema renal. Mutaciones en la línea germinal del *WT1* se han encontrado en aproximadamente 2% de los niños con fenotipo normal que desarrollaron un TW. La mutación *WT1* es más común en aquellos niños con TW y asociación WAGR o síndrome de Denys-Drash, anomalías genitourinarias, como hipospadias y criptorquidia, TWB y TW unilateral con restos nefrogénicos en el riñón contralateral más diferenciación estromal y rabdomiomatosa.¹¹

Mutación *WT1*, aniridia y malformación genitourinaria.

Las mutaciones en el gen *PAX6* llevan a la aniridia. El gen *PAX6* está ubicado en el cromosoma 13 estrechamente relacionado con el gen *WT1*, cuya eliminación es la consecuencia del aumento en el riesgo de TW. Se calcula que la incidencia del TW en los niños con aniridia esporádica es de aproximadamente 5%, por lo que estos pacientes con aniridia esporádica se deben someter a exámenes de detección con ecografía cada 3 meses hasta alcanzar los 8 años de edad, a menos que las pruebas genéticas confirmen que son negativos al *WT1*.¹²

Gen del tumor de Wilms 2 (*WT2*).

Un segundo locus tumoral de Wilms, el gen *WT2*, conduce a una región genéticamente sellada del cromosoma 11p15.5 relacionada con el síndrome de Beckwith-Wiedemann. Alrededor del 3% de los niños con tumores de Wilms que tienen cambios constitucionales epigenéticos o genéticos en el locus regulatorio del crecimiento de 11p15.5, no tienen otra manifestación clínica de sobrecrecimiento, siendo más probable que estos niños desarrollen un TWB o un TW familiar. La pérdida de heterocigosidad (**LOH**), que afecta exclusivamente al cromosoma materno, tiene el efecto de una regulación por incremento de los genes de actividad paterna y de silenciar los de inactividad materna. El síndrome de Beckwith-Wiedemann es el resultado de la pérdida constitucional del sellado genético o heterocigosidad del *WT2*. Aproximadamente una quinta parte de los pacientes con síndrome de Beckwith-Wiedemann que presentan un tumor de Wilms muestran enfermedad bilateral.¹³

Otros genes.

En los cromosomas 16q y 1p, pueden residir genes depresores o facilitadores del avance tumoral adicionales, como lo muestra la LOH de estas regiones en 17% y 11% de los tumores de Wilms, respectivamente. Los pacientes clasificados según la pérdida de estos locus específicos de tumor tuvieron tasas de supervivencia general y sin recaídas significativamente peores. Un pequeño subconjunto de tumores de Wilms exhibe mutaciones en el gen supresor tumoral *p53*. Aunque es poco probable que juegue un papel principal en la tumorigénesis de Wilms, puede ser útil como un marcador pronóstico desfavorable. La ganancia o amplificación genómica de *MYCN* es relativamente común en los tumores de Wilms y se relacionó con histología anaplásica difusa.¹⁴

Tumor de Wilms Familiar.

A pesar del número de genes que parecen participar en la formación del TW, el TW hereditario es poco frecuente, con aproximadamente 2% de los pacientes con antecedentes familiares positivos para el tumor de Wilms.¹⁵

HISTOLOGÍA.

El TW deriva del blastema metanéfrico primitivo. Aunque la mayoría de los pacientes con un diagnóstico histológico del TW responden bien a los tratamientos actuales, aproximadamente 10% de los pacientes presentan características histopatológicas que se relacionan con un pronóstico más precario y, para algunos tipos, con una incidencia alta de recaída y muerte. El TW se puede dividir en 3 grupos pronósticos con base en su histopatología, histología favorable, histología anaplásica y restos nefrogénicos.¹⁴

Histología favorable.

Desde el punto de vista histológico, el TW imita el desarrollo de un riñón normal y consiste en 3 tipos de células: blastémica, epitelial (túbulos) y estromal. No todos los tumores son trifásicos y los patrones monofásicos pueden presentar dificultades para el diagnóstico. Si bien se han indicado relaciones entre las características histológicas y el pronóstico o respuesta al tratamiento, ninguna de estas características alcanzó importancia estadística, con excepción de la anaplasia, y por lo tanto, no influyen en el tratamiento inicial.¹⁶

Histología desfavorable.

En 1978, Beckwith y Palmer publicaron un reporte detallado de la revisión histopatológica del TW que fue recolectada del NWTSG. Aproximadamente 6% de los tumores tenían células con agrandamiento nuclear, atipia nuclear y figuras mitóticas irregulares que fueron considerados como histología anaplásica (**HA**). La presencia de anaplasia fue de pronóstico significativo ya que 44% de los pacientes con esta histología murieron a causa de la enfermedad, en contraste con 7.1% de los pacientes sin anaplasia, que fueron considerados como histología favorable (**HF**). Estudios subsecuentes del NWTSG y otros grupos han confirmado a la anaplasia como el factor pronóstico desfavorable en TW.¹⁷ Un estudio retrospectivo de muestras de patología del NWTSG1 mostró que la anaplasia se asoció con peor pronóstico.¹⁸ La anaplasia puede ser difusa o focal; la anaplasia focal posee un pronóstico intermedio entre los tumores sin anaplasia (HF) y aquellos con anaplasia difusa.^{19, 20}

Restos nefrogénicos.

Los restos nefrogénicos son lesiones precursoras del TW que han sido reconocidos durante muchos años. Se han encontrado en casi el 1% de las autopsias pediátricas no seleccionadas, en el 35% de los riñones con TW unilateral y en casi el 100% de los riñones con TWB. Se componen de tejido embrionario anormal persistente, con pequeños grupos de células blastemales, túbulos, o células del estroma, y se clasifican por su posición dentro del riñón en intralobar y perilobar. La presencia de múltiples restos nefrogénicos en un riñón se denomina nefroblastomatosis.¹⁶

CUADRO CLÍNICO.

La mayoría de los niños con TW presentan una masa abdominal palpable al momento del diagnóstico. A menudo, son los padres quienes notan este signo al bañar o vestir al niño. El dolor abdominal, hematuria macroscópica, y la fiebre son otros hallazgos frecuentes en el diagnóstico. La hipertensión, presente en aproximadamente el 25% de los casos, se ha atribuido a un aumento de la actividad de la renina. Durante el examen físico, es importante tener en cuenta la ubicación y el tamaño de la masa abdominal. Un TW suele ser una gran masa en el flanco que no se mueve con la respiración. Estos resultados ayudan a diferenciar el TW de esplenomegalia o neuroblastoma.² Un estimado del porcentaje de presentación de los síntomas más frecuentes en TW es mostrado en la tabla 1.

Tabla 1. Porcentaje de presentación de manifestaciones clínicas en tumor de Wilms

**PORCENTAJE DE PRESENTACIÓN DE
MANIFESTACIONES CLÍNICAS EN TUMOR DE WILMS**

Manifestaciones Clínicas	Presentación (%)
Masa abdominal	(75%)
Dolor abdominal	(28%)
Hematuria macroscópica	(18%)
Hematuria microscópica	(24%)
Fiebre	(22%)

Modificado de: Dome J, Roberts Ch, Argani P. Pediatric Renal Tumors. En Orkin S, Fisher D, Look AT, Lux S, Ginsburg D, Nathan D. Oncology of Infancy and Childhood. Saunders Elsevier 1st Ed (2009): 542 - 585 pp

El varicocele secundario a la obstrucción de la vena espermática puede estar asociado con la presencia de un trombo tumoral en la vena renal o la vena cava inferior. La persistencia del varicocele, cuando el niño está en decúbito supino es muy sugerente de obstrucción venosa.¹

La presencia de trombo en la vena cava puede causar además de varicocele, albuminuria, hematuria e hipertensión. La disfunción hepática y la ascitis pueden resultar de la obstrucción de la vena cava por arriba de las venas hepáticas; la presencia de soplos, cambios electrocardiográficos e insuficiencia cardiaca ocurren con la obstrucción de la aurícula derecha.²¹

También es importante tener en cuenta específicamente signos de los síndromes asociados como la aniridia, síndrome de Beckwith-Wiedemann, dismorfismo facial, hemihipertrofia parcial o completa, y las anomalías genitourinarias como hipospadias, criptorquidia y pseudohermafroditismo.¹⁰

DIAGNÓSTICO.

Estudios de laboratorio.

La evaluación de laboratorio debe incluir una biometría hemática completa, pruebas de función hepática y renal, la determinación de calcio sérico y análisis de orina. La enfermedad de von Willebrand adquirida puede ocurrir en aproximadamente el 8% de los pacientes con TW al diagnóstico y se debe realizar el análisis de los tiempos de coagulación.¹⁴

Estudios de Imagen.

Los estudios de diagnóstico por imágenes desempeñan un papel central en la evaluación de un niño con una masa renal. El estudio radiográfico inicial a menudo es un examen de ultrasonido abdominal que demostrará si la masa abdominal es sólida o quística, y puede permitir la identificación del órgano de origen de la masa, así como la medición del diámetro máximo de la masa. El ultrasonido Doppler es especialmente valioso para evaluar la permeabilidad de la vena cava inferior (**VCI**). Cuando el tumor se identifica en la VCI, la extensión proximal del trombo se debe establecer antes de la operación porque puede presentarse también extensión del trombo en la aurícula derecha.¹⁶

La Tomografía Axial Computarizada con contraste (**TC**) del abdomen se realizará también para evaluar el origen de la masa y su relación con otros órganos. Este estudio puede sugerir la extensión del tumor en las estructuras adyacentes como el hígado, el bazo o el colon. También puede demostrar lesiones pequeñas en el otro riñón, que pueden ser restos nefrogénicos o TW.¹⁴

La resonancia magnética (**RMI**) del abdomen puede ser usada en lugar de la TC y puede ser especialmente valiosa para la evaluación de los restos nefrogénicos. La TC de tórax, con o sin radiografía simple de tórax (**RxT**), se debe realizar para determinar la presencia de metástasis al diagnóstico. Estos estudios se recomiendan antes de la cirugía debido a que los derrames pleurales y atelectasias suelen confundir la interpretación de los estudios de imagen postoperatorios.

Las imágenes preoperatorias de tórax deben realizarse para valorar si se indica una biopsia de pulmón en caso de que la imagen radiológica no sea concluyente. El significado clínico de los nódulos pulmonares detectados en la TC, pero no en la RxT, ha sido objeto de vivo debate y actualmente se establece en el protocolo del NWTSG-5 que aquellos nódulos que se observen en TC pero no en RxT que respondan con la administración de quimioterapia con esquema DD4A no requieren manejo posterior con radioterapia.¹⁴

ESTADIFICACIÓN.

La estadificación empleada en este tipo de neoplasias lo estableció el NWTSG, correlacionando el estadio quirúrgico del tumor con el pronóstico. El estadio se determina de acuerdo con los resultados de los estudios de imagen, así como con los hallazgos quirúrgicos y patológicos de la nefrectomía, siendo este mismo criterio el usado para estadificar tanto los tumores con características histológicas favorables como para los de características anaplásicas. Por lo tanto, los pacientes se deben categorizar mediante un informe que contenga todos estos criterios (por ejemplo, estadio II histología favorable o estadio II histología anaplásica). El sistema de estadificación fue originalmente formulado por el NWTSG y actualmente es usado por el Children's Oncology Group, grupo al cual el NWTSG se incorporó hace ya casi 10 años. El sistema de estadificación se describe a continuación:⁴

Estadio I.

El tumor está limitado al riñón y se resecó completamente, la cápsula renal está intacta, el tumor no se rompió ni se sometió a biopsia antes de la extracción, los vasos del seno renal no están afectados, no hay prueba del tumor en los márgenes de la resección o más allá de estos.¹⁶

Estadio II.

El tumor está completamente resecado y no hay prueba de tumor en o más allá de los márgenes resecados. El tumor se extiende más allá de los riñones como lo muestra cualquiera de los criterios siguientes: hay una extensión regional del tumor (es decir, penetración a la cápsula o invasión extensa del tejido blando del seno renal, según se explica a continuación). Los vasos sanguíneos fuera del parénquima renal pero dentro de la muestra de nefrectomía, incluso aquellos del seno renal, contienen tumor.¹⁶

Estadio III.

Es un tumor residual no hematógeno limitado al abdomen después de llevarse a cabo una cirugía. Se puede presentar cualquiera de las siguientes situaciones: Los ganglios linfáticos dentro del abdomen o la pelvis están afectados por tumor (el compromiso de los ganglios linfáticos en el tórax u otros sitios extra abdominales es un criterio del estadio IV). El tumor ha penetrado a través de la superficie peritoneal. Se encuentran implantes tumorales sobre la superficie peritoneal. El tumor macroscópico o microscópico permanece después de la cirugía, por ejemplo: se encuentran células tumorales en el margen de la resección quirúrgica en el examen microscópico; el tumor no es completamente resecado debido a la infiltración local en las estructuras vitales; se produce un derrame del tumor antes o durante la cirugía; el tumor es tratado con quimioterapia preoperatoria y/o se sometió a una biopsia (biopsia con aguja gruesa, biopsia abierta o aspiración

con aguja fina) antes de extirparlo; el tumor es extirpado en más de una pieza (por ejemplo, se encuentran células tumorales en la glándula suprarrenal extirpada por separado; de la muestra de nefrectomía se extrae por separado un trombo tumoral dentro de la vena renal). Una extensión del tumor primario dentro de la vena cava hasta la vena cava torácica y el corazón se considera estadio III (por contigüidad) aunque esté afuera del abdomen.¹⁶

Estadio IV.

