



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

RESULTADOS DEL USO DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES
PEDIÁTRICOS CON TUMOR DE WILMS CON METASTASIS PULMONARES

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

DR. HUMBERTO PEÑA DEL CASTILLO

TUTOR:

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO





Universidad Nacional
Autónoma de México



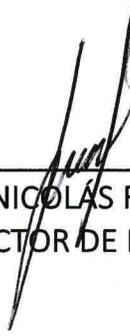
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

**RESULTADOS DEL USO DE RADIOTERAPIA EN EL
TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMOR DE
WILMS CON METASTASIS PULMONARES**



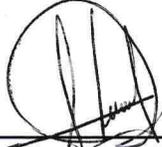
DR. JOSE NICOLÁS REYNES MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. ROBERTO RIVERA LUNA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ONCOLOGIA PEDIÁTRICA



DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
TUTOR DE TESIS



ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes.....	5
3. Justificación.....	13
4. Objetivos.....	14
5. Hipótesis.....	14
6. Diseño de estudio.....	14
7. Población.....	14
8. Criterios de Inclusión, exclusión y eliminación.....	15
9. Ubicación del estudio.....	15
10. Tamaño de la muestra.....	15
11. Variables.....	16
12. Análisis estadístico.....	16
13. Aspectos éticos.....	17
14. Factibilidad.....	17
15. Presupuesto.....	18
16. Resultados.....	18
17. Discusión.....	31
18. Conclusión.....	32
19. Bibliografía.....	33
20. Anexo.....	35



RESULTADOS DEL USO DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS CON TUMOR DE WILMS CON METASTASIS PULMONARES

1. RESUMEN

Antecedentes

El tumor de Wilms es el tumor renal maligno más frecuente que se presenta en la etapa pediátrica. Las metástasis pulmonares en este tumor continúan ensombreciendo el pronóstico, por lo cual la radioterapia (RT) ha sido una herramienta terapéutica en estos casos. La literatura reporta que la combinación de RT y quimioterapia (QT) aporta mayor curación a pacientes con metástasis pulmonares de tumor de Wilms, tumores testiculares y sarcomas, y que la evidencia encontrada apoya el uso de RT en combinación con QT como la mejor opción terapéutica en estos pacientes. Entre los grandes grupos cooperativos formados para el tratamiento de tumor de Wilms existen diferencias entre el momento adecuado y tratamiento coadyuvante con la radioterapia a nivel pulmonar para el tratamiento de metástasis a este nivel.

Justificación

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) es un centro de referencia para estos tumores, donde, al momento, los resultados del tratamiento con y sin radioterapia pulmonar en nuestros diferentes grupos de pacientes con tumor de Wilms metastásicos a pulmón se desconocen, sucediendo esta misma falta de información en todo México. Por lo que, conocer los resultados del uso de ésta intervención terapéutica en éstos pacientes podrá dar probablemente la pauta necesaria para permitir su uso racionalizado posterior, institucional y nacionalmente.

Material y Métodos

Estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo y analítico que incluyó a pacientes menores de 18 años de edad con el diagnóstico confirmado de tumor de Wilms por el Departamento de Patología del INP, tratados en el Servicio de Oncología y con expediente clínico completo.

Análisis

Se usó estadística descriptiva para las características clínicas e histológicas de los diferentes subgrupos de pacientes, con cálculo de la supervivencia global y libre de evento general y por



subgrupos, por medio del método de Kaplan-Meier, así como la comparación a través del test de Log-rank entre los pacientes que recibieron radioterapia pulmonar y aquellos que no la recibieron y entre los pacientes con histología favorable y desfavorable.

Resultados

La SG y SLE general de la serie fue del 93% y 78%, respectivamente. 4 pacientes recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar, todos metastásicos al diagnóstico y con progresión/recaída aislada a pulmón o en combinación en otros sitios anatómicos (pulmón, ganglios, hígado, hueso). Las dosis de la RT pulmonar variaron desde 10Gy hasta 18Gy, con respuesta de las metástasis pulmonares en 3 de estos pacientes, con un fallecimiento secundario a la progresión en las metástasis hepáticas; lo cual refleja la utilidad de esta herramienta de tratamiento.

Conclusiones

La radioterapia pulmonar es una opción de tratamiento para aquellos pacientes con metástasis al diagnóstico sin respuesta al tratamiento con quimioterapia o con progresión de la enfermedad a nivel pulmonar. Existen otros factores que no se encuentran dentro del abordaje para etapificar a estos pacientes que debemos empezar a tomar en cuenta para mejorar la individualización terapéutica de estos pacientes, tal como LOH 1p y 16q.



2. ANTECEDENTES

2.1 Generalidades

El tumor de Wilms es el tumor renal maligno más frecuente que se presenta en la etapa pediátrica, representando entre el 6 al 7% de todo el cáncer en pediatría. Tiene una incidencia anual estimada en 7 a 10 casos por millón de menores de 21 años. En más del 80% de los casos se realiza el diagnóstico antes de los 5 años de edad y el promedio de diagnóstico es a los 3.5 años.¹ Su etiología no es clara. Existen asociaciones con síndromes genéticos lo que ha permitido orientar la búsqueda de genes causales (tabla I). Existe una historia familiar hasta en el 2% de los casos relacionado a los genes WT (WT1 localizado 17q12 q21 y WT2 en 19q13.4); estos pacientes tienen presentación clínica a edades más tempranas y mayor incidencia de enfermedad bilateral.²

TABLA I. TUMOR DE WILMS. SÍNDROMES Y LOCI

SÍNDROME	GEN	LOCUS
Beckwith-Wiedemann	WT2	IGF2, H19, p57, Klp2
Denys-Drash	WT1	11p13
WAGR*	WT1	11p13
Bloom	BLM	15q26
Li-Fraumeni	p53	17q13
Neurofibromatosis	NF1	17q11
Simpson-Gobaldi-Behmel	GPC3	Xq26
Sotos	NSD1	5q35

*WAGR (por sus siglas en Inglés): **W**T, **A**niridia, **G**enito-urinarias, **R**etraso mental)

El hallazgo más distintivo del tumor de Wilms o nefroblastoma es su diversidad histológica. El nefroblastoma clásico está constituido de proporciones variables de tres patrones: blastemal, estromal y epitelial, pudiendo tener presentaciones trifásicas o bifásicas, o ser completamente monofásicos cuando exhiben exclusivamente un patrón. Por muchos años, se ha buscado una correlación entre el patrón histológico y el comportamiento clínico del tumor de Wilms. La correlación más significativa que ha sido reportada hasta el momento es la distinción entre el tumor de Wilms de histología favorable y el de histología desfavorable. Cuando los cambios anaplásicos en los núcleos de las células del tumor no están presentes, la histología es denominada favorable, debido a los generalmente buenos resultados del tratamiento en éstos pacientes. No así la presencia de estos cambios anaplásicos en el tumor, los cuales convierten al tumor de Wilms en histología desfavorable, por su asociación con el



desarrollo de resistencia al tratamiento, malos resultados al mismo, y por lo tanto, pobre supervivencia.

En la actualidad, existen dos tendencias para estadificar a los pacientes. Un sistema de estadificación propuesto por el National Wilm's Tumor Study (NWTTS) Group (NWTSG) basado en el resultado del evento quirúrgico y el otro propuesto por la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* (SIOP) que toma en cuenta el resultado posterior a la administración de quimioterapia neoadyuvante (pre-quirúrgica). Ambos sistemas de estadificación presentan similitudes, definiendo al estadio IV como la presencia de metástasis a distancia diseminadas por vía hematológica, siendo los pulmones el principal sitio de metástasis. También están descritas las metástasis hepáticas, óseas y/o cerebrales aunque en menor frecuencia. El estadio V se refiere a la presentación renal bilateral del tumor primario al momento del diagnóstico. Una descripción detallada por estadio se muestra en la tabla II.³



TABLA II. SISTEMAS DE ESTADIFICACIÓN POR EL CHILDREN'S ONCOLOGY GROUP (COG) Y LA SOCIÉTÉ INTERNATIONALE D'ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE (SIOP)

ESTADIO	COG (Pre-quimioterapia)	SIOP (Post-quimioterapia)
I	<p>Tumor confinado al riñón, resecado completamente (márgenes negativos). Cápsula renal intacta. El tumor no se rompió ni hubo una biopsia previa. Los vasos del seno renal no están infiltrados. Los ganglios linfáticos son microscópicamente negativos para metástasis. No hay metástasis hematógenas.</p>	<p>Tumor confinado al riñón o rodeado por capsula fibrosa si esta por fuera de contorno renal Resecado completamente (no márgenes positivos)</p> <p>No invasión a la pared de arteria uterina/pélvica (protrusión a la luz permitida)</p>
II	<p>Tumor completamente resecado, sin evidencia de tumor en o más allá de los márgenes de resección. El tumor se extiende más allá del riñón de acuerdo a los siguientes criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hay extensión regional del tumor (por ej. Penetración a la cápsula renal o invasión extensa de los tejidos blandos del seno renal como se indica abajo). - Los vasos sanguíneos fuera del parénquima renal contenidos entre el espécimen de nefrectomía, incluidos los del seno renal, contienen tumor. <p>Tumor en vena renal con márgenes quirúrgicos no involucrados. No hay metástasis a ganglios linfáticos ni hematógenas.</p>	<p>Tumor no confinado al riñón (invasión a la cápsula renal, tumor pseudocapsular o grasa perirenal)</p> <p>Resecado completamente (no márgenes positivos)</p> <p>Infiltración al seno renal y/o involucro de vasos linfáticos o sanguíneos extra renales (removidos completamente)</p> <p>Infiltración a vena cava u órgano adyacente (resecado completamente)</p>
III	<p>Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen está presente después de la cirugía. Cualquiera de los siguientes puede ocurrir: Ganglios linfáticos entre el abdomen o pelvis están infiltrados por tumor. Contaminación peritoneal por tumor o implantes en la superficie peritoneal. Hay tumor macro o microscópico post-quirúrgicamente (por ej. Márgenes positivos) Infiltración dentro de estructuras vitales. Derramamiento del tumor antes o durante la cirugía. El tumor es tratado con quimioterapia pre-quirúrgica (con o sin biopsia) El tumor fue resecado en más de una pieza Extensión del tumor primario entre la vena cava inferior, intratorácica o en corazón.</p>	<p>Márgenes positivos (no resecado completamente)</p> <p>Ruptura tumoral pre o perioperatoriamente y/o sometido a biopsia pre quimioterapia o cirugía</p> <p>Nódulos linfáticos positivos (abdominales)</p> <p>Tumor que penetra a través de la superficie peritoneal</p>
IV	<p>Metástasis más allá de abdomen</p> <p>Metástasis hematógenas</p>	<p>Metástasis a nódulos linfáticos a distancia (fuera de abdomen/pelvis)</p> <p>Metástasis hematógenas</p>
V	Tumor renal bilateral	Tumor renal bilateral al diagnóstico

Tomado de: Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2014:215-23



Dentro del tratamiento de esta neoplasia el progreso ha estado presente al lograr la supervivencia global del 85% y 70% en pacientes con enfermedad localizada o con enfermedad metastásica, respectivamente. La implementación de nuevas técnicas de tratamiento propuesta por diversos grupos de colaboración ha mejorado el desenlace de pacientes con tumor de Wilms. Esto ha sido posible con la cooperación de grupos de estudios tales como el NWTS y la SIOP, principalmente, así como el United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) y el Children's Oncology Group (COG).^{4,5,6,7}

A pesar de estos progresos existen algunos casos donde la conducta terapéutica no es tan clara. Uno de estos es cuando se detectan metástasis pulmonares que se encuentran hasta en 12 a 15% de los pacientes al momento del diagnóstico.⁸

El diagnóstico de estas metástasis se hace a través de estudios de imagen donde tanto el uso de radiografías de tórax en dos posiciones y/o tomografía (CT) de alta resolución pulmonar son los elementos mayormente empleados y aceptados hasta la actualidad.⁹ A pesar de que el grupo del NWTS recomienda el uso de ambas técnicas para la confirmación de metástasis, SIOP aún reporta el diagnóstico radiográficamente para fines de estudio protocolizado recomendando en la actualidad que el diagnóstico de metástasis a este nivel sean de acuerdo al alcance de cada centro hospitalario. Esto obliga únicamente al uso de radiografías y en caso de contar con CT como recurso de imagen, este puede ser empleado. En la evolución del tratamiento del sitio primario como de las metástasis se han propuesto opciones quirúrgicas, uso de quimioterapia y de radioterapia, o la combinación de las anteriores.^{10,11}

2.2 Radioterapia y tumor de Wilms.

La radioterapia (RT) ha sido una herramienta terapéutica empleada desde principios de siglos XX. Se utilizó por primera vez en tumor de Wilms en 1935. Se aplicó en niños mayores de 12 meses sin estadificación tumoral posterior a la resección tumoral en región abdominal con buenos resultados. Se refería en aquel entonces que "el tratamiento en todas las instancias debe incluir nefrectomía transabdominal y radiación en el área" (Gross 1949).²

2.3 Antecedentes del uso de radioterapia en metástasis pulmonares de otros tumores sólidos.



El uso de RT para manejo de metástasis pulmonares, fue inicialmente utilizado como tratamiento coadyuvante a la resección quirúrgica para posteriormente ser combinado con quimioterapia (QT) en cáncer de mama. Publicaciones acerca del mejor resultado pronóstico con la combinación de la resección de metástasis pulmonares en conjunto con radioterapia pulmonar inmediatamente posterior a la resección ampliaban las posibilidades de éxito terapéutico desde 1940; posteriormente se implementaron combinaciones con fármacos quimioterapéuticos como Actinomicina D, con mejoría franca de la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global comparada con pacientes con metástasis al diagnóstico tratados únicamente con resección quirúrgica.^{12,13}

Posterior al aumento de la supervivencia de pacientes en series pequeñas con el uso combinado de radioterapia pulmonar y Actinomicina D, donde de 6 pacientes, 3 presentaron curación de enfermedad y dos más permanecieron libres de enfermedad por más de 4 años, se da la recomendación del uso de este régimen terapéutico con administración de radioterapia con dosis de 1500 rads en 15 sesiones.¹⁴

2.4 Radioterapia en metástasis pulmonares de tumor de Wilms.

Wara y cols.,¹⁵ Cassady y cols.,¹⁶ y Monson y cols.¹⁷ reportaron desde los años 70 que ningún paciente se beneficia de la administración de RT pulmonar como monoterapia cuando se tratan metástasis pulmonares de tumor de Wilms. Así mismo reportan que la combinación de RT y QT aporta mayor curación a pacientes con metástasis pulmonares de tumor de Wilms, tumores testiculares y sarcomas, publicando que la evidencia encontrada apoya el uso de RT en combinación con QT como la mejor opción terapéutica en estos pacientes, recomendando que la dosis máxima administrada debería ser de 1500 rad en 10 fracciones y 2000 rad en 20 fracciones cuando es administrada con Actinomicina D (tabla III).^{18,19,20}

TABLA III. SUPERVIVENCIA GLOBAL A DOS AÑOS DE PACIENTES TRATADOS CON QT Y RT COMBINADA PARA METÁSTASIS PULMONARES

SERIE	TUMOR	SUPERVIVENCIA GLOBAL (2 AÑOS)	%	MUERTES SECUNDARIAS
Wara et al	Wilms	8/13	62	1
Cassady et al	Wilms	20/42	48	4
Monson et al	Wilms	70/168	42	-
Wharam et al	Testicular	3/7	43	1
	Sarcoma	2/7	28	0
Cox et al	Testicular	1/8	13	-



Van der Werf- Messing	Testicular	8/22	36	2
--------------------------	------------	------	----	---

(-) Se desconoce información

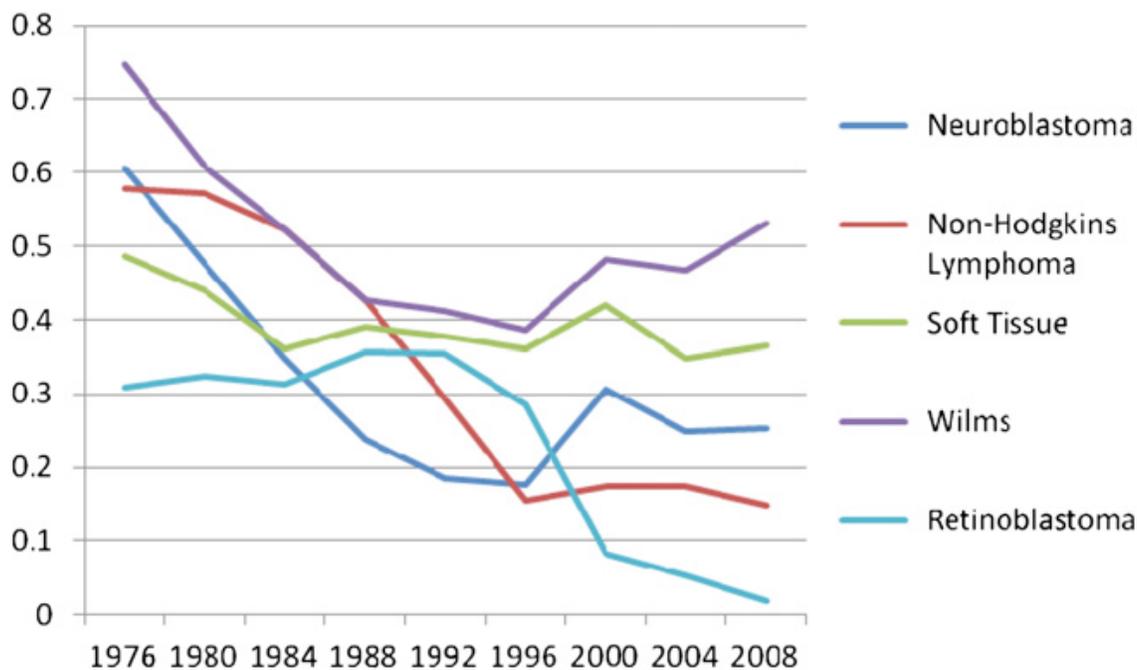
Tomado de: Phillips TL. The Radiotherapeutic Management Of Pulmonary Metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1976;1(7-8):743-746.¹⁴

En 1973 Jereb y cols.²⁰ cita que el aumento de la supervivencia en pacientes con metástasis macroscópicas pulmonares radica en la combinación de al menos dos métodos terapéuticos comparándolo con la monoterapia. En su estudio, donde se incluyeron 36 pacientes pediátricos entre 7 meses y 10 años de edad, el éxito de curación de las metástasis pulmonares posterior a recibir el tratamiento primario radica en la administración de radioterapia (16 Gy en 11 sesiones) más la administración de Actinomicina D y haber empleado toracotomías cuando existía pobre respuesta al tratamiento conservador.

Desde la recomendación, por la mayoría de los regímenes terapéuticos con radioterapia pulmonar y su combinación con múltiples agentes de quimioterapia para pacientes con tumor de Wilms con metástasis pulmonares, las dosis de radiación administradas han ido disminuyendo empleando dosis de hasta 25 Gy por algunos protocolos hasta 15 a 12 Gy, y en la actualidad de 10.8 Gy, con buenos resultados. Esto principalmente explicado por los altos índices de complicaciones secundarias al uso de dosis elevadas de radioterapia, desde alteraciones parenquimatosas pulmonares, alteraciones musculoesqueléticas, cardiotoxicidad, hasta presencia de segundas neoplasias.²¹

El uso histórico de la radioterapia ha sido uno de los grandes avances en el tratamiento de los cánceres en pediatría particularmente en leucemia aguda linfoblástica, linfoma de Hodgkin, rhabdomyosarcoma, tumor de Wilms y sarcoma de Ewing. Por sus importantes efectos adversos su uso se ha reservado a escenarios clínicos donde los beneficios se encuentren bien documentados superando el riesgo. En el caso específico de tumor de Wilms, donde es utilizado tanto a nivel de sitio primario en región abdominal y cuando existen metástasis pulmonares, presenta una reducción en su uso a lo largo de los años de 75% al 53%, encontrando variaciones durante el transcurso de los años con empleo mínimo entre 1993 a 1996 hasta en un 39% (Gráfica 1).²²

GRÁFICA 1. TENDENCIA DEL USO DE RADIOTERAPIA EN EL CÁNCER PEDIÁTRICO (1976-2008)



Tomado de: Jairam V, Roberts KB, Yu JB. Pediatric Cancer Historical Trends in the Use of Radiation Therapy for Pediatric Cancers: 1973-2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:151-155.²²

En la actualidad existen diferencias entre los grandes grupos de estudio para la elección terapéutica en aquellos pacientes con metástasis pulmonares al diagnóstico. Por un lado, inicialmente el NWTS propuso implementar el tratamiento con radioterapia en todos aquellos pacientes cuyas metástasis pulmonares fueran visibles en la radiográfica simple de tórax. Por el otro lado, la SIOP usando quimioterapia y resección quirúrgica en estos pacientes, obtuvo resultados similares. La agregación de doxorubicina a los esquemas de quimioterapia llevó también a importantes conclusiones. Dentro del protocolo NWTS-2 todos los pacientes en estadio IV con histología favorable recibieron radioterapia pulmonar completa más la opción de uno de los dos regímenes de quimioterapia: el Régimen C con vincristina y actinomicina D y el Régimen D con vincristina, actinomicina D y doxorubicina, sin demostrar diferencias significativas en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre ambos grupos de tratamiento (53.3% vs 57.7% respectivamente, $p = 0.63$). Para los años 1979 a 1986, en el NWTS-3 se agrega ciclofosfamida al régimen D más la administración de radioterapia, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global (SG) entre estos distintos esquemas (76.5% vs 77.6%, $p = 0.65$).⁸

Los últimos estudios del UKCCSG reportan que aquellos pacientes con metástasis pulmonares



detectadas en radiografía de tórax, tratados con 3 fármacos, con dosis mayores de doxorubicina (360mg/m²), sin la aplicación de radioterapia al área pulmonar, presentan peor desenlace que aquellos quienes recibieron dosis menores de doxorubicina (300mg/m²) con aplicación de radioterapia pulmonar total, con lo cual se logró una SLE de 79.2% vs 53.3%, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la SG (84.7% vs 73.2%).^{8,23}

Las últimas recomendaciones del COG sobre el uso de radioterapia a nivel pulmonar en tumor de Wilms de histología favorable estadio IV con metástasis pulmonares, son para aquellos casos de persistencia de lesiones metastásicas a pesar de resección quirúrgica o posterior a 6 semanas de tratamiento con actinomicina D, vincristina y doxorubicina (régimen DD-4^a). En el primer grupo, se debe realizar la administración de quimioterapia con régimen DD-4^a por 24 semanas así como la aplicación de radioterapia pulmonar total. En el segundo grupo se recomienda la administración de radioterapia pulmonar completa con administración de actinomicina D, vincristina y doxorubicina alternando con ciclofosfamida y etopósido (régimen M) por 24 semanas.⁸

En el caso del uso de radiación pulmonar total en pacientes con presencia de metástasis pulmonares, la SIOP reserva ésta medida terapéutica para aquellos pacientes que no respondieron a otras modalidades de tratamiento (QT, resección quirúrgica). Ambos grupos, NWTS y SIOP, reportan una supervivencia libre de evento a dos años de 70.1% y 73% respectivamente, en pacientes con metástasis pulmonares sin uso de radioterapia pulmonar, únicamente tratados con quimioterapia y/o resección. El UKCCSG reporta una SG de hasta 53.3% cuando no se ofrece radioterapia a estos pacientes, sin embargo es necesario resaltar que los esquemas de quimioterapia son distintos tanto en dosis como en duración.^{4,5,8,24}

Tabla IV. Comparación de supervivencia libre de evento y supervivencia global entre el uso o no de radioterapia pulmonar en los diferentes grupos de estudio de Tumor de Wilms.