Se encuentran metástasis hematógenas (pulmones, hígado, hueso, cerebro) o presencia de metástasis ganglionares fuera de la región abdomino-pélvica. La presencia de un tumor dentro de la glándula suprarrenal del mismo lado no se interpreta como metástasis y la estadificación depende de todos los otros parámetros de estadificación presentes. Al tumor primario se le debe asignar un estadio local siguiendo los criterios arriba mencionados lo cual determina la terapia local.¹⁶

Estadio V y aquellos con predisposición a presentar tumor de Wilms.

Existe compromiso bilateral por el tumor y se encuentra presente en el momento del diagnóstico, si bien cada riñón se estadifica de acuerdo al involucro local y el tratamiento inicial se realiza con base al estadio local más avanzado.¹⁶

TRATAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS BILATERAL.

Consideraciones generales del tratamiento.

El tratamiento de TWB continúa siendo un reto para el médico oncólogo y el cirujano oncólogo. En la actualidad el tratamiento de TWB consiste en uso de quimioterapia combinada, cirugía de salvamento de nefronas si está indicado, y radioterapia.²²

El objetivo del tratamiento es la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, pero en este grupo de pacientes la preservación de la función renal a largo plazo es muy importante también. Los supervivientes de TW pueden desarrollar falla renal o efectos secundarios al tratamiento oncológico. Con los cambios actuales realizados en los protocolos de quimioterapia y tratamiento quirúrgico, se ha obtenido una disminución de la incidencia de falla renal de 16.4% en NWTS-1 y 2, de 9.9% en NWTS-3 y de 3.9% en NWTS-4.²³

Quimioterapia.

El TW es un tumor quimiosensible, por lo que se tendrá que considerar el beneficio de la quimioterapia neoadyuvante (o pre-quirúrgica) en los pacientes con TWB, con el objetivo de preservar la mayor parte del tejido renal sano y funcionando sin disminución de los buenos porcentajes de supervivencia hasta ahora alcanzados en este tumor. El tipo de quimioterapia a utilizar se decide con base al estadio más elevado de los tumores renales.²⁴

Los tumores que se originan en áreas de nefroblastomatosis tienden a responder a la quimioterapia. Aquellos con cambios rhabdomioblásticos tienden a mostrar una pobre respuesta de citorreducción con quimioterapia, pero no necesariamente este comportamiento significa una mala respuesta a la misma.²⁵

Los esquemas de quimioterapia utilizados en TWB han sido modificados de acuerdo a los resultados de los protocolos internacionales. El uso de quimioterapia neoadyuvante ha permitido la reducción del volumen tumoral, logrando así, incrementar la cirugía de salvamento de nefronas, obteniendo una disminución de la incidencia de falla renal en estos pacientes.²⁴ En el Instituto Nacional de Pediatría son utilizados los siguientes esquemas de tratamiento, basados en las

recomendaciones del NWTSG 1-5, que se modifican de acuerdo a la evolución clínica del paciente y se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Esquemas de quimioterapia para tumor de Wilms

ESQUEMAS DE QUIMIOTERAPIA PARA TUMOR DE WILMS		
Nombre del régimen	Descripción del régimen	Indicaciones de uso
Régimen EE-4A	Vincristina, Actinomicina D	Primera línea en Estadios I y II de Histología Favorable; Estadios I con Anaplasia Focal
Régimen DD-4A	Vincristina, Actinomicina D, Doxorubicina	Primera línea en Estadios III y IV de Histología Favorable; Estadios II, III y IV con Anaplasia Focal
Régimen I	Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida, Etopósido	Primera Línea en Estadios I-IV con Anaplasia Difusa
ICE	Ifosfamida, Carboplatino, Etopósido	En recaída o como Esquema de segunda línea
VCT, DOXO, CFM + VP16, CFM	Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida + Etopósido, Ciclofosfamida	Esquema de recaída de bajo riesgo
CFM, VP16 + CBP, VP16	Ciclofosfamida, Etopósido + Carboplatino, Etopósido	Esquema de recaída de alto riesgo
HDQT + TAMO	Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea.	Esquema de recaída de alto riesgo

Modificado de: Dome J, Perlman E, Ritchey M, et al.: Renal tumors. In: Pizzo P, Poplack D: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6a. ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp 905-32

En los pacientes con Estadio V que son tratados con quimioterapia preoperatoria, es esencial evaluar la anatomía patológica tumoral después de 4 a 8 semanas. La quimioterapia o la radioterapia después de una biopsia o una cirugía de segunda exploración dependen de la respuesta a la terapia inicial y se necesita una terapia más intensiva para pacientes con una respuesta inadecuada a la terapia inicial que se observa durante el segundo procedimiento o en el entorno de una anaplasia.⁸

Cirugía.

Inicialmente el tratamiento se basaba en la resección quirúrgica y en el trasplante renal para muchos de estos pacientes. Los resultados de estos tratamientos demostraron una pobre eficacia. Posteriormente, los procedimientos quirúrgicos utilizados fueron seguidos del uso de quimioterapia. Después en los protocolos se utilizó la quimioterapia neoadyuvante, seguida de una resección quirúrgica conservadora. En 1979, el NWTSG-3 recomendó el reemplazo de la resección quirúrgica inicial por la utilización de biopsia y estadificación, seguida de quimioterapia neoadyuvante y posteriormente resección definitiva. Sin embargo en investigaciones posteriores no se demostró diferencia en la tasa de supervivencia entre pacientes que fueron inicialmente tratados con quimioterapia contra los que fueron a resección quirúrgica de primera intención.²²

La cirugía de salvamento de nefronas se recomienda en todos los casos de TWB, excepto en aquellos con presencia de trombo tumoral extenso que no responde a quimioterapia y en aquellos con histología anaplásica o en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Denys Drash.⁸

El trasplante renal en niños con TW se pospone generalmente hasta que hayan pasado entre 1 y 2 años sin datos de cáncer activo.⁸ De forma similar, el trasplante renal en niños con síndrome de Denys-Drash y TW, todos los cuales requieren nefrectomía bilateral, se pospone generalmente hasta que hayan pasado entre 1 y 2 años después de completado el tratamiento del tumor.²⁶

Radioterapia.

El uso de radioterapia en TWB se ha ido disminuyendo durante el tiempo de forma internacional. En el NWTS-2 y 3, el 57% de los pacientes recibió radioterapia, mientras que en NWTSG-4 se realizó en un 21.4% con campos de radioterapia a lecho quirúrgico o renal.⁸

PRONÓSTICO.

El estudio NWTS-5 informó que la supervivencia sin complicaciones (**SSC**) a 4 años para los pacientes con TWB para todas las histologías fue de 61% y una supervivencia global (SG) del 81%. En pacientes con histología favorable la SSC fue del 65% y la SG del 78% a 10 años. Para los TW de histología desfavorable, la SSC fue del 25% a 4 años y SG del 42%.^{17, 27, 28}

RECAÍDAS.

Ocurren hasta en un 15% de los pacientes con HF y en un 50% de los casos de HA. Pueden lograr una supervivencia global menor al 30%. Green y cols., reportaron a 72 pacientes tratados con nefrectomía, quimioterapia con vincristina y actinomicina D y sin radioterapia. De estos, 31 pacientes presentaron recaída aislada a pulmón con una supervivencia global de 81% y supervivencia libre de enfermedad de 67.8%, considerándose actualmente que en estos pacientes la recaída aislada a pulmón puede ser tratada exitosamente.²⁹

EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL TRATAMIENTO.

El éxito del tratamiento tiene efectos adversos, tales como los relacionados con la terapia de radiación, que pueden hacerse evidentes sólo después de un período de latencia. Los efectos adversos relacionados con los agentes de quimioterapia son a menudo inmediatos y transitorios, pero en ocasiones pueden ser permanentes. Estudios han demostrado que al menos el 60% de los adultos jóvenes supervivientes de cáncer infantil desarrollarán problemas crónicos de salud. En general, las complicaciones tardías son una consecuencia del tipo de tratamiento y la intensidad del mismo. En la actualidad, el uso de la nefrectomía seguida de quimioterapia de dos fármacos, vincristina y actinomicina D para la enfermedad de bajo riesgo ha ayudado a minimizar los efectos tardíos. Por el contrario, los pacientes con etapas avanzadas o recaída de la enfermedad a menudo requieren, además de antraciclinas y radioterapia, lo que aumenta el riesgo de complicaciones a largo plazo.³⁰

La falla renal es el evento más frecuente de morbilidad en TWB. Otros efectos tardíos que se reportan son cardiomiopatías y segundas neoplasias.⁸

Complicaciones Cardiovasculares.

La frecuencia acumulada de la insuficiencia cardíaca congestiva en pacientes tratados en el NWTS-1-4 fue de 4,4% a los 20 años para los pacientes tratados con doxorubicina. Se ha identificado a la insuficiencia cardíaca congestiva como el principal efecto adverso en los niños tratados con doxorubicina y con irradiación abdominal y torácica, sobretodo del lado izquierdo.³¹ Las mujeres tienen un riesgo mayor para el desarrollo de falla cardíaca congestiva y segundas neoplasias como cáncer de mama. Un seguimiento estrecho y evaluaciones rigurosas de estos pacientes son necesarios para la detección y tratamiento tempranos de estas complicaciones a largo plazo.³⁰

Complicaciones Pulmonares.

Se presentan en pacientes con antecedentes de uso de radioterapia pulmonar. La lesión pulmonar aguda es relativamente poco frecuente. La radiación pulmonar puede ocasionar el desarrollo anormal de la caja torácica, menor transferencia de gas por unidad de volumen pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva. Incluso la irradiación en el flanco comprometido se asocia con

bajo volumen espiratorio forzado/segundo, bajo volumen residual, y la disminución de la capacidad pulmonar total.³⁰

Complicaciones Renales.

El desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) es de particular preocupación sobre todo en los pacientes con TWB o con anomalías genitourinarias. Un estudio reciente demostró que en 5910 pacientes incluidos en el NWTs, la incidencia acumulada de enfermedad renal terminal a 20 años después del diagnóstico de TW en pacientes que no tuvieron una mutación en el gen supresor tumoral WT1 o anomalías genitourinarias fue del 0.6% en enfermedad unilateral y del 12% en la enfermedad bilateral. Para los pacientes con síndrome de Denys-Drash, aniridia, y anomalías genitourinarias (criptorquidia o hipospadias) la incidencia acumulada de ESRD a 20 años después del diagnóstico de TW fue mucho mayor, 74%, 36% y 7% respectivamente.²³

Segundas Neoplasias.

Los pacientes pediátricos con TW tienen un riesgo conocido de aumento de tumores malignos secundarios. El riesgo acumulado es de 0.6% a 1.5% a los 15 años tras el diagnóstico. La mayoría de los tumores sólidos se producen en los campos de radiación, con un aumento de la frecuencia observada con el uso concomitante de doxorubicina. Las neoplasias malignas secundarias más frecuentes son los sarcomas de tejidos óseos y blandos, carcinoma de mama, linfoma no-Hodgkin, carcinoma de células basales, melanoma, cáncer del tracto gastrointestinal, y la leucemia aguda, con una tasa de incidencia estandarizada general de 4-8.³²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

A diferencia de los reportes de los grupos cooperativos internacionales como el National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) o la International Society of Paediatric Oncology (SIOP), en México a pesar de los esfuerzos en la materia de unificar los criterios de tratamiento con la finalidad de poder estratificar a los pacientes mexicanos con TW ofreciendo el tratamiento adecuado para cada etapa para no sobretratar a pacientes de bajo riesgo y no subtratar a pacientes de alto riesgo, no se han unificado los protocolos de tratamiento en las distintas instituciones de atención a la salud. Esta situación dificulta el análisis comparativo de pacientes con TW a nivel nacional. No han sido publicados tampoco los resultados de estos tratamientos ni los efectos adversos relacionados en estos pacientes.

El Instituto Nacional de Pediatría atiende a población pediátrica con diagnóstico de TW en todas sus variedades. El análisis de estos casos aun siendo de una sola institución, puede contribuir para otros, de manera muy significativa, a la caracterización de este padecimiento a partir de un estudio de cohorte descriptivo de los casos exclusivamente tratados en el mismo. Al mismo tiempo, el conocer los resultados de ésta investigación contribuirá también al mejoramiento en el diagnóstico y en el tratamiento de los pacientes con TW atendidos en el INP, esto último principalmente en los aspectos de supervivencia y disminución de las secuelas a largo plazo.