Grupo Cooperativo	Supervivencia Global		<i>p</i>	Supervivencia libre de evento		<i>p</i>
	QT/RTP/MT	QT/MT		QT/RTP/MT	QT/MT	
SIOP	-	82	<i>p</i> <0.001	-	73	<i>p</i> <0.001
NWTS/COG	90	83.7	<i>p</i> =0.73	81	70.1	<i>p</i> =0.11
UKCCSG	84.7	73.2	<i>p</i> =0.157	79.2	53.3	<i>p</i> =0.006

ABREVIACIONES. QT: QUIMIOTERAPIA, MT: METASTASECTOMÍA, RTP: RADIOTERAPIA



PULMONAR

Tomado de:

Verschuur A. et al. Treatment of Pulmonary Metastases in Children With Stage IV Nephroblastoma With Risk-Based Use of Pulmonary Radiotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:3533-3539.⁸

Nicolin G. et al. Outcome After Pulmonary Radiotherapy In Wilms' Tumor Patients With Pulmonary Metastases At Diagnosis: A UK Children's Cancer Study Group, Wilms' Tumour Working Group Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70:175-180.²⁴

3. JUSTIFICACIÓN.

En el Instituto Nacional de Pediatría (INP) como centro de referencia para tratamiento de padecimientos oncológicos, como lo es el tumor de Wilms, se asigna el tratamiento de acuerdo al protocolo institucional, el cual está basado en esquemas internacionales de tratamiento y en el protocolo técnico nacional, incluidos los pacientes que tienen metástasis pulmonares presentes al momento del diagnóstico y aquellos con progresión de la enfermedad durante el tratamiento, los cuales, en su gran mayoría, tienen una buena respuesta a la quimioterapia. Sin embargo, dentro de éste grupo de pacientes, existe un subgrupo que, por sus características clínicas diferentes, no muestra ésta buena respuesta a pesar de un tratamiento adecuado, y requiere, además de la quimioterapia, del uso de otras medidas terapéuticas como cirugía o radioterapia pulmonar, principalmente para el tratamiento de las metástasis pulmonares. Por otro lado y como se ha mencionado en los antecedentes, en un intento de evitar las secuelas tardías secundarias al uso de radioterapia, en las últimas dos décadas la tendencia internacional incluyendo la del Servicio de Oncología del INP, es la de disminuir e inclusive desaparecer el uso de ésta modalidad terapéutica, sin afectar los buenos porcentajes de supervivencia hasta ahora logrados, en el tratamiento de varios tumores sólidos, incluido el tumor de Wilms, por lo que, desde ese mismo tiempo, a los pacientes con tumor de Wilms de histología favorable con metástasis pulmonares al diagnóstico, ya no se les administra radioterapia pulmonar dentro de su esquema de tratamiento, dejando dicha intervención solo para los casos que no muestran una buena respuesta en sus metástasis después de 6 a 12 semanas de quimioterapia, histologías desfavorables (anaplásicos) y enfermedad progresiva, refractaria o en recaída.

Por condiciones de espera obligatoria para los análisis de supervivencia a 5 y 10 años, al momento, los resultados del tratamiento con y sin radioterapia pulmonar en éstos diferentes grupos se desconocen en el INP. Transcurrido ese tiempo razonable, el momento actual fue el más adecuado para analizar y conocer los resultados de éstas intervenciones y los posibles factores que pudieron haber intervenido en los mismos, con la finalidad de realizar los cambios terapéuticos más convenientes dirigidos a mejorar la supervivencia de la población pediátrica con tumor de Wilms



metastásico que se atiende en éste INP, e inclusive, para reafirmar nuestra posición de abandonar el uso de la radioterapia pulmonar en los pacientes con metástasis pulmonares provenientes de histologías favorables (sin presencia de anaplasia) sin la afección de los buenos porcentajes de supervivencia hasta ahora logrados.

4. OBJETIVOS

Describir la respuesta obtenida con y sin el uso de radioterapia pulmonar en los pacientes pediátricos con tumor de Wilms metastásicos a pulmón.

Objetivos Específicos.

- Describir las características clínicas e histológicas de los pacientes pediátricos con tumor de Wilms metastásicos a pulmón.
- Conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos de los pacientes pediátricos con tumor de Wilms metastásicos a pulmón.
- Conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos de los pacientes pediátricos con tumor de Wilms metastásicos a pulmón tratados con radioterapia pulmonar.
- Conocer la supervivencia global y la supervivencia libre de eventos de los pacientes pediátricos con tumor de Wilms metastásicos a pulmón tratados sin radioterapia pulmonar.

5. HIPOTESIS

- La radioterapia pulmonar puede omitirse del tratamiento de los pacientes con tumor de Wilms de histología favorable metastásicos a pulmón sin disminuir su supervivencia.

6. CLASIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo, retrolectivo, descriptivo y analítico.

7. POBLACIÓN.

Población objetivo:

Pacientes menores de 18 años de edad, ambos géneros, con el diagnóstico de tumor de Wilms corroborado en el INP, tratados en el Servicio de Oncología del INP, con expediente clínico completo.



Población elegible:

Pacientes menores de 18 años de edad con el diagnóstico de tumor de Wilms corroborado en el INP, tratados en el Servicio de Oncología del INP y con expediente clínico completo.

8. CRITERIOS DE INCLUSIÓN, EXCLUSIÓN Y ELIMINACIÓN

Criterios de inclusión:

- Pacientes menores de 18 años de edad
- Cualquier género
- Diagnóstico corroborado de tumor de Wilms en el INP
- Tratados en el Servicio de Oncología del INP
- Expediente clínico completo.

Criterios de exclusión:

- Pacientes tratados previamente fuera del INP

Criterios de eliminación: No aplica.

9. UBICACIÓN DEL ESTUDIO

Servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

10. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se incluyeron a todos los pacientes que reunieron los criterios de selección.

11. VARIABLES

DEFINICIÓN DE VARIABLES

VARIABLE	TIPO	MEDICIÓN	DEFINICIÓN
Edad	Numérica continua	Meses	Número de años del nacimiento al diagnóstico
Género	Catagórica Dicotómica	1. Masculino 2. Femenino	
Radioterapia	Catagórica Dicotómica	1. Si 2. No	Uso de radioterapia a nivel pulmonar como herramienta terapéutica



Dosis radioterapia	Numérica continua	Gray	Cantidad de gray utilizados en el tratamiento de las metástasis pulmonares
Campos de Radioterapia	Categórica	1.Pulmonar total 2.Hemitórax izquierdo 3.Hemitórax derecho	Sitio anatómico de radioterapia pulmonar
Metástasis pulmonares diagnóstico	Categórica Dicotómica	1. Si 2. No	Presencia de metástasis pulmonares al diagnóstico
Metástasis pulmonares durante el tratamiento	Categórica Dicotómica	1. Si 2. No	Presencia de metástasis pulmonares durante el tratamiento médico iniciado
Histología Tumoral	Categórica Dicotómica	1. Favorable 2. Desfavorable	Histología reportada por patología al diagnóstico del tumor primario
Subtipo de Histología Favorable	Categórica	1. Blastemal 2. Estromal 3. Epitelial	Subtipo histológico reportado por patología del tumor primario
Estadio clínico	Categórica	1. I 2. II 3. III 4. IV 5. V	Estadio del tumor según NWTS
Tipo Quimioterapia	Categórica	Quimioterapéutico utilizado	Tipo de medicamentos utilizados en el tratamiento
Ciclos Quimioterapia	Numérica discreta	Número de ciclos	Número de ciclos (semanas) de tratamiento recibido de quimioterapia

12. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó en el programa SPSS versión 20. Las variables numéricas continuas se analizaron en base a la media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo. Las variables categóricas y ordinales se analizaron por medio de porcentajes y proporciones. A través del método de Kaplan-Meier se determinó la supervivencia global y libre de evento general y de los pacientes que recibieron tratamiento con radioterapia pulmonar, comparando la supervivencia entre los pacientes con radioterapia y aquellos que no la recibieron y entre los pacientes con histología favorable y desfavorable por medio del test de Log-rank.

13. 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 incluidos en éste 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.

14. FACTIBILIDAD

Recursos Materiales

Para la realización de este estudio se utilizó la infraestructura existente en el INP. No se requirieron reactivos.

Pacientes

Se trata de un estudio retrospectivo en el cual se analiza una población ya tratada y que son pacientes cautivos.

Recursos humanos

- Residente de Oncología Médica Pediátrica.

Desarrolló el protocolo de investigación como parte de su proyecto de tesis de la especialidad para obtener el título de Especialista en Oncología Médica Pediátrica, para lo que realizó la revisión de la literatura necesaria para la elaboración del marco teórico y del protocolo como tal. Realizó además la recolección de la información de los expedientes clínicos y concentró los datos obtenidos dentro del paquete estadístico SPSS V20.0 para el análisis correspondiente.



- Tutor responsable.

Supervisó la elaboración y diseño del protocolo. Realizó además en forma conjunta con el Residente de tesis, el análisis de los datos y la interpretación correcta de los resultados para su redacción y publicación posterior.

15. PRESUPUESTO: No requerido.

16. RESULTADOS

Se incluyeron 48 pacientes del 2002 al 2011, 27 (56.3%) fueron del sexo femenino con relación hombre a mujer de 1:1.2 con edad media al diagnóstico de 41.2 meses (D.E. $\pm 31.3m$) con rango de presentación por edad de 7 meses hasta 7 años 1 mes, un solo caso. La unilateralidad de la presentación es mayor comparada con aquellos pacientes con tumor bilateral, 87.5% vs 12.5%, con predominio renal derecho en 24 casos (50%). La estadificación fue realizada por el sistema NWTS (tabla V) predominando los estadios avanzados donde sobresale el estadio III con el 43.8% con 21 pacientes, seguido por estadio IV con 13 pacientes (27.1%). La presentación de alguna malformación o síndrome genético encontrado y su relación con la presentación bilateral se encontró en 3 pacientes de los 6 con bilateralidad al



diagnóstico de nuestra serie, un caso con displasia renal quística bilateral, uno con Síndrome de Beckwith-Wiedemann y otro de ellos con antecedente de hermano con tumor de Wilms bilateral. En dos pacientes se confirmó el diagnóstico de síndrome de WAGR; un caso con alteración en la diferenciación sexual sin confirmar síndrome de Denys Drash por genética, y un paciente con criptorquidea. La presencia de metástasis al diagnóstico fue del 27.1% en su totalidad involucrando pulmón, y en algunos casos (3 pacientes) hepáticas.

El 56.3% (27 pacientes) recibió quimioterapia neoadyuvante como tratamiento inicial, secundario a la irrecabilidad del primario, de los cuales, 23 pacientes recibieron dos fármacos (vincristina y actinomicina D), realizando cambio de esquema a tres fármacos durante la neoadyuvancia en uno de ellos por progresión tumoral en sitio primario (paciente con estadio V con displasia renal quística bilateral tratado inicialmente como histología favorable). Los 21 pacientes restantes a quienes se dio manejo quirúrgico inicial con nefrectomía, se encontraban en los siguientes estadios; 6 pacientes en estadio I y II, 7 en estadio III y 8 en estadio IV. En la tabla VI se reflejan las características clínicas y demográficas de los pacientes de esta serie.

TABLA V. Características de la serie de pacientes con tumor de Wilms

	n=48		%
Edad	41.2m (D.E. ±31.3m)		
Sexo	Masculino	21	43.7
	Femenino	27	56.3
Presentación	Renal Derecho	24	50
	Renal Izquierdo	18	37.5
	Bilateral	6	12.5
Estadificación NWTS/COG	I	3	6.3
	II	4	8.3
	III	21	43.8
	IV	13	27.1
	V	7	14.6
Síndrome/Malformaciones GU	Si	6	12.5
	No	42	87.5
Histología	Favorable	41	85.4
	Desfavorable	7	14.6
Quimioterapia	Neoadyuvante	27	56.3
	Adyuvante	48	100

Cuatro pacientes fueron tratados inicialmente como histología desfavorable con 3 fármacos de



quimioterapia. Todos los pacientes fueron tratados con quimioterapia adyuvante, en su mayoría (29 casos, 60%) con vincristina, actinomicina D y doxorubicina.

El tratamiento de los pacientes con metástasis pulmonares o aquellos que presentaron progresión a nivel pulmonar durante el tratamiento fue la administración de quimioterapia valorando la resección quirúrgica dependiendo de la respuesta por imagen de las lesiones metastásicas. El uso de radioterapia a nivel pulmonar fue reservado únicamente en 4 pacientes con diagnóstico de metástasis al diagnóstico y progresión a pulmón. Las características de estos pacientes se describen en la tabla VI.

TABLA VI. Pacientes con metástasis pulmonares tratados con radioterapia pulmonar

VARIABLE	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
Sexo	Femenino	Femenino	Femenino	Femenino
Edad al diagnóstico	43 m	45 m	48 m	54 m
Uni o Bilateral	Unilateral (Derecho)	Unilateral (Izquierdo)	Unilateral (Izquierdo)	Bilateral
Sitio metástasis al diagnóstico	Pulmonares	Pulmonares	Pulmonares	Pulmonares y hepáticas
Sitio metástasis por progresión	Pulmonares	Pulmonares, hepáticas y cráneo frontal	Pulmonares	Pulmonares, hepáticas y ganglios torácicos
Histología	Favorable	Favorable	Favorable	Desfavorable
QT Neoadyuvante	No recibió por nefrectomía inicial	4 cursos con VCR, Actino y Doxorubicina	No recibió por nefrectomía inicial	4 cursos con VCR, Actino y Doxorubicina
QT adyuvante	9 cursos con VCR, Actino y Doxorubicina y posteriormente 6 cursos con Carboplatino, VP16 y IFM	9 cursos con VCR, Actino y Doxorubicina y posteriormente 5 cursos con Carboplatino, VP16 y IFM	4 cursos con VCR, Actino y Doxorubicina y posteriormente 4 cursos con Carboplatino, VP16 y IFM.	5 cursos con Carboplatino, VP16 y IFM
DTA DOX	175mgm ²	375mgm ²	375mgm ²	225mgm ²



Resección de Metástasis	No, por respuesta completa con RT	Si, persistencia de dos lesiones positivas	No	No, por respuesta completa con RT
Dosis total RT pulmonar	10Gy	18Gy	18Gy	15Gy
Estado Actual	Vivo	Muerto por progresión tumoral por lesiones hepáticas	Muerto por progresión tumoral a nivel pulmonar	Vivo
Síndrome Asociado	No	No	No	Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Trasplante de Células Hematopoyéticas	Si	No	Si	No

La supervivencia global (SG) de esta serie de pacientes es del 93% a 5 años con seguimiento de hasta 13 años. La supervivencia libre de evento (SLE, progresión o recaída) fue del 78% a 5 años.

No existe diferencia en el análisis bivariado en la supervivencia global o libre de progresión/recaída por sexo femenino o masculino, SG 94% vs 92% ($p=0.21$), SLE 80% vs 76% ($p=0.19$); o por grupo histológico entre favorable (HF) vs desfavorable (HD) con SG 100% vs 82% ($p=0.17$); SLE de 80% vs 78%, ($p=0.28$) respectivamente.

La SG por estadio según la clasificación NWTS/COG fue del 100% para el E-I, 78% del E-II, 90% del E-III, 73% del E-IV y 85% E-V. La SLE fue del 100% para E-I, 78% del E-II, 83% del E-III, 68% del E-IV y 80% del E-V.

A continuación presentamos las gráficas de Kaplan-Meier de SG y SLE general y en sus diferentes comparaciones.

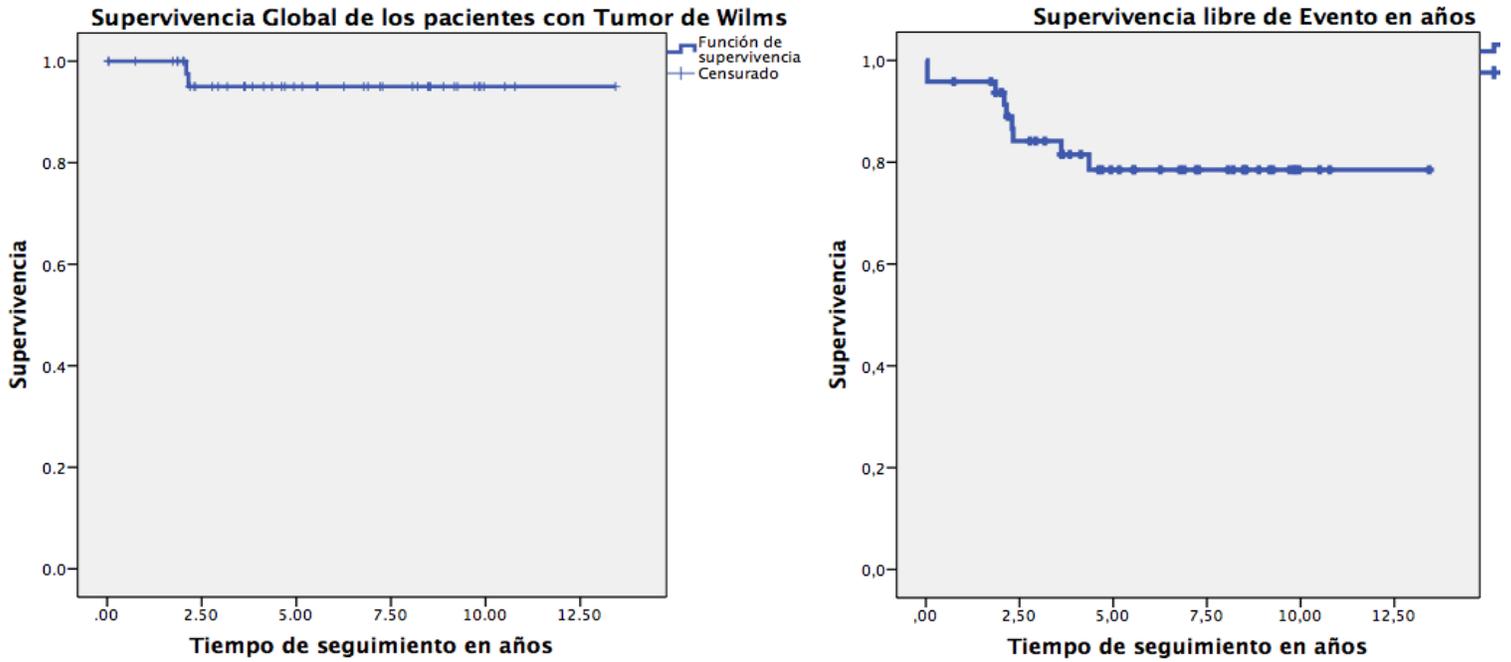


Figura 1. SG y SLE en años de la serie de pacientes con Tumor de Wilms.

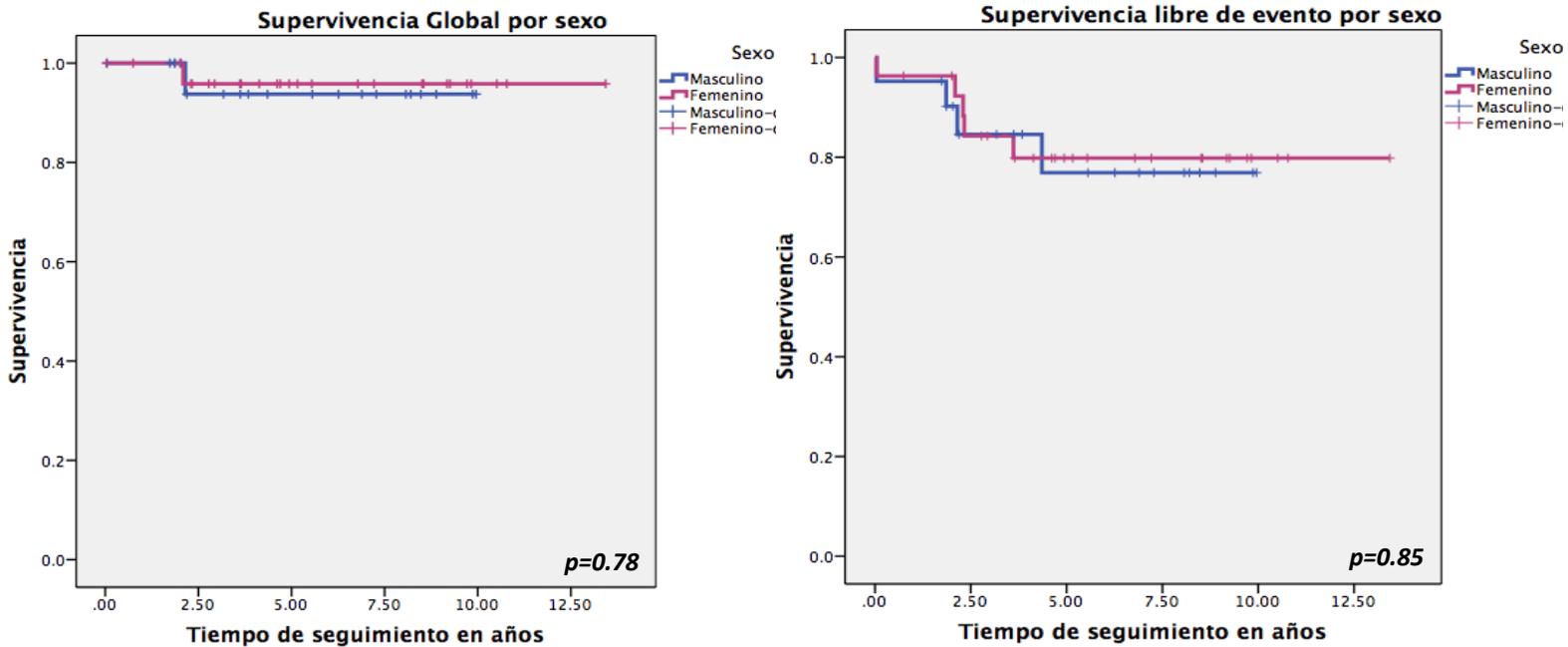
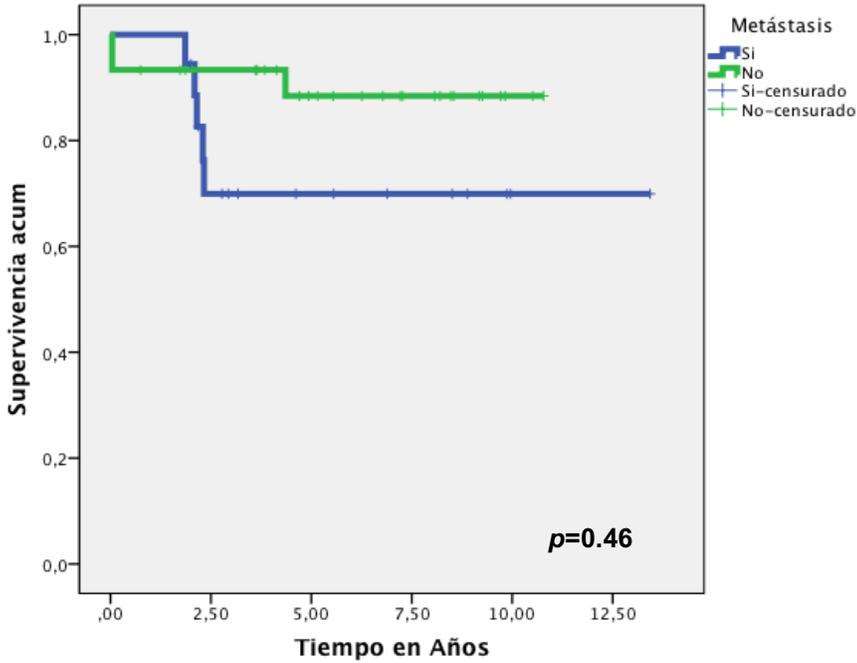


Figura 2. SG y SLE por sexo de la serie de pacientes con Tumor de Wilms.