JUSTIFICACIÓN

Los tumores renales son la segunda causa más común de masas retroperitoneales. De acuerdo al NWTSG (1969-2002), el TW se presenta en el 92% de todos los tumores renales en la infancia, siendo la neoplasia renal pediátrica más frecuente hasta los 15-19 años de edad. Constituye el 6% de los tumores en la edad pediátrica y afecta a los niños menores de 6 años en el 95% de los casos. La supervivencia sin complicaciones a 4 años para los pacientes con TWB para todas las histologías fue de 61% y una supervivencia global del 80%, con porcentajes de recaídas de hasta un 15% en histologías favorables y 50% en histologías anaplásicas.

El objetivo final del tratamiento es la supervivencia global y libre de eventos con el mínimo porcentaje de secuelas a largo plazo, a través de la identificación de grupos de riesgo en éste tumor y la asignación correcta del tratamiento para cada uno de ellos.

En la actualidad existe una necesidad urgente de conocer la estadística nacional de éste tumor en la población pediátrica mexicana, situación hasta ahora no resuelta, lo que dificulta tener una visión más certera del comportamiento de éste tumor en nuestro país.

Los resultados de la presente investigación pueden contribuir a caracterizar este padecimiento en nuestra población pediátrica, a identificar el curso clínico y evolución de los pacientes, y a realizar los cambios necesarios en el tratamiento que permitan mejorar la supervivencia de los pacientes con TW tratados en el INP con el mínimo porcentaje de efectos adversos y secuelas a largo plazo. Estos mismos resultados, también pueden contribuir como un referente nacional para la toma de decisiones en éste tumor.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia de presentación, las características clínicas, evolución clínica, los eventos adversos y eventos de muerte en pacientes pediátricos con Tumor de Wilms Bilateral en un periodo de 1995 al 2011 atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría?

OBJETIVO GENERAL

1. Conocer la frecuencia de presentación, las características clínicas, evolución clínica, los eventos adversos y eventos de muerte en pacientes pediátricos con Tumor de Wilms Bilateral en un periodo de 1995 al 2011 atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir la frecuencia de presentación bilateral de los pacientes con Tumor de Wilms atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1995 a 2011.
2. Describir las características clínicas más frecuentes en pacientes pediátricos con Tumor de Wilms bilateral atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1995 a 2011
3. Describir la frecuencia de los eventos adversos que presentaron los pacientes pediátricos con Tumor de Wilms bilateral atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría desde 1995 a 2011.
4. Describir la evolución clínica de los pacientes pediátricos con Tumor de Wilms Bilateral en un periodo de 1995 al 2011 en el Instituto Nacional de Pediatría
5. Describir la frecuencia de muertes de los pacientes pediátricos con Tumor de Wilms bilateral atendidos en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría de 1995 a 2011.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Estudio de Cohorte, retrospectivo, descriptivo, retrolectivo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluirán a todos los expedientes clínicos de los pacientes del Instituto Nacional de Pediatría que cuenten con:

- Diagnóstico de tumor de Wilms con reporte histopatológico
- Menores de 18 años

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expediente clínico de pacientes con diagnóstico de TWB que hayan sido tratados en otra institución con quimioterapia, radioterapia o cirugía referidos al Instituto Nacional de Pediatría y/o que no cuenten con la información necesaria para responder los objetivos de este estudio

MATERIAL Y MÉTODOS

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico se obtuvieron los expedientes clínicos clasificados como tumor maligno del riñón, excepto de la pelvis renal, clave CIE C64-X. Se revisaron todos los casos con diagnóstico histopatológico confirmado de Tumor de Wilms.

Se obtuvieron del expediente clínico los siguientes datos: edad al diagnóstico, sexo, características clínicas al diagnóstico, estadio, tipo de cirugía/biopsia, esquema de tratamiento, anormalidades físicas asociadas, si el paciente logro remisión completa, tiempo de remisión completa, eventos adversos asociados al tratamiento.

VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Escala
Sexo	Asignación del individuo de acuerdo al género	Cualitativa nominal	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la enfermedad	Cuantitativa continua	1. Meses
Anormalidades físicas asociadas	Son alteraciones del fenotipo del paciente que se pueden asociar a la presentación de TW	Cualitativa nominal	1. Aniridia 2. Genitourinarias 3. Otras 4. Ninguna
Síndrome genético asociado	Síndrome fenotípico reconocible	Cualitativa nominal	1. Síndrome de Beckwith-Wiedemann 2. Hemihipertrofia 3. Sobrecrecimiento 4. Síndrome de Perlman 5. Síndrome WAGR 6. Síndrome de Denys-Drash 7. Tumor de Wilms familiar 8. ninguno
Manifestaciones clínicas al diagnóstico	Cuadro clínico que acompaña al TWB	Cualitativa nominal	1. Masa abdominal 2. Dolor abdominal 3. Hipertensión arterial 4. Hematuria macroscópica 5. Hematuria microscópica 6. Fiebre
Tiempo de diferencia de presentación de enfermedad bilateral	Sincrónico: cuando se detecta enfermedad en ambos riñones en el mismo periodo de tiempo. Metacrónico: aparición asincrónica de tumor de Wilms en el riñón contralateral de pacientes tratados con éxito por TW unilateral	Cualitativa nominal	1. Sincrónico 2. Metacrónico
Metástasis al diagnóstico	Presencia de depósitos de tumor de Wilms fuera del riñón en otros órganos y a distancia al tiempo del diagnóstico	Cualitativa nominal	1. Pulmón 2. Hígado 3. Ganglios linfáticos extraabdominales 4. Hueso 5. Cerebro 6. Otros 7. 2 sitios 8. 3 sitios 9. Más de 4 sitios 10. Ninguno
Biopsia preoperatoria	Toma de muestra diagnóstica con aguja a través de punción percutánea de un tumor inoperable al diagnóstico, antes del inicio de cualquier modalidad	Cualitativa nominal	1. Biopsia riñón derecho 2. Biopsia riñón izquierdo 3. Biopsia bilateral 4. Ninguna biopsia

	de tratamiento.		
Histología reportada en la biopsia	Descripción microscópica de la anatomía patológica del tumor con base a la presencia de anaplasia	Cualitativa nominal	1. sin anaplasia 5. con anaplasia
Tipo de patrón predominante en reporte de biopsia	Descripción microscópica de patrón histológico predominante del tumor	Cualitativa nominal	1. Trifásico 2. Mixto 3. Predominante blastemal 4. Predominante epitelial 5. Predominante estromal 6. Diferenciación Rbdomioblástica
Restos nefrogénicos en el reporte de biopsia	Persistencia de tejido renal embrionario, lesión premaligna al TW, intralobares o perilobares	Cualitativa nominal	1. Intralobares 2. Perilobares 3. Nefroblastomatosis 4. No especificado 5. Ausencia de restos nefrogénicos
Tratamiento quirúrgico del riñón derecho	Tipo de resección quirúrgica del tumor renal derecho	Cualitativa nominal	1. Tumorectomía 2. Nefroureterectomía
Tratamiento quirúrgico del riñón izquierdo	Tipo de resección quirúrgica del tumor renal izquierdo	Cualitativa nominal	1. Tumorectomía 2. Nefroureterectomía
Uso de radioterapia	En pacientes con características desfavorables (estadios avanzados, anaplasia difusa, falta de respuesta después de quimioterapia) se utiliza la radioterapia para lograr la remisión completa	Cualitativa nominal	1. Abdomen Total 2. Lecho quirúrgico 3. Abdomen total y sitios metastásicos 4. Lecho quirúrgico y sitios metastásicos 5. Ninguno
Dosis de Radioterapia	Magnitud de dosis absorbida de radiaciones ionizantes expresada en Grays (Gy)	Cuantitativa continua	1. Grays
Histología definitiva	Descripción microscópica de la anatomía patológica del tumor con base a la presencia de anaplasia	Cualitativa nominal	1. sin anaplasia 2. con anaplasia
Tipo de patrón predominante en reporte definitivo	Descripción microscópica de patrón histológico predominante del tumor	Cualitativa nominal	1. Trifásico 2. Mixto 3. Predominante blastemal 4. Predominante epitelial 5. Predominante estromal 6. Diferenciación Rbdomioblástica
Restos nefrogénicos en el reporte definitivo	Persistencia de tejido renal embrionario, lesión premaligna al TW, intralobares o perilobares	Cualitativa nominal	1. Intralobares 2. Perilobares 3. Nefroblastomatosis 4. No especificado 5. Ausencia de restos nefrogénicos
Numero de ciclos de Quimioterapia neoadyuvante	Ciclos administrados antes de la cirugía definitiva del tumor	Cuantitativa continua	1. Numero de ciclos
Esquema de Quimioterapia neoadyuvante utilizada	La combinación de fármacos utilizados para el tratamiento neoadyuvante del TW	Cualitativa nominal	1. Régimen EE4A 2. Régimen DD4A 3. Régimen I 4. ICE 5. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida 6. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido 7. TAMO 8. Otro
Numero de ciclos de Quimioterapia adyuvante	Ciclos administrados después de la cirugía definitiva del tumor	Cuantitativa continua	1. Numero de ciclos

Quimioterapia adyuvante utilizada	La combinación de fármacos utilizados para el tratamiento adyuvante del TW	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Régimen EE4A 2. Régimen DD4A 3. Régimen I 4. ICE 5. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida 6. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido 7. TAMO 8. Otro
Dosis total acumulada de Doxorrubicina	Se mide en mg/m ² de Superficie corporal total (SCT), recibidos durante todo el tratamiento	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. mg/m² SCT
Evento adverso	Falla de algún órgano o sistema, relacionada con el tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presente 2. Ausente
Tipo de Evento adverso	Descripción del tipo de Falla orgánica ocurrida relacionada con el tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Falla Cardíaca Congestiva 2. Daño Pulmonar 3. Falla Renal 4. Hipertensión arterial sistémica 5. Segunda Neoplasia 6. Ninguno
Evolución	Desenlace del curso clínico	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono de tratamiento
Recaída o progresión	Recurrencia de tumor cuando el paciente se encontraba en periodo de remisión y buena respuesta a tratamiento	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ausente 2. Presente
Sitio de recaída	Localización de la recaída	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. local 2. Pulmonar 3. hígado 4. Otros sitios
Tratamiento recibido en recaída o progresión	Esquema de quimioterapia utilizado de segunda o tercera línea en pacientes con enfermedad recurrente o refractaria a primera línea.	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. ICE 2. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida 3. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido 4. TAMO 5. Otro
Tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída	Tiempo entre la remisión y la recaída	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. Meses
Evolución después de recaída	Desenlace del curso clínico	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 5. Abandono de tratamiento
Tiempo total de seguimiento	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la última consulta	Cuantitativa continua	<ol style="list-style-type: none"> 1. Meses

TAMAÑO DE MUESTRA

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico se revisaron todos los casos de TW del INP desde 1995. Por la naturaleza retrospectiva del estudio se consideraron a todos los expedientes con diagnóstico de TWB.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión (edad al diagnóstico, número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante, número de ciclos de quimioterapia adyuvante, dosis total acumulada de Doxorubicina, tiempo transcurrido entre la remisión y la recaída, tiempo total de seguimiento).

En las variables categóricas se realizaron proporciones (sexo, anormalidades físicas asociadas, síndrome genético asociado, manifestaciones clínicas al diagnóstico, tiempo de diferencia de presentación de enfermedad bilateral, metástasis al diagnóstico, biopsia preoperatoria, resultado de la biopsia, quimioterapia neoadyuvante, respuesta a quimioterapia neoadyuvante, esquema de quimioterapia neoadyuvante utilizada, histología definitiva, tipo de patrón predominante, restos nefrogénicos, quimioterapia adyuvante, tratamiento quirúrgico del riñón derecho, tratamiento quirúrgico del riñón izquierdo, uso de radioterapia, evento adverso, tipo de evento adverso, evolución, recaída o progresión, sitio de recaída, tratamiento recibido en la recaída o progresión, evolución después de la recaída).

ASPECTOS ÉTICOS

Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 17, que considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio.

Para efectos de este Reglamento, este protocolo de investigación se clasifica en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos, no se realizaron intervenciones ni modificaciones intencionadas en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participaron en el estudio. Con base en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo, de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Capítulo I, Artículo 23, tratándose de una investigación sin riesgo, se omite la obtención del consentimiento informado.

Este estudio se llevó a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto, manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

FACTIBILIDAD

Se cuenta con los recursos materiales, el acceso a los documentos necesarios, recursos humanos y tiempo para llevar a cabo este proyecto.

CRONOGRAMA

ACTIVIDAD	Meses								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Búsqueda de la bibliografía	XX								

Elaboración del marco teórico		XX							
Elaboración de objetivos		XX							
Redacción del Protocolo de Investigación		XX	XX						
Revisión del diseño metodológico del estudio			XX	XX					
Revisión por Comité de Investigación					XX				
Recolección de Datos						XX	XX		
Análisis de Resultados								XX	
Elaboración del reporte final									XX

RESULTADOS

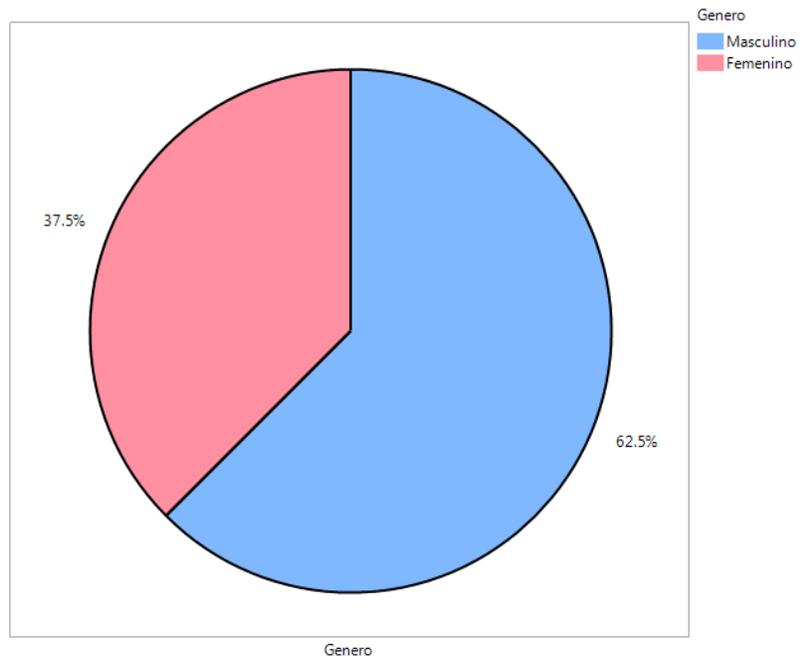
Durante el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre de 2011, se registraron 94 pacientes con diagnóstico de tumor maligno de riñón (CIE C64-X). De estos, 49 casos fueron de Tumor de Wilms y 8 de ellos fueron tumor de Wilms bilateral (16.3%). El tiempo de seguimiento con una mediana de 4.3 años (mínimo 2 años, máximo 11.4 años, fecha de corte Julio de 2015).

De estos 8 pacientes con TWB, 5 fueron de sexo masculino (62.5%) y 3 de sexo femenino (37.5%). (tabla 1 y gráfica 1).

Tabla 3. Género de los pacientes con Tumor de Wilms Bilateral

Género	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	3	37.5
Masculino	5	62.5
Total	8	100,0

Gráfica 1. Género de los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms Bilateral



La mediana de edad de presentación fue de 18 meses (Mínimo 7 meses, máximo 91 meses). (Gráfica 2)

Gráfica 2. Histograma y gráfica de Caja y bigotes para la Edad (en meses de edad) de los pacientes con Tumor de Wilms bilateral

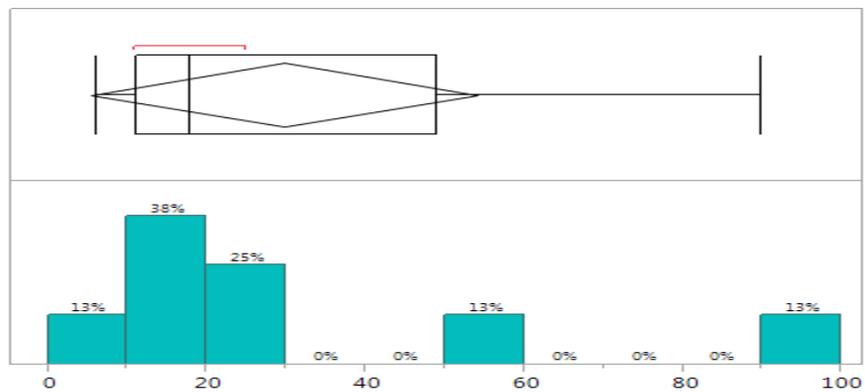


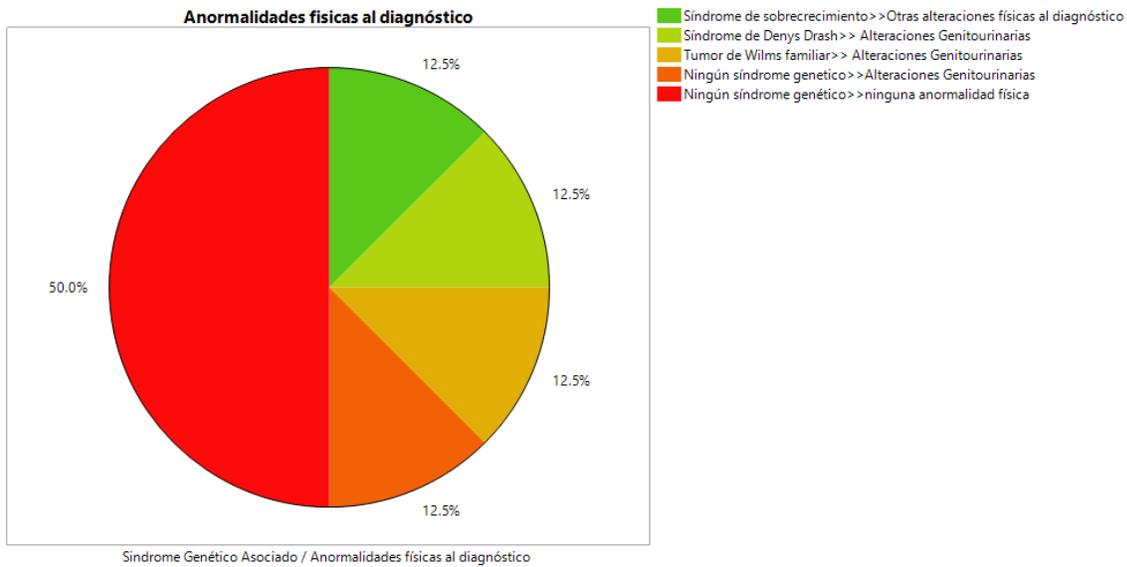
Tabla 4. Frecuencia de presentación de características clínicas al diagnóstico

Género	Número (porcentaje)
Masculino	5(62.5)
Femenino	3(37.5)
Edad de presentación	
0-1años	3(37.5)
1-2 años	2(25)
2-3 años	1(12.5)
>4años	2(25)
Presentación	
Masa abdominal	8(100)
Dolor abdominal	7(87.5)
Hematuria macroscópica	0
Hematuria microscópica	5(62.5)
Fiebre	2(25)
Alteraciones físicas asociadas	
Síndrome de Sobrecrecimiento	1(12.5)
Síndrome de Denys Drash	1(12.5)
Tumor de Wilms familiar	1(12.5)
Alteraciones genitourinarias no asociadas a síndrome	1(12.5)

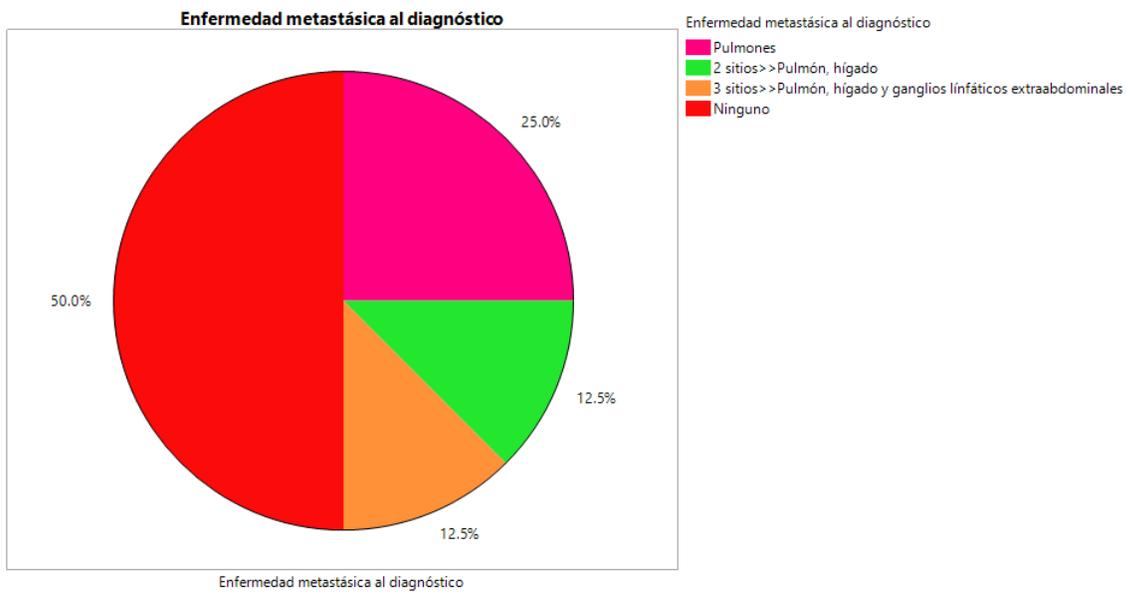
El 100% (n=8) de los pacientes presentó masa abdominal al diagnóstico. El dolor abdominal se registró en 87.5%(n=7). En 2 pacientes se detectó Hipertensión Arterial al diagnóstico (25%). No se reportó hematuria macroscópica en ninguno de los 8 pacientes, y la hematuria microscópica estuvo presente en 62.5%(n=5). Se reportó fiebre al diagnóstico en 25%(n=2) (Tabla 2). El 100% de los pacientes presentó enfermedad sincrónica al diagnóstico.

Se detectaron anomalías físicas asociadas en el 50% (n=4). En el grupo de estudio se encontró un paciente con alteraciones musculo esqueléticas con diagnóstico de pie equino-varo asociado a Síndrome de Denys Drash, un paciente con Tumor de Wilms familiar quien cursó con evidencia histopatológica posterior a control local de riñón izquierdo con doble pelvis renal, Síndrome de Sobrecrecimiento en una paciente (12.5%) asociado a Nefroblastomatosis con evolución a TWB y presencia de histología anaplásica, enfermedad metastásica a pulmón, hígado y ganglios linfáticos extra abdominales. De las malformaciones genitourinarias aisladas, solo en un paciente (12.5%) se documentó displasia renal quística bilateral (tabla 2, gráfica 3). Solo el 50% de los 8 pacientes recibió asesoramiento genético.

Gráfica 3. Tipo de síndrome genético y porcentaje de anomalías al diagnóstico



Gráfica 4. Enfermedad metastásica al Diagnóstico



En 50% de los casos (4 pacientes) se detectó enfermedad metastásica al diagnóstico. Los sitios de metástasis al diagnóstico fueron pulmón (50%), Hígado (25%) y Ganglios linfáticos extra-abdominales (12.5%). Se presenta la distribución en la tabla 3 y la gráfica 4.

Tabla 5. Enfermedad metastásica al Diagnóstico

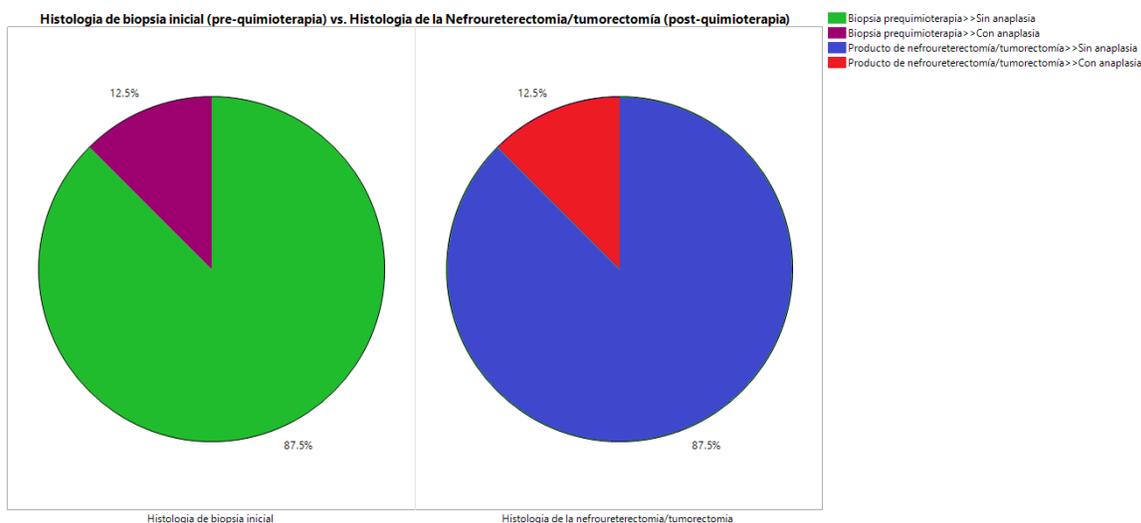
Metástasis al diagnóstico	Número de pacientes	Porcentaje
Negativo	4	50%
Positivo	4	50%
Metástasis pulmonares		
No	4	50%
Si	4	50%
Metástasis hepáticas al diagnóstico		
No	7	87.5%
Si + Pulmón positivo	2 (2)	25%
Metástasis ganglionares extraabdominales		
Negativo	7	87.5%
Presentes + Pulmón e Hígado positivos	1(1)	12.5%

Por la condición de bilateralidad, todos los pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria con el objetivo de preservar la mayor parte del tejido renal sano y funcional sin sacrificar la supervivencia. Por ésta razón, todos los pacientes tuvieron una biopsia diagnóstica antes del inicio de la quimioterapia, con el objetivo de documentar la presencia o no de anaplasia, no obstante la evidencia de un tumor renal bilateral en los estudios de imagen. Siete pacientes tuvieron una biopsia renal percutánea posterolateral y un paciente fue diagnosticado en la biopsia de un ganglio cervical metastásico. Todas las biopsias pre-quimioterapia realizadas fueron capaces de diagnosticar TW y de documentar sin error en todos los pacientes los casos con presencia y ausencia de anaplasia, hallazgo histológico que posteriormente fue consistentemente corroborado en los productos de la nefroureterectomía/tumorectomía pos-quimioterapia. Los siete pacientes que tuvieron una biopsia renal percutánea pre-quimioterapia mostraron histología favorable en la misma y también mostraron ausencia de anaplasia en el producto de la nefrectomía/tumorectomía pos-quimioterapia. El único paciente diagnosticado en un ganglio cervical metastásico, mostró anaplasia en su biopsia diagnóstica y también la mostró en el espécimen quirúrgico tratado con quimioterapia (tabla 4 y gráfica 5).