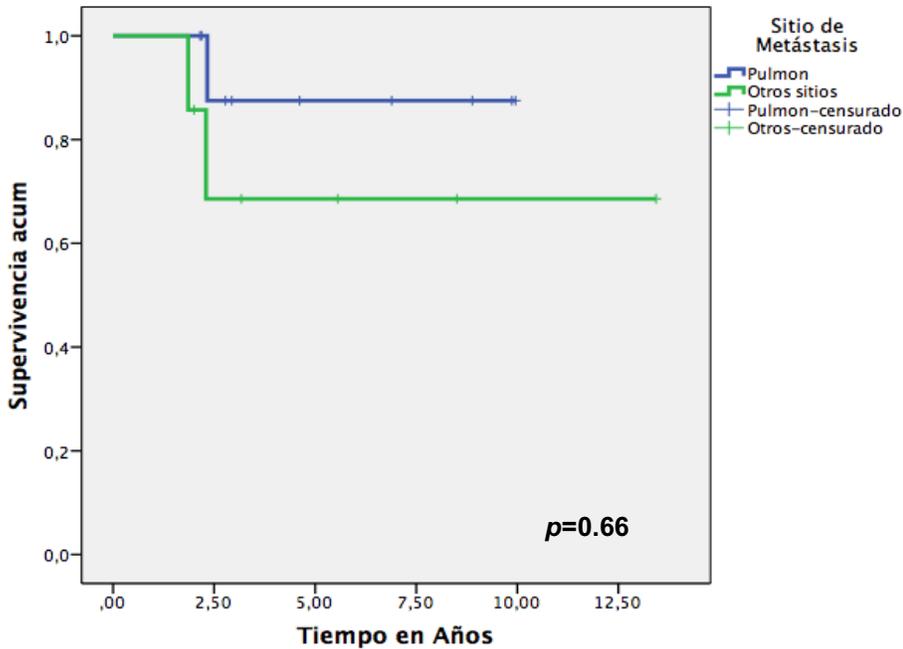


SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES METASTASICOS Y NO METASTASICOS

Figura 3A. SG en pacientes metastásicos y por sitio de metástasis (pulmonares vs otros sitios)



SUPERVIVENCIA GLOBAL DE PACIENTES METASTÁSICOS POR SITIO DE METÁSTASIS





3B. Supervivencia libre de evento en pacientes metastásico y por sitio de metástasis (pulmonares vs otros sitios)

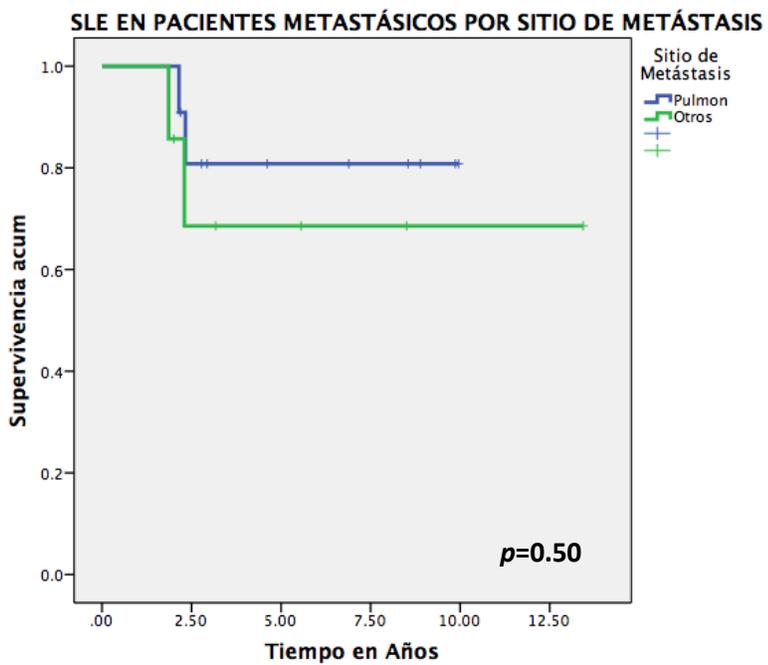
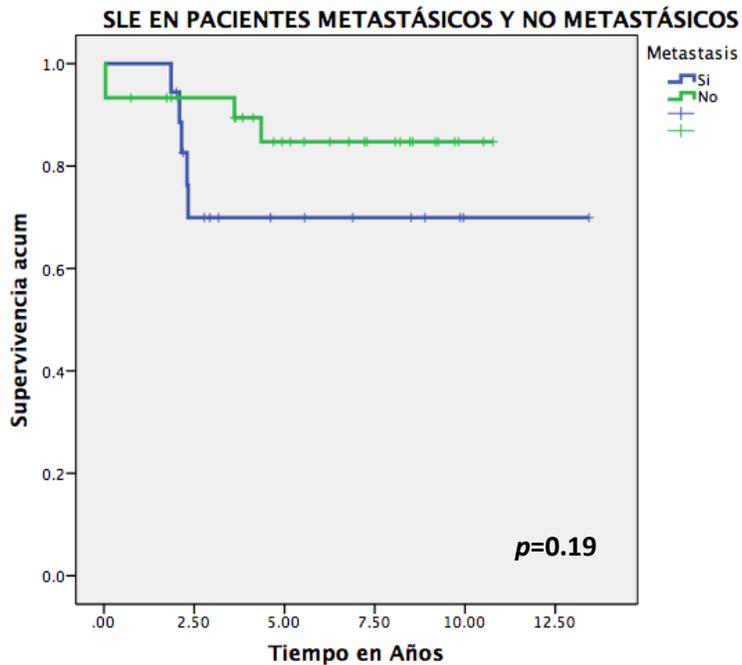
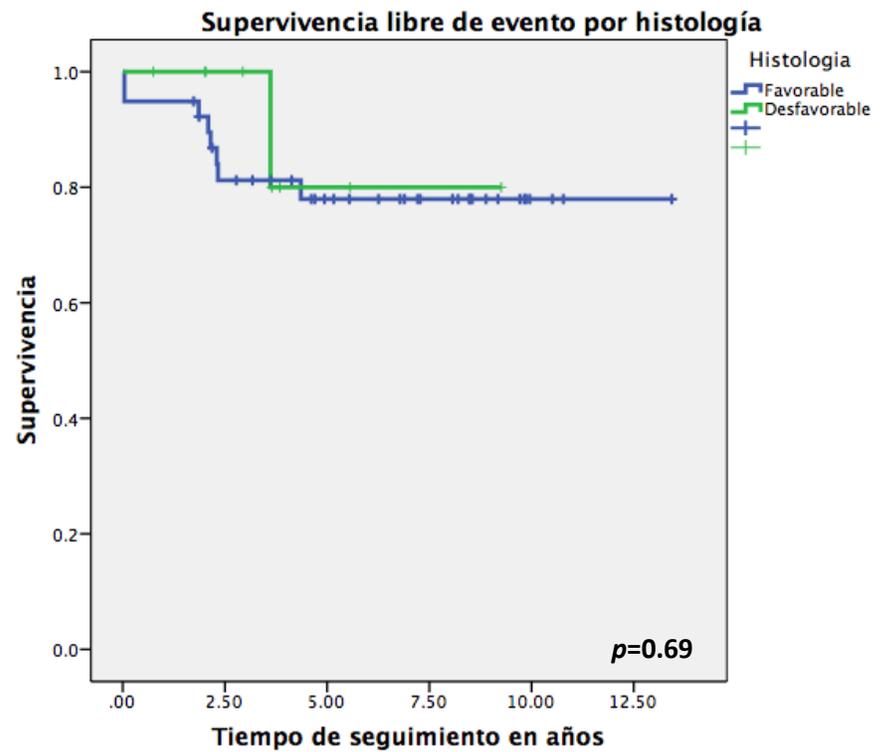
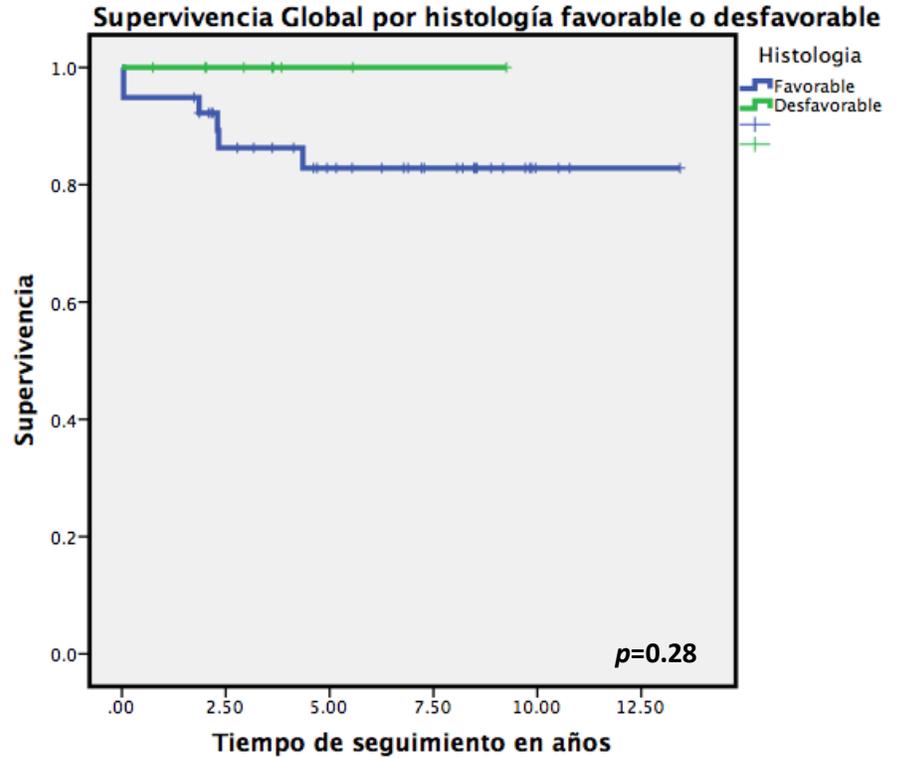




Figura 4. Supervivencia global y libre de evento por histología favorable o desfavorable.