Tabla 6. Histología de biopsia inicial (pre-quimioterapia) vs Histología de la Nefroureterectomía/tumorectomía (pos-quimioterapia)

Histología reportada	Casos	Porcentaje (%)
Favorable en biopsia inicial pre-quimioterapia (Favorable en producto de nefroureterectomía/tumorectomía pos-quimioterapia)	7(7)	87.5%
Desfavorable en biopsia inicial pre-quimioterapia Desfavorable en producto de nefroureterectomía/tumorectomía pos-quimioterapia	1(1)	12.5%
		100%

Gráfica 5. Histología de biopsia inicial (pre-quimioterapia) vs Histología de la Nefroureterectomía/tumorectomía (pos-quimioterapia)



En las variantes clásicas de los tres patrones histológicos (blastemal, epitelial y estromal) sí hubo diferencias entre lo observado en las biopsias diagnósticas pre-quimioterapia y lo observado en el espécimen quirúrgico pos-quimioterapia (nefrectomía/tumorectomía). En las biopsias pre-quimioterapia la presentación clásica trifásica se reportó en 50% de los casos. Hubo un paciente con reporte de predominio blastemal al diagnóstico documentado en un ganglio cervical metastásico que además mostró la presencia de anaplasia (12.5%). En 3 pacientes (37.5%), fue documentada la presencia de diferenciación rabiomioblástica en la biopsia diagnóstica inicial (pre-quimioterapia). Posterior al tratamiento, se documentaron 25% de casos con persistencia del componente blastemal, 50% de los casos con evidencia de diferenciación rabiomioblástica y 25% con persistencia del componente estromal en el espécimen quirúrgico pos-quimioterapia (tabla 5, tabla 6).

Tabla 7. A) Patrón histopatológico en la biopsia inicial (pre-quimioterapia) vs Patrón histopatológico de la Nefroureterectomía/tumorectomía (pos-quimioterapia)

Paciente	Patrón histopatológico en la biopsia inicial	Patrón histopatológico de la Nefroureterectomía/tumorectomía
1	Trifásico	Predominantemente estromal
2	Trifásico	Diferenciación rabiomioblástica
3	Trifásico	Predominantemente blastemal
4	Predominantemente blastemal	Predominantemente blastemal
5	Diferenciación rabiomioblástica	Diferenciación rabiomioblástica
6	Trifásico	Diferenciación rabiomioblástica
7	Diferenciación rabiomioblástica	Diferenciación rabiomioblástica
8	Diferenciación rabiomioblástica	Predominantemente estromal

Tabla 8. A) Porcentaje de presentación del patrón histopatológico en la biopsia inicial (pre-quimioterapia)

B) Patrón histopatológico de la Nefroureterectomía/tumorectomía (pos-quimioterapia)

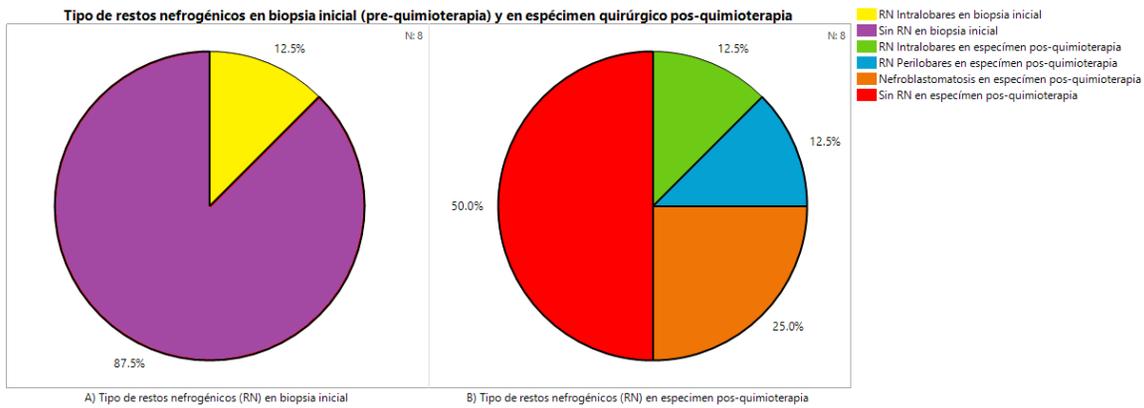
A) Patrón histopatológico de la biopsia inicial		
	Casos	Porcentaje (%)
Trifásico	4	50
Predominantemente blastemal	1	12.5
Diferenciación rabdomioblástica	3	37.5
B) Patrón histopatológico de la nefroureterectomía/tumorectomía		
	Casos	Porcentaje (%)
Predominantemente estromal	2	25
Predominantemente blastemal	2	25
Diferenciación rabdomioblástica	4	50

La presencia de restos nefrogénicos al diagnóstico fue encontrada en un solo paciente en la biopsia inicial (pre-quimioterapia) en un 12.5%. En el espécimen quirúrgico pos-quimioterapia se documentó en 4 pacientes (50%), de los cuales en 2 pacientes (25%) se documentó presencia de nefroblastomatosis, un paciente con restos nefrogénicos intralobares (12.5%) y un paciente (12.5%) con presencia de restos nefrogénicos perilobares (tabla 7, gráfica 6).

Tabla 9. Restos nefrogénicos en la biopsia inicial (pre-quimioterapia) y en espécimen quirúrgico pos-quimioterapia

Restos nefrogénicos en biopsia inicial	Casos	Porcentaje (%)
Presentes	1	12.5%
Ausentes	7	87.5%
Restos nefrogénicos en espécimen quirúrgico pos-quimioterapia	Casos	Porcentaje (%)
Intralobares	1	12.5%
Perilobares	1	12.5%
Nefroblastomatosis	2	25%
Ninguno	4	50%

Gráfica 6. Tipo de restos nefrogénicos en biopsia inicial (pre-quimioterapia) y en espécimen quirúrgico pos-quimioterapia



En los 8 pacientes se realizó control local tumoral a los 4 cursos de quimioterapia neoadyuvante (pre-quirúrgica o pre-operatoria), con una media de 3.6 cursos (IC 95% 3.16-4.05). De acuerdo a la respuesta clínica y por estudios de imagen se observó evidencia de disminución del volumen tumoral inicial con respuesta parcial en el 100% de los casos, posterior a lo cual se realizó la nefroureterectomía del riñón más afectado y tumorectomía del riñón contralateral o nefrectomía/enucleación parcial bilateral de acuerdo a los estándares de tratamiento quirúrgico del servicio de Cirugía Oncológica.

De los 8 pacientes, se realizó nefrectomía/enucleación parcial bilateral en 2 pacientes (25%), nefroureterectomía derecha + tumorectomía izquierda en 4 pacientes (50%) y nefroureterectomía izquierda + tumorectomía derecha en 2 pacientes (25%) con bordes libres corroborado por estudio anatomopatológico (tabla 8).

Tabla 10. Tipo de cirugía realizado para control local en los pacientes con Tumor de Wilms bilateral

Control local	Pacientes (n)	Porcentaje (%)
Nefrectomía y/o enucleación parcial bilateral	2	25
Nefroureterectomía derecha + tumorectomía izquierda	4	50
Nefroureterectomía izquierda + tumorectomía derecha	2	25
Total	8	100

La radioterapia se reservó para iniciar inmediatamente después del procedimiento quirúrgico definitivo dentro de los 10 a 14 primeros días pos-quirúrgicos. Se administró radioterapia abdominal total (abdomen completo) con protección al riñón residual a los pacientes 2, 4 y 6

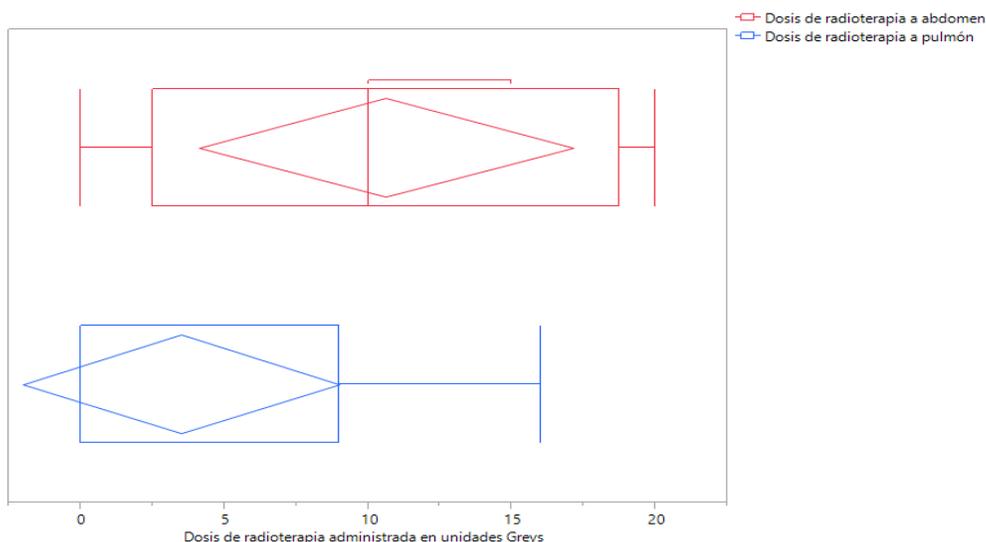
(25%), debido a la presencia de contaminación abdominal trans-quirúrgica. Los pacientes 1, 5 y 8 (37.5%) con nefroureterectomía unilateral recibieron radioterapia al lecho quirúrgico (hemi-abdomen, cruzando la línea media incluyendo ganglios para-aórticos bilaterales) con protección del riñón preservado con tumorectomía. Los pacientes 2 y 8 (25%) recibieron radioterapia a sitios metastásicos (pulmonar en 1 paciente y pulmonar + ganglionar en 1 paciente). En los pacientes 6 y 7 (25%) se omitió el uso de radioterapia a pulmones debido a respuesta completa de las lesiones por imagen evaluadas a las 6 semanas de tratamiento. Ninguna tumorectomía recibió radioterapia. El paciente 1 recibió una dosis total de radioterapia a lecho quirúrgico de 20Gy ya que fue tratado antes del año 2005, cuando se realizó la actualización de las dosis para pacientes con tumor de Wilms de acuerdo a las conclusiones de los estudios del NWTSG 3. Las dosis administradas a abdomen total y/o lecho quirúrgico van de 10 a 20Gy. La dosis utilizada para radiación pulmonar bilateral fue de 12Gy en dos pacientes. La dosis prescrita para ganglios linfáticos metastásicos fue de 20Gy (Tabla 9, gráfica 7).

Tabla 11. Características clínicas de los pacientes, sitios y dosis de radioterapia administrada

Pt .	Sexo	Edad (meses)	Estadio local riñón derecho/tratamiento o quirúrgico	Estadio local riñón izquierdo/tratamiento o quirúrgico	Histología	Metástasis	• Radioterapia (dosis en Grays)
1	M	16	I/T	III/NU	HF	No	LQ (20)
2	F	57	I/T	III/NU	HD	Pulmón Hígado Ganglios linfáticos supraclaviculares izquierdos	RTAT(20) Pulmones (12) Ganglios (20)
3	F	7	I/T	I/T	HF	No	No
4	M	12	III/NU	I/T	HF	No	RTAT(15)
5	M	11	I/T	III/T	HF	No	LQ(10)
6	M	22	III/NU	I/T	HF	Pulmón	RTAT(10)
7	M	25	III/NU	I/T	HF	Pulmón, Hígado	No
8	F	91	III/NU	I/T	HF	Pulmón	LQ (10) Pulmón (12)

Pt.=paciente, M= masculino, F=femenino, T=tumorectomía, NU=nefroureterectomía, HF=histología favorable, HD=histología desfavorable, LQ=radioterapia a lecho quirúrgico, RTAT=radioterapia abdominal total con protección del riñón residual,

Gráfica 7. Gráfica de Caja y bigotes para la dosis utilizada de radioterapia a abdomen y pulmón bilateral en los pacientes con Tumor de Wilms bilateral



Todos los pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria. El esquema DD4A fue utilizado en 5 pacientes (62.5%), de los cuales un paciente tuvo presentación metastásica al diagnóstico. El esquema EE4A se utilizó en 2 pacientes (25%), subtratando a un paciente con enfermedad metastásica al diagnóstico. En 1 paciente (12.5%), en quien se realizó diagnóstico de histología desfavorable por la presencia de anaplasia en biopsia de ganglio supraclavicular izquierdo, se administró el Régimen I en la neoadyuvancia. La mediana del número de ciclos administrados previo a la cirugía definitiva fue de 4 con una duración de 12 semanas (mínimo 3, máximo 4).