Supervivencia global por estadio según el sistema NWTS/COG

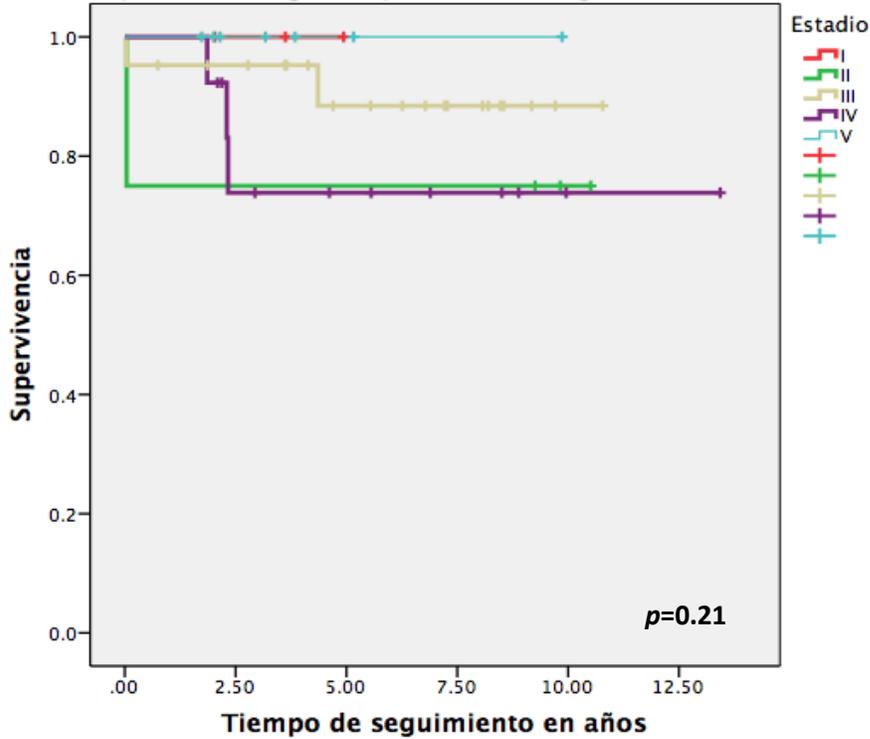
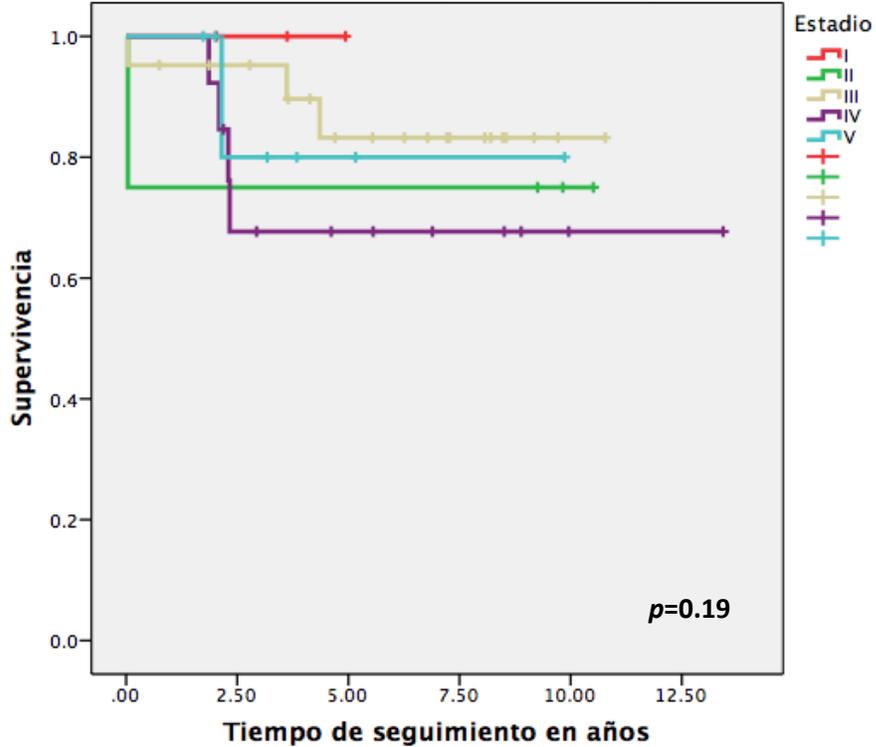


Figura 5. Supervivencia global y libre de evento por etapificación según NWTS/COG.

Supervivencia libre de evento por estadio según el sistema NWTS/COG





SUPERVIVENCIA GLOBAL EN PACIENTES CON TUMOR DE WILMS METASTASICO A PULMON CON USO O NO DE RADIOTERAPIA PULMONAR

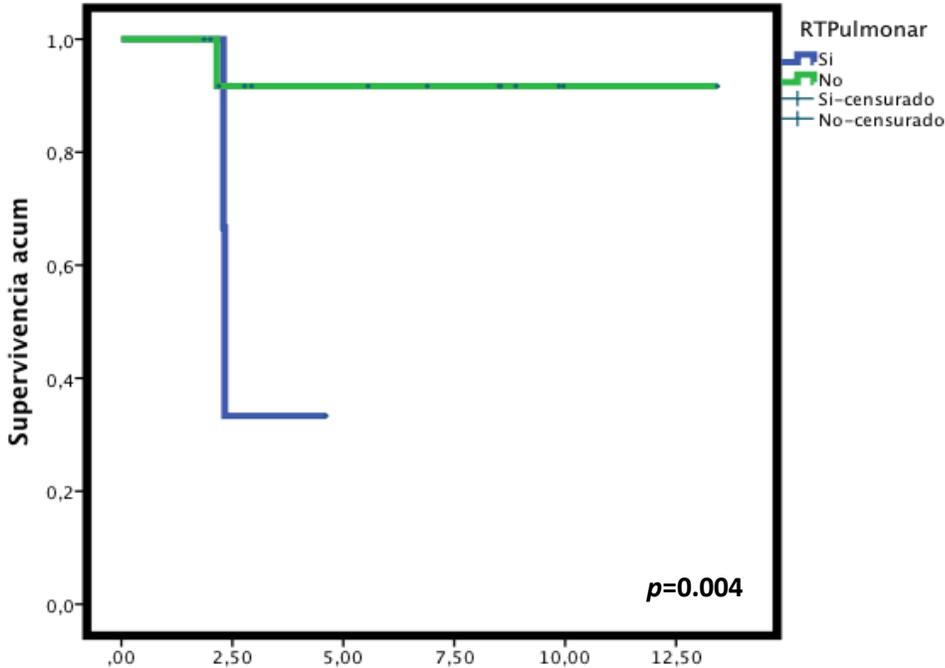
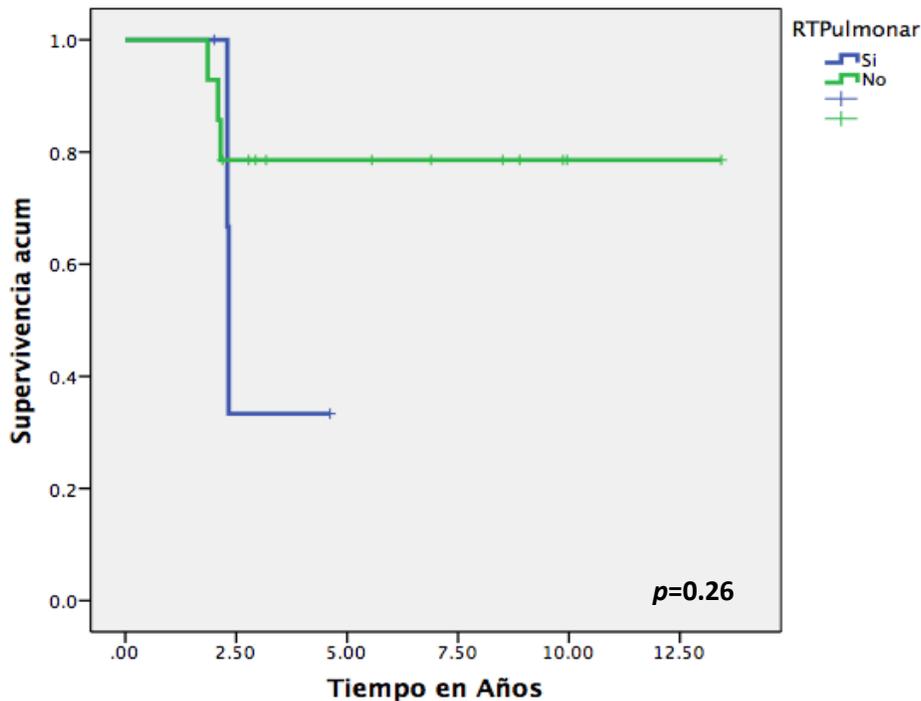


Figura. 6. Supervivencia global de pacientes metastásicos a pulmón con o sin radioterapia pulmonar y SLE de pacientes metastásicos a pulmón con o sin uso de RT pulmonar.

SLE PACIENTES CON TUMOR DE WILMS METASTASICOS A PULMON CON USO O NO DE RADIOTERAPIA PULMONAR



Aquellos pacientes con metástasis pulmonares desde el diagnóstico no recibieron tratamiento con



radioterapia pulmonar por lograr respuesta con quimioterapia, sin embargo, todos los pacientes que fueron radiados a pulmón fueron secundario a recaída/progresión a nivel pulmonar aislada o con otros sitios metastásicos, explicando la supervivencia menor de aquellos pacientes radiados a pulmón total, 93% vs 38% (metastásicos a pulmón sin RT vs con uso de RT)

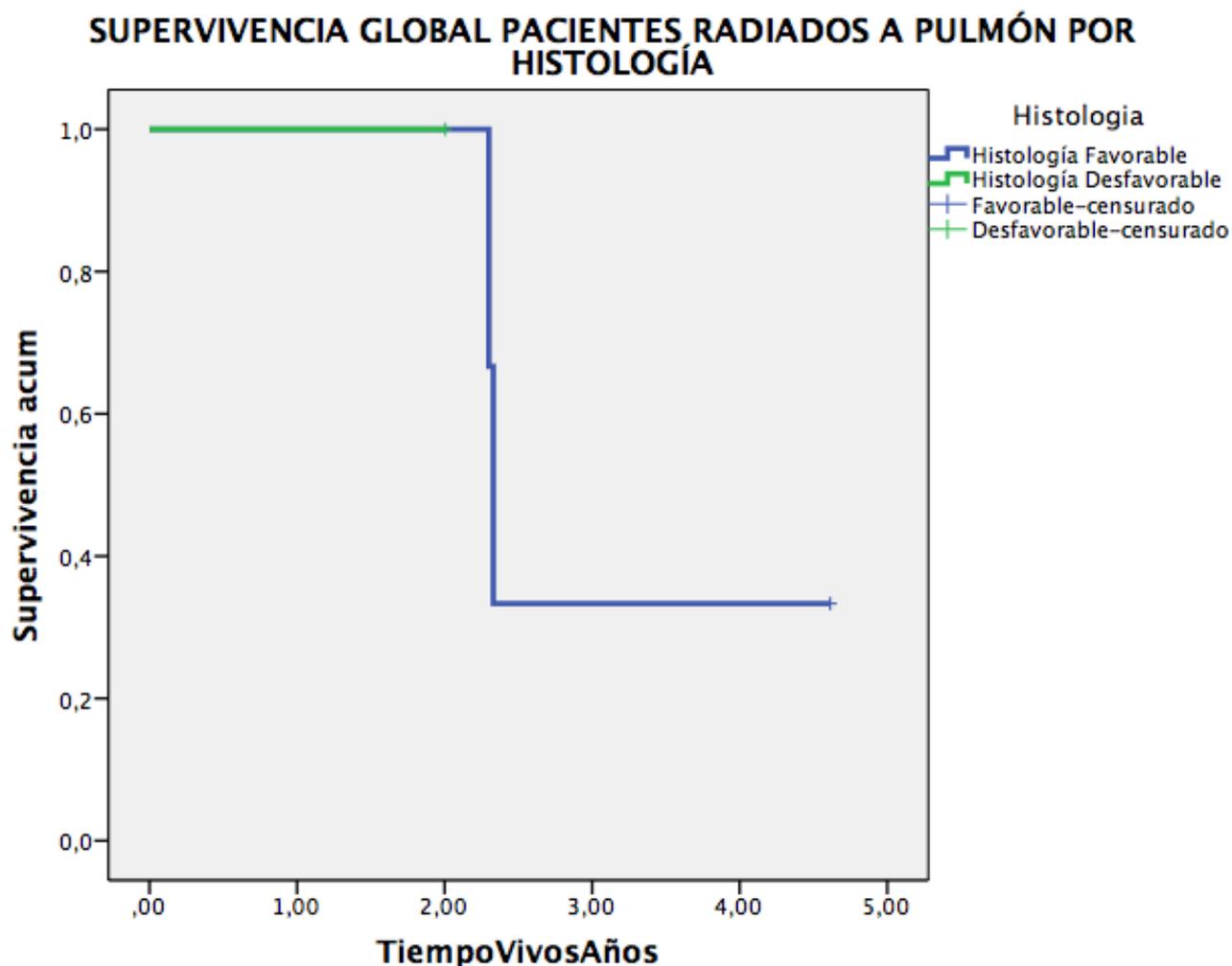


Figura 7. Supervivencia Global de pacientes que recibieron radioterapia a pulmón por histología.

n

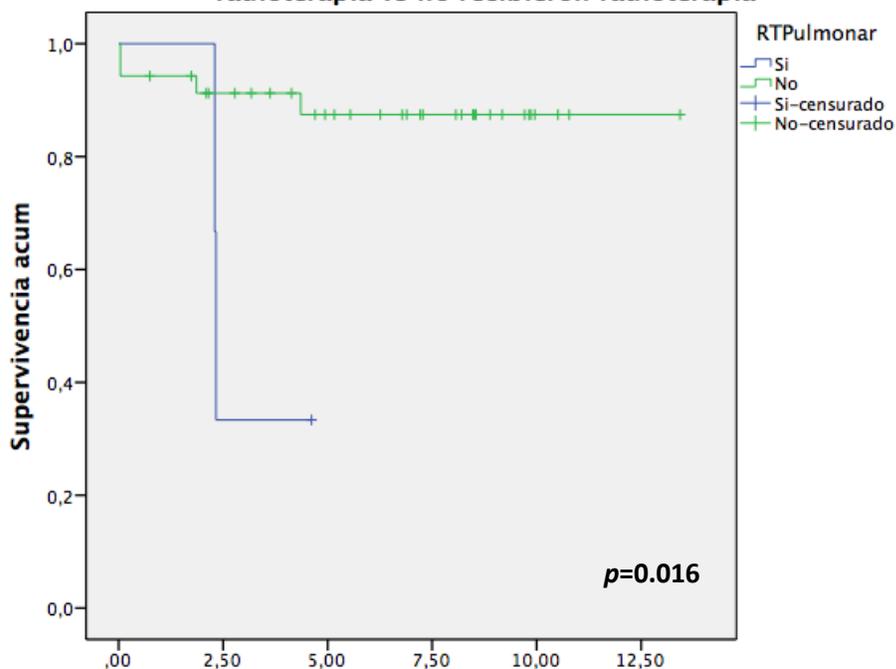
Para la supervivencia global por histología de los pacientes que recibieron radioterapia pulmonar debemos considerar que en todos los pacientes se trata de progresión de la enfermedad a nivel pulmonar y en 2 casos a pulmón y otros sitios, además de que uno de ellos, vivo hasta el análisis de la serie, era de histología desfavorable en el cual la progresión fue a nivel hepático, ganglios linfáticos y pulmonar; el resto de pacientes con progresión fueron de histología favorable relacionado a la SG del 38%, ya que a pesar de ser HF fueron pacientes con recaída/progresión de la enfermedad, sin relacionarse con los factores histológicos y de pronóstico estudiados hasta el momento del estudio.



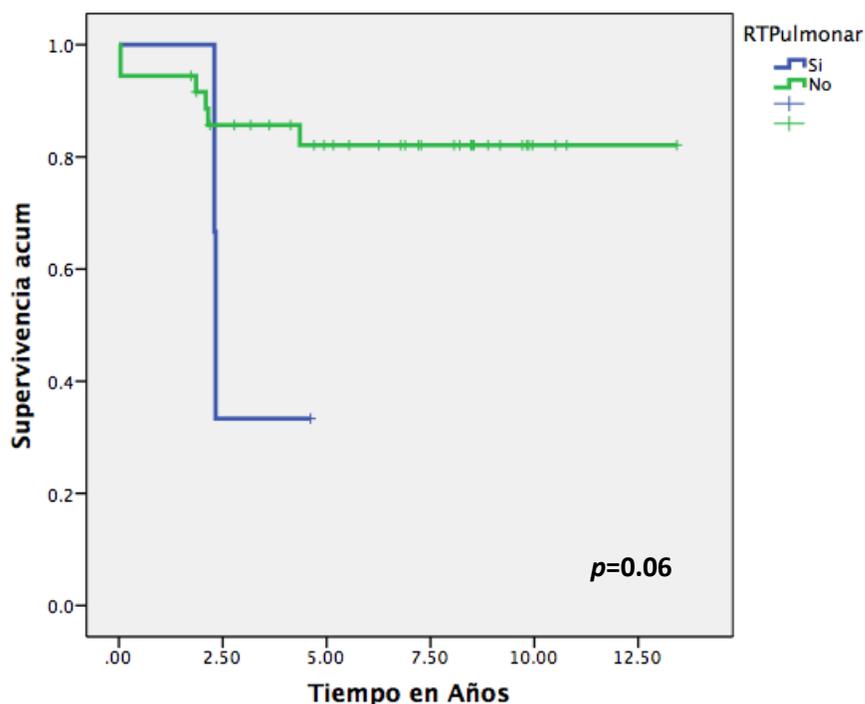
Figura 8. Supervivencia Global y SLE de todos los pacientes con histología favorable con uso de radioterapia pulmonar o no.

A pesar de que todos estos pacientes son de histología favorable, los pacientes que requirieron manejo con radioterapia pulmonar son los que presentaron recaída a este sitio únicamente o acompañado de otros sitios de recaída (hígado, ganglios linfáticos, etc.). A pesar de ser casos con histología favorable, sin anaplasia focal o difusa ni inestabilidad nuclear reportada, los casos de recaída presentaron componente de blastema importante, sin poder justificar el comportamiento agresivo ya que en la serie se presentan otros casos con este componente histológico con buena respuesta al tratamiento y sin progresión o recaída de la enfermedad.

Supervivencia global pacientes con histología favorable que recibieron radioterapia vs no recibieron radioterapia



SLE de pacientes con histología favorable que recibieron o no RT pulmonar





Supervivencia pacientes metastasicos a pulmon con diagnóstico de metastasis por radiografía vs tomografía pulmonar de histología favorable

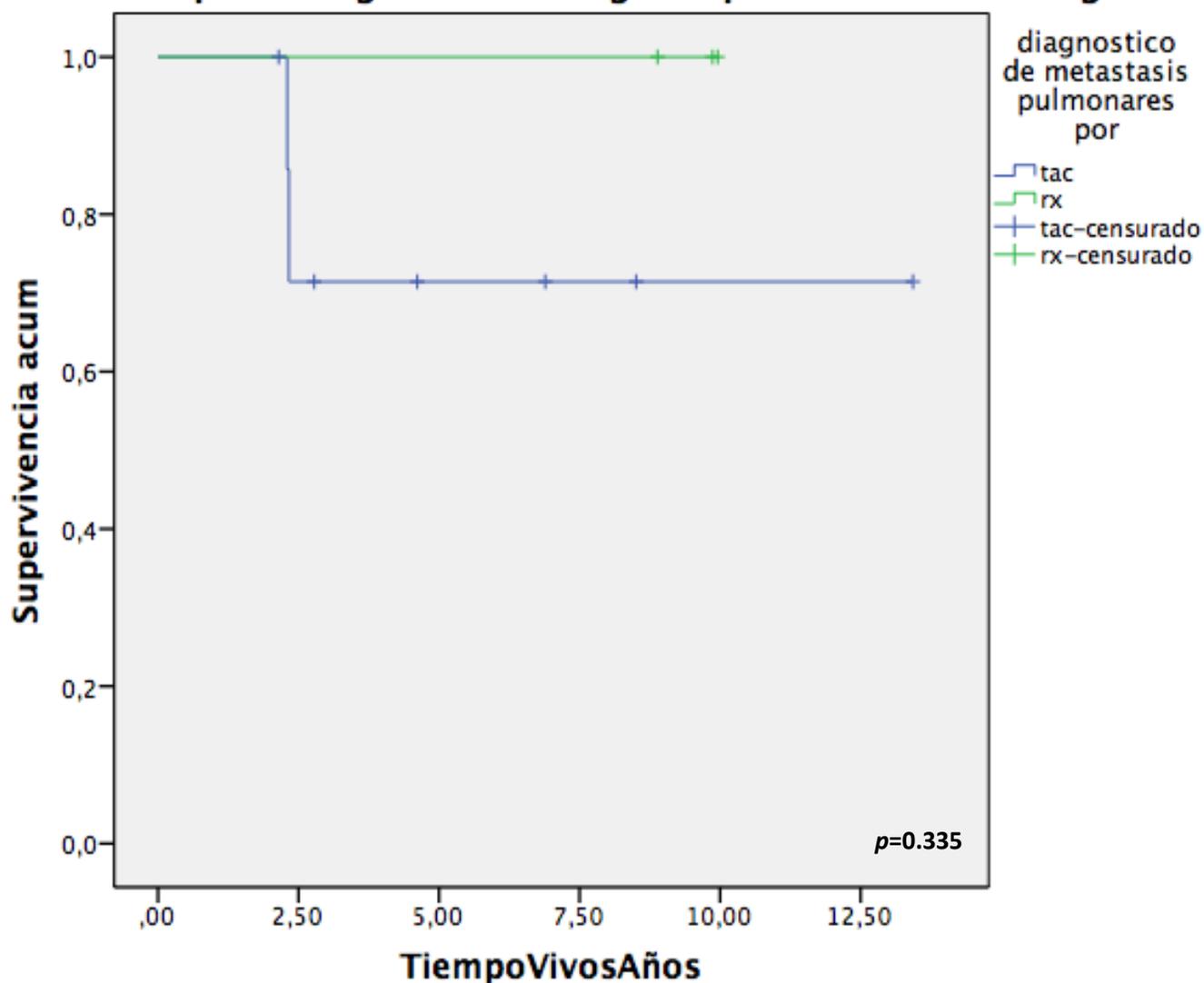


Figura 9. Supervivencia Global de pacientes metastásicos a pulmón con histología favorable por método radiológico de diagnóstico; radiografía de tórax o tomografía computarizada.