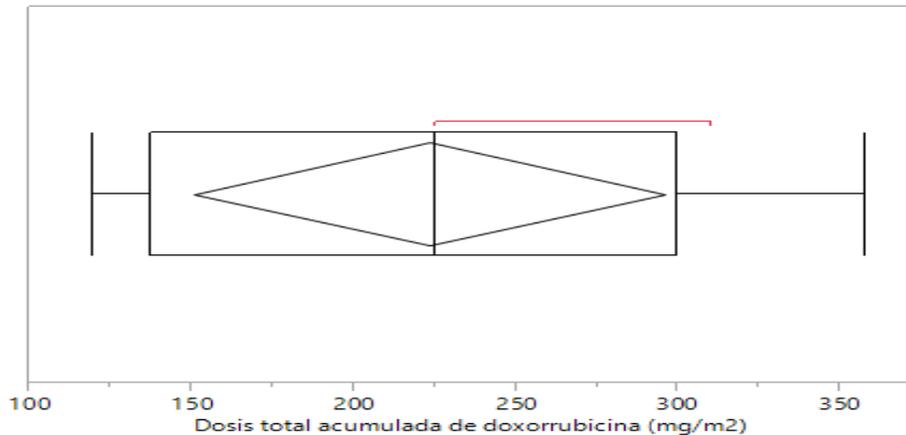
De la quimioterapia postoperatoria, los pacientes 2, 3 y 6 (37.5%) recibieron la combinación de quimioterapia igual a la utilizada en la neoadyuvancia dados los hallazgos transoperatorios y de patología que no modificaron el riesgo de recaída asignado al diagnóstico. Los pacientes 1, 4, 5, 7 y 8 fueron asignados a una segunda línea de quimioterapia (. Las razones más comunes para el cambio fueron la respuesta inadecuada del tumor (pacientes 1, 4, 5 y 8), progresión de la enfermedad (paciente 7). Los detalles se describen en la tabla 10.

Tabla 12. Tratamiento de quimioterapia administrado preoperatorio y postoperatorio en los pacientes con tumor de Wilms bilateral

Pt.	Metástasis	Histología	Intervención quirúrgica (D/I)	Quimioterapia preoperatorio (ciclos)	Quimioterapia postoperatorio (ciclos)
1	No	HF	T/NU	EE4A (3)	DD4A(15)
2	Pulmón Hígado Ganglios extraabdominales	HD	T/NU	Régimen I (4)	Régimen I(5)
3	No	HF	T/T	DD4A (4)	DD4A(2)
4	No	HF	NU/T	DD4A (4)	Régimen I(7)
5	No	HF	T/T	DD4A (3)	Régimen I(9)
6	Pulmón	HF	NU/T	DD4A (4)	DD4A(5)
7	Pulmón Hígado	HF	NU/T	EE4A (3)	Vincristina, Doxorubicina, Ciclofosfamida (3)+ Etopósido, Ciclofosfamida (2)
8	Pulmón	HF	NU/T	DD4A (4)	Régimen I(5)

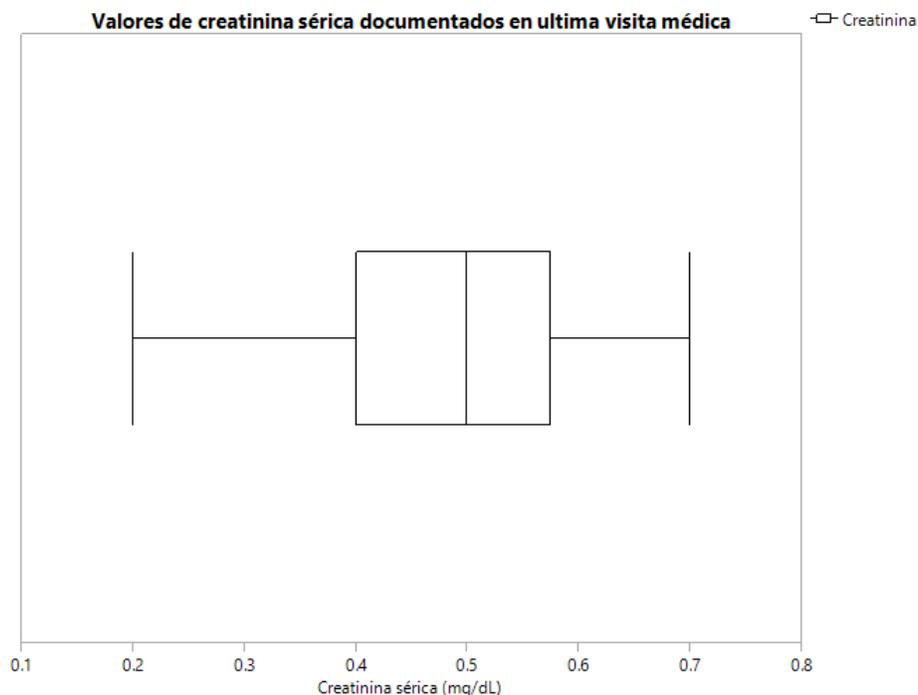
La dosis total acumulada de doxorubicina administrada en promedio fue de 223mg/m² con una mediana de 225mg/m² (rangos 120-358). (Grafica 8)

Gráfica 8. Gráfica de Caja y Bigotes para Dosis total acumulada de Doxorubicina

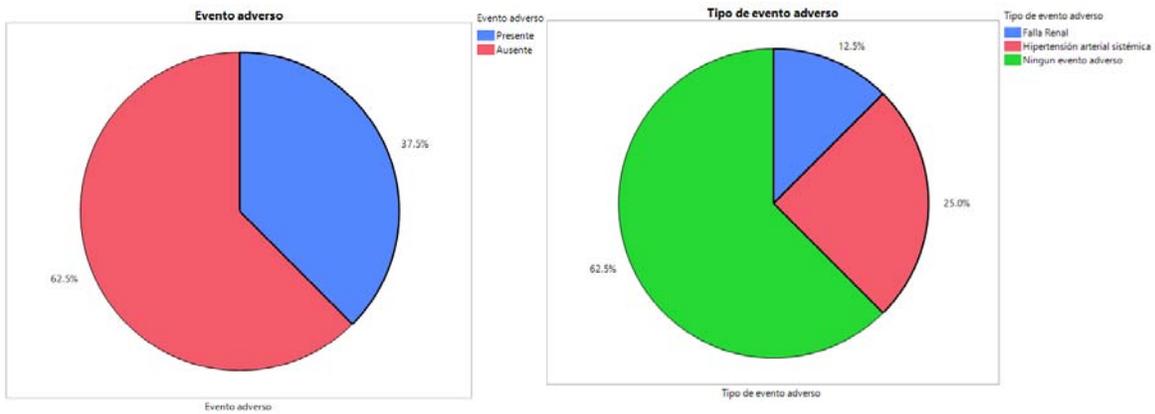


Intencionadamente se buscó la presencia de eventos adversos asociados a los tratamientos administrados como falla cardiaca, falla renal, daño pulmonar o segundas neoplasias. La media del valor de creatinina en el último seguimiento por nefrología fue de 0.47mg/dL (min. 0.2, máx. 0.7) (Gráfica 9). Se identificaron 2 pacientes (25%) con hipertensión arterial sistémica manejada farmacológicamente durante el seguimiento y actualmente en remisión. No se identificaron pacientes con falla renal, segundas neoplasias ni alteraciones cardiológicas. (Gráfica 10)

Gráfica 9. Grafica de caja y bigotes para valores de creatinina obtenidos en último seguimiento médico.

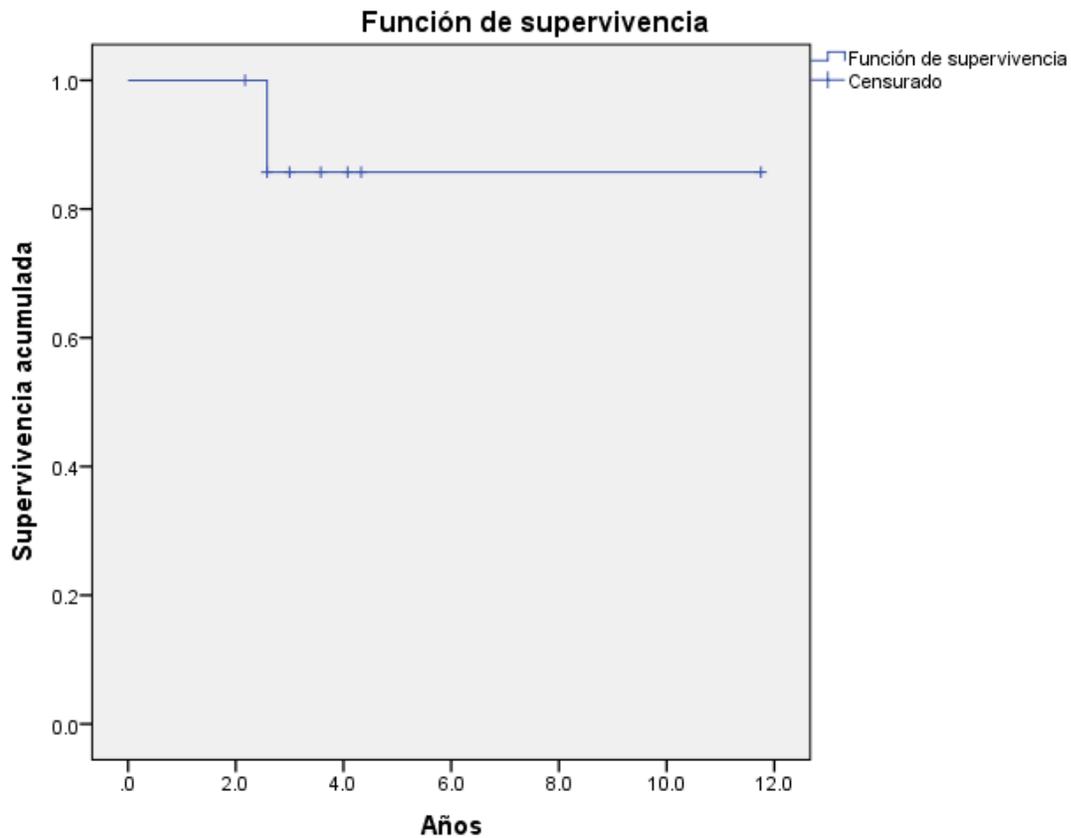


Gráfica 10. Eventos adversos asociados a tratamiento en pacientes con tumor de Wilms bilateral



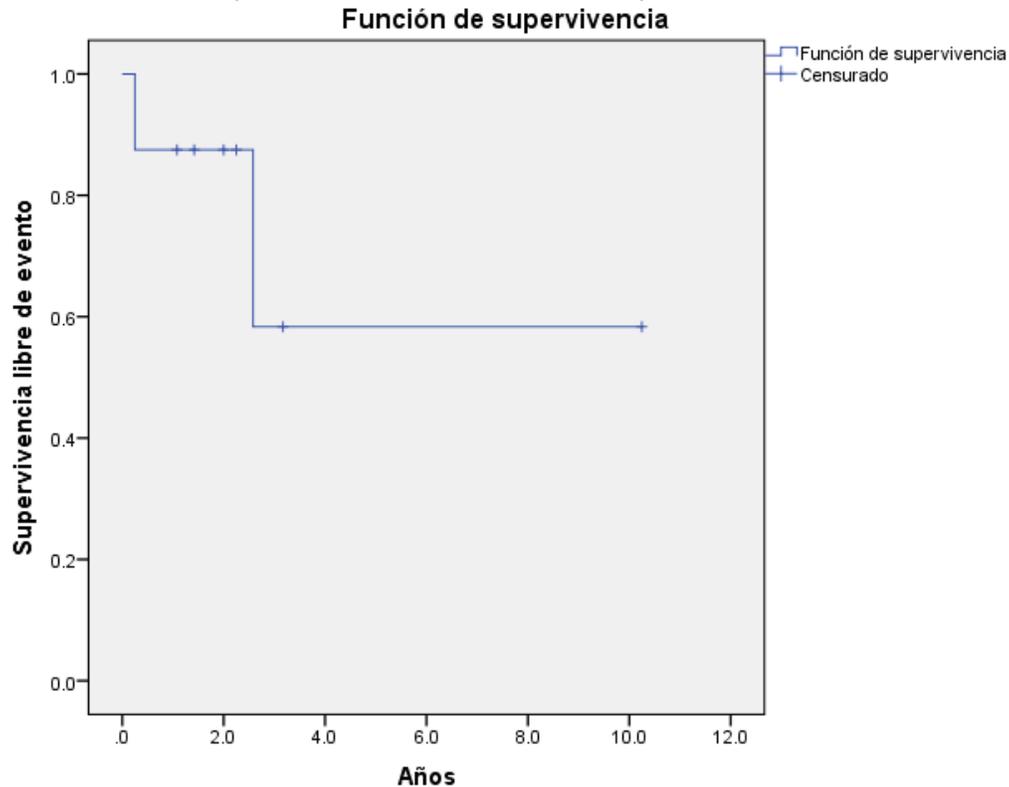
El análisis de supervivencia global (SG) mostró una probabilidad de supervivencia de 85.7% a 10 años para todos los pacientes. El tiempo de seguimiento con una mediana de 6.7 años (mínimo 2.8, máximo 10.7). (Gráfica 11)

Gráfica 11. Análisis de supervivencia global a 10 años en pacientes con tumor de Wilms bilateral



El análisis de supervivencia libre de evento (SLE) mostró una probabilidad de supervivencia de 58.3% a 10 años para todos los pacientes. El tiempo de seguimiento con una mediana de 6.7 años (mínimo 2.8, máximo 10.7). (Gráfica 12)

Gráfica 12. Análisis de supervivencia libre de evento a 10 años en pacientes con tumor de Wilms bilateral



Dos pacientes presentaron falla a tratamiento. Se reporta un paciente, quien posterior a tratamiento quirúrgico, abandonó tratamiento oncológico. Reingreso 3 meses después con evidencia de progresión a sitios metastásicos y recaída local intraabdominal. Se ofreció tratamiento de segunda línea con estabilización de la enfermedad y posteriormente solo tratamiento con fines paliativos. Falleció con evidencia de actividad tumoral a los 31 meses del diagnóstico. El segundo paciente presentó recaída pulmonar y a lecho quirúrgico posterior a tratamiento intenso con 3 drogas y radioterapia a sitios primario y metastásico a 9 meses de suspensión electiva de tratamiento. Logró una segunda remisión con protocolo con ciclofosfamida, etopósido y Carboplatino por 8 ciclos, resección quirúrgica del residual abdominal y consolidación con altas dosis de quimioterapia y rescate con trasplante autólogo de células progenitoras hematopoyéticas. En la evaluación postransplante, se documentó actividad tumoral residual. Actualmente se encuentra en programa de cuidados paliativos exclusivos.

DISCUSION

El tratamiento del tumor de Wilms bilateral a través del manejo multidisciplinario ha logrado incrementar el éxito en las tasas de supervivencia, así también garantizar la adecuada función renal a largo plazo cuando se realiza la preservación adecuada de tejido renal.

El tumor de Wilms bilateral sincrónico representa del 4 al 7% de todos los tumores de Wilms, ocurre a edades más tempranas que la presentación clínica unilateral. (promedio 2.6 años vs 3.3 años). De los registros de pacientes con tumor de Wilms, en el INP, el 16.3% correspondió con presentación bilateral. La incidencia del tumor de Wilms bilateral fue algo mayor de lo esperado y probablemente refleja el sesgo de selección de un centro de referencia de tercer nivel.

Aproximadamente un 10% de los TWB sincrónicos se asocian a histología desfavorable. En este estudio, 1 paciente (12.5%) correspondió a histología desfavorable. La presencia de alteraciones genitourinarias en nuestro estudio fue del 37.5% mientras que en los reportes de Miller et al se describe hasta un 20% de los casos. Cerca del 1% de los tumores de Wilms unilaterales desarrollan enfermedad contralateral; el riesgo se incrementa en niños mayores a 12 meses con evidencia de restos nefrogénicos al diagnóstico. El 100% de los casos en nuestra serie tuvieron una presentación sincrónica. Los restos nefrogénicos se observan hasta en 90% de los pacientes con TWB y cerca de 70% de los TWB sincrónicos tienen múltiples restos nefrogénicos o nefroblastomatosis mientras que en nuestro estudio se reportan en 50%.⁸

Davidoff y cols, reportaron en su estudio a 10 pacientes con TWB y a todos se les realizó con éxito cirugía de salvamento de nefronas después de la neoadyuvancia, aun con tumores grandes. La cirugía de salvamento de nefronas se realizó en el 100% de los casos reportados en este estudio. En nuestros registros se realizó cirugía de salvamento de nefronas en 2 pacientes en ambos riñones (25%) y 6 pacientes requirieron nefroureterectomía del riñón más afectado con cirugía de salvamento para el riñón contralateral³³.

El desarrollo de insuficiencia renal en etapa terminal (IRC) reportado por Breslow y cols, alcanza hasta el 11,5% en los tumores bilaterales, y es mayor al 50% cuando se asocia a Síndrome de Denis-Drash/WARG. Sin embargo en nuestra serie no se evidenció hasta el momento algún paciente con falla renal. Es importante destacar que el periodo de seguimiento en los reportes previos es a 20 años, tiempo necesario para observar los eventos de mayor morbilidad en este grupo de pacientes, por lo que deberemos continuar con un seguimiento estrecho de la función renal a largo plazo en todos los pacientes.³⁴

La supervivencia global a 10 años en nuestra serie fue de 86.7%, y la SLE de 58.3% a 10 años. El tiempo de seguimiento en algunos pacientes es menor a 5 años por lo que la curva de supervivencia es susceptible de nuevos ajustes de acuerdo a la evolución clínica. Es importante mencionar que un paciente abandonó el tratamiento y fue evaluado como falla terapéutica en nuestra serie.

D'Angio y cols, reportaron el primer ensayo del NWTS con una supervivencia libre de eventos en pacientes con TWB de 72% a 2 años y un resultado de supervivencia global del 82%, con una alta tasa de insuficiencia renal secundaria a nefrectomías principalmente bilaterales para lograr el control de la enfermedad.^{35, 36} Posteriormente, Montgomery y cols, describieron el seguimiento a largo plazo de estos pacientes demostrando una SG de 70%.³⁷ Blute y cols, informaron que los pacientes en los estudios del NWTS 2 y 3 con extirpación completa (40% de los casos) tuvieron resultados con una muy buena SLE para este subconjunto, siendo tratados con actinomicina D y vincristina obteniendo una SLE de 82% en el grupo de escisión completa contra el grupo que no

fue candidato a resección completa y se realizó biopsia con una SLE de 57%, sin embargo no fue el objetivo principal del estudio y estos resultados no son concluyentes.³⁸

Los resultados del ensayo NWTS 4 en pacientes con TWB demostró una SLE del 70% y una SG del 80%5% de supervivencia libre de recaída a 10 años y una supervivencia global de 82%. Breslow y cols, reportaron el riesgo de falla renal en pacientes con TWB de los estudios NWTS 1-4 del 15% a 15 años de seguimiento.³⁴ Ninguna mejora adicional se logró el ensayo NWTS-5. Coppes y cols, reportaron resultados similares en SIOP a pesar del uso de quimioterapia preoperatoria en todos los pacientes con una supervivencia global reportada para toda la cohorte en pacientes con TWB sincrónico del 69%; en SIOP 1, 2, y 5 fue 40%, 75% y 80%, respectivamente.³⁹

Recientemente, la experiencia de NWTS-4 con pacientes fue reportada por Hamilton et al en un estudio con 188 pacientes con TWB sincrónico. Se realizó toma de biopsia inicial para los 188 pacientes seguida de quimioterapia. Se realizaron biopsias abiertas en 195 riñones de 123 pacientes; solo 44 riñones de 31 pacientes tuvieron biopsias con aguja. Aunque se recomendó la quimioterapia antes de la resección, ésta se realizó de forma primaria en 87 riñones de 83 pacientes; nefrectomía completa en 48 riñones, nefrectomía parcial en cuña en 31 riñones, enucleación en 8 riñones. De estos pacientes se observó recaída y/o progresión de la enfermedad en 54 pacientes: 29 en el riñón residual, 2 en el lecho tumoral local, 9 en sitios distantes (8 en pulmón, hígado en 1 paciente), 11 a múltiples sitios, y 3 en sitio no codificado. Dieciséis de los pacientes con recaída en riñón tuvieron una nefrectomía parcial/cuña antes de la recaída, 2 niños tuvieron enucleaciones y 11 pacientes sólo se habían sometido a una biopsia abierta. Se identificó insuficiencia renal en 23 niños (18.6%) con una media de seguimiento de 13.9 años (rango de 0.014-19.8 años) de los cuales, 6 pacientes tuvieron nefrectomías bilaterales sin un abordaje quirúrgico inicial de salvamento de nefronas. Se documentó un sesgo de selección implícita debido a la falta de un protocolo estandarizado de manejo quirúrgico en esta cohorte. La segunda causa principal asociada a insuficiencia renal fue relacionada al tratamiento (radiación, quimioterapia o complicaciones quirúrgicas asociadas). La SLE a 8 años en TWB de histología favorable (HF) fue de 74% contra un 40% en pacientes con TWB de histología desfavorable (HD). La supervivencia global en pacientes con TWB-HF fue de 89% y 45% en pacientes con TWB-HD. La anaplasia se identificó al término de la neoadyuvancia en 14 pacientes. En nuestra serie, todos los pacientes fueron sometidos a biopsia, 50% de los casos se realizó solo del riñón más afectado y 50% se realizó toma de biopsia renal bilateral con el objetivo de documentar la presencia o no de anaplasia, no obstante la evidencia de un tumor renal bilateral en los estudios de imagen. Se encontró una concordancia del 100% con respecto a presencia de anaplasia en nuestra serie comparando resultado de biopsia vs resultado histopatológico de la pieza de nefroureterectomía/tumorectomía.²⁶

El tratamiento del tumor de Wilms bilateral a través del manejo multidisciplinario ha logrado incrementar el éxito en las tasas de supervivencia y en garantizar la adecuada función renal a largo plazo cuando se realiza la preservación de tejido renal suficiente. Los resultados de esta investigación fueron revisados en la luz de un seguimiento a largo plazo. Los resultados de la ausencia significativa de falla renal en nuestros supervivientes es prueba del éxito de los cambios en el manejo de quimioterapia, radioterapia y cirugía en pacientes con TWB adoptados de la experiencia internacional de los protocolos del National Wilms Tumor Study. Todos los pacientes deberán continuar con un seguimiento de la presión arterial, búsqueda de proteinuria y función renal.

CONCLUSIONES

1. Las características clínicas en los pacientes con diagnóstico de Tumor de Wilms Bilateral atendidos en el servicio de oncología del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido de enero de 1995 a diciembre del 2011 es más frecuente en el sexo masculino con una relación 1.6:1, edad de presentación con mediana de 18 meses (rango de 6 meses a 7 años 6 meses). El periodo de seguimiento tiene una media de 31 meses (rango 21-105).

El 100% de los pacientes presento masa abdominal al diagnóstico. El dolor abdominal se registró en 87.5%. En 2 pacientes se detectó Hipertensión Arterial al diagnóstico (25%). No se reportó hematuria macroscópica en ninguno de los 9 pacientes, y la hematuria microscópica estuvo presente en 62.5%. Se reportó fiebre al diagnóstico en 25%.

Se describe la presentación sincrónica en el 100% de los casos. La presencia de histología favorable se detectó en un 87.5% (7 casos), se reporta un 50% de pacientes con estadio metastásico al diagnóstico con afección pulmonar en el 100% de los pacientes metastásicos, afección hepática en 50% y afección ganglionar extra abdominal en el 25%.

Se realizó biopsia preoperatoria a todos los pacientes y se observó concordancia con el reporte de patología en cuanto al tipo de histología favorable o desfavorable comparado con el reporte definitivo en un 100%. En los 8 pacientes se observó respuesta a tratamiento de quimioterapia de neoadyuvancia y se llevó a la nefroureterectomía del riñón más afectado en el 43.7% de los 16 riñones y tumorectomía en 56.2% de los 16 riñones. Se indicó radioterapia a lecho quirúrgico/abdomen total en los pacientes con estadio III (estratificación de cada riñón) en 8 de 9 pacientes (89%). Se reporta un paciente con líquido peritoneal positivo, que no recibió radioterapia por abandono de tratamiento y que presentó recurrencia de la enfermedad en abdomen y falleció con evidencia de actividad tumoral.

Los resultados de la ausencia significativa de falla renal en nuestros supervivientes es prueba del éxito de los cambios en el manejo de quimioterapia, radioterapia y cirugía en pacientes con TWB fundamentados de la experiencia internacional de los protocolos del National Wilms Tumor Study. Todos los pacientes continúan con un seguimiento de la presión arterial, búsqueda de proteinuria y función renal de acuerdo a las recomendaciones internacionales para los supervivientes de tumor de Wilms, ya que el desarrollo de enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) es de particular preocupación en los pacientes con TWB. Un estudio reciente demostró que en 5910 pacientes incluidos en el NWTs, la incidencia acumulada de enfermedad renal terminal a 20 años después del diagnóstico de TWB del 12%.