Solo son tres pacientes con diagnostico por radiografía y son metastasis unicamente a pulmon, el resto de los que fueron diagnosticados por TAC son pacientes con metastasis a pulmon 4 y otros 4 con metástasis a pulmón y otro sitio (higado, hueso). Si solo se analiza los pacientes con metastasis a pulmon por método de imagen para el diagnóstico (3 casos con rx y 4 casos con tac) muy similar en la supervivencia de 70% sin embargo con menor tiempo de seguimiento (12 años vs 7 años)



17. DISCUSIÓN

La SG y SLE de nuestra serie de pacientes es muy parecida a la reportada a nivel internacional, sobre todo comparada con la del Children's Oncology Group (COG), con diferencia en el estadio II secundario a solo contar con 4 casos y una defunción por complicaciones quirúrgicas, lo cual se refleja en la siguiente tabla.

Tabla VII. Comparación de SG y SLE con lo reportado por el NWT5-4 por histología y la de nuestra serie.

Grupo	SLE 10 años %	SG 10 años %
NWT5 HF		
I	91	96
II	85	93
III	84	89
IV	75	81
V	65	78
NWT5 HD		
I	69	82
II-III	43	49
IV	18	18
INP HF/HD		
I	100	100
II	75	75
III	83	90
IV	68	73
V	80	100

El comportamiento observado en nuestra serie de pacientes, en los que a pesar de tener histología favorable en su mayoría, son los de este grupo los que presentaron mayor porcentaje de progresión, recaída y por consiguiente mayor mortalidad lo cual puede ser explicado en gran manera por los recientes estudios de COG donde la explicación ante estos desenlaces adversos se ha encontrado la pérdida de la heterocigocidad (LOH, por sus siglas en inglés) de los cromosomas 1p y 16q; reportando que el riesgo relativo (RR) de recaída/progresión para pacientes con histología favorable con estadio I-IV con LOH 1p fue de 1.56 (IC 95% 1.09 to 2.22) y para LOH 16q de 1.49 (IC 95% 1.11 to 2.01) y RR de muerte de 1.84 y 1.44 respectivamente. El riesgo de recaída o muerte para pacientes con estadio III o IV con histología favorable se incremento solo en aquellos pacientes con LOH tanto en 1p como en 16q.²⁵ A raíz de estos estudios los nuevos ensayos clínicos para tumores renales del grupo COG involucran la búsqueda de LOH en 1p y 16q para estadificar a estos pacientes.

En la siguiente figura esquematizo los distintos protocolos de tratamiento según la estratificación por riesgo de los pacientes del COG donde se incluyen estos factores descritos así como la respuesta obtenida al tratamiento con quimioterapia en aquellos con estadios avanzados.²⁶



Tabla VIII. Nuevos protocolos de tratamiento según grupo de riesgo para pacientes con tumor de Wilms Histología Favorable.

Edad	Peso del Tumor	Estadio	LOH	Respuesta Rápida	Grupo de Riesgo Final	Ensayo clínico de Tratamiento
<2 años	<550g	I	Cualquiera	N/A	Muy bajo	AREN0532
Cualquiera	≥550g	I	Ninguno	N/A	Bajo	Ninguno
≥2 años	Cualquiera	I	Ninguno	N/A	Bajo	Ninguno
Cualquiera	Cualquiera	II	Ninguno	N/A	Bajo	Ninguno
≥2 años	Cualquiera	I	LOH	N/A	Estándar	AREN0532
Cualquiera	≥550g	I	LOH	N/A	Estándar	AREN0532
Cualquiera	Cualquiera	II	LOH	N/A	Estándar	AREN0532
Cualquiera	Cualquiera	III	Ninguno	N/A	Estándar	AREN0532
Cualquiera	Cualquiera	III	LOH	Cualquiera	Alto	AREN0533
Cualquiera	Cualquiera	IV	LOH	Cualquiera	Alto	AREN0533
Cualquiera	Cualquiera	IV	Ninguno	Sí	Estándar	AREN0533
Cualquiera	Cualquiera	IV	Ninguno	No	Alto	AREN0533
Cualquiera	Cualquiera	V	Cualquiera	Cualquiera	Bilateral	AREN0534

El uso de radioterapia en estos cuatro pacientes sin características en común que expliquen el comportamiento del desenlace (3 de histología favorable, todos metastásicos al diagnóstico, misma edad y sexo) se relacionó a lograr la supervivencia en dos de ellos, y la respuesta a nivel pulmonar en otro más cuya causa de muerte fue la progresión de la enfermedad a nivel hepático, lo cual coloca a esta herramienta terapéutica como efectiva para el control de la enfermedad a nivel pulmonar. Así mismo, la variación en las dosis refleja que existe respuesta desde la administración de 10Gy (rango de 10-18Gy), lo cual es de vital importancia con el objetivo de disminuir las complicaciones a nivel pulmonar descritas en la literatura como consecuencia de la RT, no buscadas en este estudio.

18. CONCLUSIONES

La radioterapia pulmonar representa una herramienta efectiva para el tratamiento de aquellos pacientes con tumor de Wilms metastásicos a pulmón sin respuesta al tratamiento con quimioterapia o que presentan progresión a este nivel, por lo cual debe ser reservada para estos casos, sin olvidar que el tratamiento sistémico con esquemas de QT más intensos con o sin rescate con trasplante autólogo, debe de acompañar esta modalidad de tratamiento, sobre todo en aquellos pacientes en los que se identifica enfermedad en otros sitios. Aunque una gran parte del comportamiento de los pacientes con TW se puede explicar a cualidades descritas por criterios histológicos, como lo es la anaplasia difusa, y estadios avanzados; debemos integrar factores genéticos, específicamente LOH 1p y 16q que ya cuentan con un peso establecido en el pronóstico de estos pacientes, a la clasificación e individualización de los tratamientos y por ende lograr disminuir la mortalidad.



19. BIBLIOGRAFIA.

1. Bernstein L, Linet M, Smith MA, Olshan AF. Renal tumors. National Cancer Institute, SEER Program (Publication No. 99-4649). In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. Bethesda, MD:National Institutes of Health; 1999. p. 79-90.
 2. Gross R.E. The evolution of treatment for Wilms tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 2013;48:14-19.
 3. Bratnagar S. Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP. *J InianAssocPediatrSurg* 2009;14:6-14
 4. Pietras W. Advances and Changes in the Treatment of Children with Nephroblastoma. *AdvClinExp Med* 2012;21:809-820.
 5. Edmund Y. K., Michael L. R. Current management of Wilms' tumor in children. *Journal of Pediatric Urology* 2009;5:56-65.
 6. Ahmed H.U., Arya M., Tsiouris A., Sellaturay S.V., Shergill S., Duffy P.G. et al. An update on the management of Wilms' tumour. *EJSO* 2007;33:824-831.
 7. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, et al: Twentyfive year follow-up of childhood Wilms tumor: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *PediatrBloodCancer* 2011;57:1210-1216.
 8. Verschuur A., Van Tinteren H., Graf N., Bergeron C., Sandstedt B., de Kraker J. Treatment of Pulmonary Metastases in Children With Stage IV Nephroblastoma With Risk-Based Use of Pulmonary Radiotherapy. *Journal Of Clinical Oncology* 2012;30:3533-3539.
 9. Grundy P.E. et al. Clinical Significance of Pulmonary Nodules Detected by CT and Not CXR in Patients Treated for Favorable Histology Wilms Tumor on National Wilms Tumor Studies-4 and -5: A Report from the Children's Oncology Group. *PediatrBloodCancer* 2012;59:631-635.
 10. Ehrlich P.F., Hamilton T.H., Grundy P., Ritchey M., Haase G., Shamberger R.C. The value of surgery in directing therapy for patients with Wilms' tumor with pulmonary disease. A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Journal of Pediatric Surgery* 2006;41:162-167.
 11. Green D.M. et al. Pulmonary Disease After Treatment for Wilms Tumor: A Report From the National Wilms Tumor Long-Term Follow-Up Study. *PediatrBloodCancer* 2013;60:1721-1726.
 12. Rubin P. The Prevention of Metastases. *JAMA* 1968;24:131-132.
 13. Lawrence W., Phillips L. Whole Lung Irradiation for Metastatic Tumor. *Radiology* 1969;93:1173-1179.
 14. Phillips T.L. The Radiotherapeutic Management Of Pulmonary Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1976;1:743-746.
 15. Wara. W.M., Margolis, L.W., Smith, W.B., Kushner, J.H., de Lorimier, A.A. Treatment of metastatic Wilms's tumor. *Radiology* 112: 695-697. 1974.
 16. Cassady, J.R., T&t, M., Filler, R.M., Jatile, N., Hellman, S.: Considerations in the radiation therapy of Wilms' tumor. *Cancer* 32: 598-608, 1973.
 17. Monson. K.J., Brand, W.N., Boggs, J.D.: Results of small-field irradiation of apparent solitary metastasis from Wilms's tumor. *Radiology*. 104: 157-160. 1972.
 18. Benoist M.R., Lemerle J., Jean R., Rufin P., Scheinmann P., Paupe J. Effects on pulmonary function of whole lung irradiation for Wilm's tumour in children. *Thorax* 1982;37:175-180.
 19. Martin J. Rickham P.P. Pulmonary Metastases in Wilms' Tumour: Treatment and Prognosis. *Archives of Disease in Childhood*. 1970;45:805.
 20. Jereb B., Ahstrom L. Treatment Of Metastases In Nephroblastoma. *Acta Radiologica Therapy Physics* 1976:15.
 21. Macklis R.M., Oltikar A., Sallan S.E., Wilms' Tumor Patients With Pulmonary Metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:1187-1193.
-



22. Jairam V., Roberts K.B., Yu J.B. Pediatric Cancer Historical Trends in the Use of Radiation Therapy for Pediatric Cancers: 1973-2008. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85:151-155.
 23. Owens C.M. et al. Role of Chest Computed Tomography at Diagnosis in the Management of Wilms' Tumor: A Study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2002;20:2768-2773.
 24. Nicolin G. et al. Outcome After Pulmonary Radiotherapy In Wilms' Tumor Patients With Pulmonary Metastases At Diagnosis: A UK Children's Cancer Study Group, Wilms' Tumour Working Group Study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2008;70:175-180.
 25. Grundy PE, Breslow NE, Li S, Perlman E, Beckwith B, Ritchey ML, 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. *Journal Of Clinical Oncology* 2005;23:7312-21
 26. Davidoff AM. Wilms Tumor. *Curr Opin Pediatr.* 2009 June;21:357-364
-



20. ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	CLAVE	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES
Edad	Numérica continua	EDAD	Expresada en Meses
Género	Categórica Dicotómica	GEN	1= masculino 2= femenino
Radioterapia	Categórica Dicotómica	RT	1=Si 2=No
Dosis radioterapia	Numérica continua	DRT	Expresada en Gy
Campos de Radioterapia	Categórica	CRT	1.Pulmonar total 2.Hemitórax izquierdo 3.Hemitórax derecho
Metástasis pulmonares al diagnóstico	Categórica Dicotómica	METDX	1=Si 2=No
Metástasis pulmonares durante el tratamiento	Categórica Dicotómica	METTX	1=Si 2=No
Histología Tumoral	Categórica Dicotómica	HIST	1=Favorable 2=Desfavorable
Subtipo de Histología Favorable	Categórica	SHIST	1=Blastemal 2=Estromal 3=Epitelial
Tiempo de seguimiento	Numérica	TSEG	Expresada en meses
Tiempo libre de enfermedad	Numérica	TLE	Expresada en meses
Estadio clínico	Categórica	ESTCLI	1= I 2= II 3= III 4= IV



			5= V
Tipo Quimioterapia	Catagórica	QT	1= VCR+ACD 2= VCR+ACD+ DOXO 3= ICE 4= VAC 5= OTROS
Ciclos Quimioterapia	Numérica discreta	NOCIC	Expresada en número de ciclos