4. La supervivencia global es de 85.7% a 10 años. El tiempo de seguimiento con una de 6.7 años (mínimo 2.8, máximo 10.7) y una frecuencia de mortalidad del 14.3%. La supervivencia libre de progresión a 10 años es de 58.3% a 10 años con una mediana de seguimiento de 6.7 años (mínimo 2.8, máximo 10.7 años)

5. El principal esquema de tratamiento empleado fue basado en el régimen DD4A Vincristina, Actinomicina y Doxorubicina, por 9 ciclos, asociado a uso de radioterapia a lecho quirúrgico y sitios metastásicos con respuesta clínica muy favorable y eventos de toxicidad tolerable. En nuestra serie demostramos que aún en estadios avanzados, éste esquema logró remisión en un 86%.

6. En el periodo de seguimiento no se han reportado efectos adversos a largo plazo tales como falla cardiaca, falla renal, ni segundas neoplasias. Se observó hipertensión arterial durante el seguimiento en 2 pacientes (25%).

7. El tratamiento de Tumor de Wilms bilateral requiere un adecuado balance entre la eliminación del tumor y la preservación de la función renal. Actualmente con los esquemas de tratamiento de quimioterapia, cirugía y radioterapia implementados en el INP, se ha logrado alcanzar una tasa de supervivencia comparable con los esquemas de tratamiento internacionales y preservación de la función renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, et al. Intracaval and atrial involvement with nephroblastoma: review of National Wilms' Tumor Study 3. *J Urol* 1988; 140:1113–1118.
2. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist*. 2005 Nov-Dec;10(10):815-26
3. Zantinga AR, Coppes M.J. "Max Wilms (1867-1918): the man behind the eponym". *Med. Pediatr. Oncol*. 1992;20:515
4. Wilms' tumor: status report, 1990. By the National Wilms' Tumor Study Committee. *J Clin Oncol* 9 (5): 877-87, 1991
5. Rivera-Luna R, Guerra-Martínez G, Ruano-Aguilar J, Cárdenas-Cardos R, Guevara-Lanche T. Tumor de Wilms. Manejo multidisciplinario. *Gac Med Mex*. 1992;128:97-104.
6. Salas-Martínez M. Neoplasias malignas en los niños. México: Nueva Editorial Interamericano; 1988. p. 281-93.
7. Rivera-Luna R, Correa-González C, et al. Incidence of childhood cancer among Mexican children registered under a public medical insurance program. *Int J Cancer*. 2013 Apr 1;132(7):1646-50.
8. Millar AJ, Davidson A, Rode H, Numanoglu A, Hartley PS, Daubenton JD, Desai F. Bilateral Wilms' tumors: a single-center experience with 19 cases. *J Pediatr Surg*. 2005 Aug;40(8):1289-94
9. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al.: Screening of children with hemihypertrophy, aniridia, and Beckwith-Wiedemann syndrome in patients with Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study. *Med Pediatr Oncol* 21 (3): 188-92, 1993.
10. Teplick A, Kowalski M, Biegel JA, et al.: Educational paper: screening in cancer predisposition syndromes: guidelines for the general pediatrician. *Eur J Pediatr* 170 (3): 285-94, 2011.
11. Little SE, Hanks SP, King-Underwood L, et al.: Frequency and heritability of WT1 mutations in nonsyndromic Wilms' tumor patients: a UK Children's Cancer Study Group Study. *J Clin Oncol* 22 (20): 4140-6, 2004.
12. Gronskov K, Olsen JH, Sand A, et al.: Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia. *Hum Genet* 109 (1): 11-8, 2001.
13. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, et al.: Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 18 (10): 2026-31, 2000.
14. Dome J, Perlman E, Ritchey M, et al.: Renal tumors. In: Pizzo P, Poplack D: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6a. ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp 905-32.

15. Ruteshouser EC, Huff V: Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;129 (1): 29-34.
16. Perlman EJ: Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* 8 (3): 320-38, 2005.
17. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Treatment of Anaplastic Histology Wilms' Tumor: Results from the Fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 2006;24:2352-2358.
18. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms'tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978;41:1937–1948.
19. Faria P, Beckwith JB, Mishra K et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms' tumor—new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996;20:909–920.
20. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE et al. Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1994;12:2126–2131.
21. Grosfeld JL, Weber TR. Surgical considerations in the treatment of Wilms' tumor. In Gonzales-Crussi F, ed. *Wilms' Tumor (Nephroblastoma) and Related Neoplasms of Childhood.* Boca Raton: CRC Press,1984; 263-283.
22. Sarhan OM, El-Baz M, Sarhan MM, Ghali AM, Ghoneim MA. Bilateral Wilms' tumors: single-center experience with 22 cases and literature review. *Urology.* 2010;76(4):946-51.
23. Ritchey ML, Green DM, Thomas PRM, et al. Renal failure in Wilms tumor patients: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:75–80.
24. D'Angio GJ. Pre- or post-operative treatment for Wilms' tumor? Who, what, when, where, how, why—and which. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:545–549.
25. Anderson J, Slater O, McHugh K, et al. Response without shrinkage in bilateral Wilms tumor: significance of rhabdomyomatous histology. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:31-4.
26. Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, et al. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Ann Surg* 2011;253:1004-10.
27. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al.: Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 2005;23 (29): 7312-21,.
28. Ehrlich PF: Bilateral Wilms' tumor: the need to improve outcomes. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9 (7): 963-73.
29. Green DM, Cotton CA, Malogolowkin M, et al. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine and actinomycin D: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:493-99.

30. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, Deutsch M, Sklar CA, Oeffinger KC, Armstrong G, Robison LL, Green DM. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011 Dec 15;57(7):1210-6
31. Sasso G, Greco N, Murino P, Sasso FS. Late toxicity in Wilms tumor patients treated with radiotherapy at 15 years of median follow-up. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010 Oct;32(7):e264-7
32. Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, Murphy MF, Neglia JP, Olsen JH, Peterson SM, Stiller CA, Robison LL. Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*. 2010 Aug 1; 127(3):657-66.
33. Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, Jenkins JJ, Krasin MJ, Hoffer FA, Williams MA, Dome JS. The Feasibility and Outcome of Nephron-sparing Surgery for Children with Bilateral Wilms Tumor. The St. Jude Children's Research Hospital Experience: 1999-2006. *Cancer*. 2008 May 1;112(9):2060-70
34. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End-stage renal disease in patients with Wilms tumor: Results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005; 174:1972–1975.
35. D'Angio, G. J., Evans, A. E., Breslow, N., Beckwith, B., Bishop, H., Feigl, P., Goodwin, W., Leape, L. L., Sinks, L. F., Sutow, W., Tefft, M. and Wolff, J. (1976), The treatment of Wilms' tumor. Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer*, 38: 633–646
36. Bishop HC, Tefft M, Evans AE, D'Angio GJ. Survival in bilateral Wilms' tumor--review of 30 National Wilms' Tumor Study cases. *J Pediatr Surg*. 1977 Oct;12(5):631-8.
37. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, Bergstralh EJ, Beckwith JB, Norkool P, Green DM, D'Angio GJ. Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol*. 1991 Aug;146(2 (Pt 2)):514-8
38. Blute ML1, Kelalis PP, Offord KP, Breslow N, Beckwith JB, D'Angio GJ. Bilateral Wilms tumor. *J Urol*. 1987 Oct;138(4 Pt 2):968-73.
39. Coppes MJ, de Kraker J, van Dijken PJ et al. Bilateral Wilms' tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol*. 1989 7:310–315

ANEXO 1. FORMATO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

1.	Número de identificación del expediente
2.	Sexo (1. Masculino, 2. Femenino)
3.	Fecha de nacimiento (dd/mm/aa)
4.	Edad al diagnóstico (meses)
5.	¿Presenta anomalías físicas asociadas? 1. Aniridia 2. Anomalías genitourinarias (hipospadias, criptorquidia) 3. Otras 4. ninguna
6.	Tipo de síndrome genético asociado 1. Síndrome de Beckwith-Wiedemann 2. Hemihipertrofia 3. Sobrecrecimiento 4. Síndrome de Perlman 5. Síndrome WAGR 6. Síndrome de Denys-Drash 7. Tumor de Wilms familiar 8. Ninguno
7.	¿Presentó masa abdominal al diagnóstico? 1. Si 2. No
8.	¿Presentó dolor abdominal al diagnóstico? 1. Si 9. No
9.	¿Presentó hipertensión arterial al diagnóstico? 1. Si 3. No
10.	¿Presentó hematuria macroscópica al diagnóstico? 1. Si 2. No
11.	¿Presentó hematuria microscópica al diagnóstico? 1. Si 2. No
12.	¿Presentó fiebre al diagnóstico? 1. Si 2. No
13.	Tiempo de presentación de enfermedad bilateral 1. Sincrónico 2. Metacrónico
14.	Sitio metástasis al diagnóstico 1. Pulmón 2. Hígado 3. Ganglios linfáticos extraabdominales 4. Hueso 5. Cerebro 6. Otros 7. 2 sitios 8. 3 sitios 9. Más de 4 sitios 10. Ninguno
15.	¿Se realizó biopsia preoperatoria?

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Biopsia riñón derecho 2. Biopsia riñón izquierdo 3. Biopsia bilateral 4. Ninguna biopsia
16.	<p>Tipo de histología en la biopsia preoperatoria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sin anaplasia 2. Con anaplasia
17.	<p>De acuerdo al reporte histopatológico clasifique el patrón histopatológico de la biopsia preoperatoria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trifásico 2. Mixto 3. Predominante blastemal 4. Predominante epitelial 5. Predominante estromal 6. Diferenciación rabdomioblástica
18.	<p>Tipo de restos nefrogénicos en la biopsia preoperatoria</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intralobares 2. Perilobares 3. Nefroblastomatosis 4. No especificado 5. Ausencia de restos nefrogénicos
19.	<p>Tipo de cirugía definitiva realizada en riñón derecho</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumorectomía 7. Nefroureterectomía
20.	<p>Tipo de cirugía definitiva realizada en Riñón izquierdo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Tumorectomía 1. Nefroureterectomía
21.	<p>¿Recibió radioterapia?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 6. No
22.	<p>Sitio de radioterapia</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abdomen Total 2. Lecho quirúrgico 3. Abdomen total y sitios metastásicos 4. Lecho quirúrgico y sitios metastásicos 5. Ninguno
23.	<ol style="list-style-type: none"> 2. Dosis de radioterapia (Gy)
24.	<p>Tipo de histología en el reporte definitivo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sin anaplasia 2. Con anaplasia
25.	<p>De acuerdo al reporte histopatológico clasifique el patrón histopatológico del reporte definitivo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Trifásico 2. Mixto 3. Predominante blastemal 4. Predominante epitelial 5. Predominante estromal 6. Diferenciación rabdomioblástica
26.	<p>¿Se reportó presencia de restos nefrogénicos en el reporte definitivo?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
27.	<p>Tipo de restos nefrogénicos en el reporte definitivo</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Intralobares 2. Perilobares 3. Nefroblastomatosis 4. No especificado 5. Ausencia de restos nefrogénicos
28.	<ol style="list-style-type: none"> 6. Número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante

29.	<p>Quimioterapia neoadyuvante utilizada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Régimen EE4A 2. Régimen DD4A 3. Régimen I 4. ICE 5. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida 6. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido 7. TAMO 3. Otro
30.	6. Número de ciclos de quimioterapia adyuvante
31.	<p>Quimioterapia adyuvante utilizada</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Régimen EE4A 2. Régimen DD4A 3. Régimen I 4. ICE 5. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida 6. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido 7. TAMO 8. Otro
32.	¿Cuál fue la dosis total acumulada de Doxorrubicina?
33.	<p>¿Desarrolló falla cardíaca congestiva?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
34.	<p>¿Desarrolló daño pulmonar?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
35.	<p>¿Desarrolló falla renal?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
36.	<p>¿Desarrolló hipertensión arterial sistémica?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 2. No
37.	<p>¿Desarrolló segundas neoplasias?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 3. No
38.	<p>Mencione el estado actual del paciente con base en la evolución de la enfermedad primaria de acuerdo a la última consulta</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad 3. Abandono de tratamiento
39.	<p>¿Presentó recaída o progresión?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Si 3. No (Pase a pregunta 49)
40.	<p>Especifique el sitio(s) de recaída o progresión?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Local 2. Pulmón 3. Hígado 2. Otro
41.	<p>Esquema de quimioterapia en recaída/progresión?</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ICE 2. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida 3. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido 4. TAMO 5. Otro

42.	2. ¿Cuánto tiempo después de la remisión se presentó la recaída?(meses)
43.	Mencione el estado actual del paciente posterior al evento de recaída/progresión 1. Vivo con enfermedad 2. Vivo sin enfermedad 3. Muerto con enfermedad 4. Muerto sin enfermedad
44.	Si el paciente está vivo sin enfermedad mencione Fecha de inicio de vigilancia 5. (dd/mm/aa)
45.	Indique la fecha de última consulta (dd/mm/aa)