



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

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

“REPORTE DE LA FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LOS NÓDULOS PULMONARES RESIDUALES POST-QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMOR DE WILMS. HALLAZGOS DE 20 AÑOS (1997-2017).”

**TESIS**

PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DR. CÉSAR ALEJANDRO GALVÁN DÍAZ**

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.

**REPORTE DE LA FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS  
E HISTOLÓGICAS DE LOS NÓDULOS PULMONARES RESIDUALES POST-  
QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMOR DE WILMS.  
HALLAZGOS DE 20 AÑOS (1997-2017).**



**Dr. José Nicolás Reynés 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 Oncología Pediátrica



**Dra. Araceli Castellanos Toledo**  
Tutor de Tesis

## Tabla de contenido

INTRODUCCIÓN.....	5
ANTECEDENTES .....	5
HISTORIA .....	5
DEFINICIÓN.....	7
EPIDEMIOLOGÍA .....	7
HISTOPATOLOGÍA DEL TUMOR DE WILMS .....	8
BIOLOGÍA MOLECULAR .....	10
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	11
ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE .....	12
INTERPRETACIÓN DE NÓDULOS PULMONARES.....	12
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO .....	13
TRATAMIENTO.....	14
QUIMIOTERAPIA.....	15
CIRUGÍA .....	17
RADIOTERAPIA .....	17
TRATAMIENTO GLOBAL.....	18
TRATAMIENTO DE TUMOR DE WILMS METASTÁSICO PULMONAR CON NÓDULOS PERSISTENTES.....	19
RECAÍDA Y REFRACTARIEDAD EN TUMOR DE WILMS.....	19
SEGUIMIENTO A SUPERVIVIENTES.....	20
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	20
JUSTIFICACIÓN .....	21
OBJETIVO GENERAL.....	22
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	22
TIPO DE ESTUDIO .....	22
MATERIAL Y MÉTODOS .....	22
POBLACIÓN OBJETIVO.....	22
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	22
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	22
DISEÑO DEL ESTUDIO .....	23
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES OPERACIONALES .....	23
CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA .....	27

ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	27
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES .....	27
ASPECTOS ETICOS.....	28
RECURSOS MATERIALES .....	29
HUMANOS .....	29
PALABRAS CLAVE.....	29
RESULTADOS .....	30
UNIVERSO Y SELECCIÓN DE CASOS .....	30
CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES.....	30
PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ENFERMEDAD .....	30
ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y NÓDULOS PULMONARES.....	31
FRECUENCIA DE NÓDULOS PULMONARES POSITIVOS PARA METÁSTASIS .....	33
ESTRATEGIA DE MANEJO DE METÁSTASIS PULMONARES.....	33
RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO .....	35
TRATAMIENTO: QUIMIOTERAPIA.....	36
TRATAMIENTO: RADIOTERAPIA .....	36
SEGUIMIENTO .....	36
Discusión .....	36
Conclusiones .....	37
BIBLIOGRAFÍA.....	38
ANEXOS .....	41
1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.....	41

## INTRODUCCIÓN

El tumor de Wilms es la neoplasia renal más frecuente en menores de 15 años, <sup>1</sup> internacionalmente se reporta que dos terceras partes de los pacientes con tumor de Wilms son diagnosticados antes de los 5 años y 95% antes de los 10 años. <sup>1</sup> Representa el 95% de los casos de cáncer renal antes de los 15 años, entre los 15 y 19 años es superado por carcinoma de células renales. <sup>2</sup>

Los factores que influyen el pronóstico en pacientes con tumor de Wilms y que se han asociado con aumento del riesgo de recaída o muerte son: histología del tumor (presencia de anaplasia como principal factor adverso en Wilms pediátrico),<sup>3</sup> marcadores moleculares (perdida de la heterocigosidad en los cromosomas 16q, 1p y 11p15 y la ganancia en 1q)<sup>4</sup> y estadificación (considerando los estadios III y IV como avanzados y relacionados con pobre pronóstico).<sup>5</sup> Hablando de estadificación la extensión metastásica es un factor definitivo para considerar estadio IV, los sitios de metástasis más frecuentes son el pulmón y el hígado. <sup>6</sup>

Se sabe que el riesgo de malignidad de un nódulo pulmonar incrementa con el tamaño. Por sus limitaciones inherentes, la radiografía de tórax (RXT) solo muestra de manera confiable nódulos con diámetro igual o superior a 10mm, la tomografía computarizada de tórax (TCT) representa el método de imagen más sensible para identificar pequeños nódulos. En base a los límites de sensibilidad de los 2 métodos, la TCT es menos específica que la RXT para distinguir entre metástasis pulmonares y nódulos pulmonares benignos, esto es importante pues las lesiones pulmonares benignas son frecuentes en los pacientes pediátricos. <sup>7</sup>

Aun cuando existe un padecimiento oncológico de base, se ha observado que hasta 1/3 de los nódulos pulmonares se reportan finalmente como benignos incluyendo enfermedad granulomatosa, infecciones, lesiones miofibroblásticas inflamatorias, reacciones medicamentosas, cicatrización o nódulos linfáticos intra-pulmonares,<sup>8</sup> en tumor de Wilms más frecuentemente que en otras neoplasias malignas.

Este trabajo pretende conocer características clínicas e histopatológicas de los hallazgos de nódulos pulmonares encontrados por imagen en pacientes con tumor de Wilms, principalmente identificar los datos que puedan ayudar al diagnóstico diferencial entre un nódulo metastásico de uno de etiología benigna para futuras consideraciones de tratamiento de los mismos en pacientes con tumor de Wilms.

## ANTECEDENTES

### HISTORIA

La primera evidencia histopatológica del Tumor de Wilms (TW) se encuentra en el *Hunterian Museum of the Royal College of Surgeons* en Inglaterra, se trata de un espécimen de tumores renales bilaterales que aparentan venir de un preescolar, estas

piezas fueron montadas por John Hunter entre 1763 y 1793, el año de su muerte y recientemente J. Bruce Beckwith preparó cortes de estas piezas para su estudio microscópico y comprobó que estos son los primeros especímenes conocidos de tumor de Wilms.<sup>9</sup>

Max Wilms definitivamente no fue el primero en describir el Nefroblastoma,<sup>10</sup> el cirujano y patólogo nacido en Hunshoven, Aachen cerca de la frontera de Alemania con Holanda y Bélgica, se vio precedido por múltiples intentos de interpretar la caprichosa arquitectura histológica del Nefroblastoma, esto representó una verdadera intriga entre los patólogos de los años 1870-1890. En 1872 la confusión sobre el origen del tumor comenzó cuando C.J. Eberth, un patólogo alemán observó músculo estriado, células fusiformes y células redondas indiferenciadas en un paciente de 17 meses con tumor renal bilateral y metástasis. Otros patólogos alemanes encontraron elementos de carcinoma y sarcoma, diagnosticando sarcoma, adenomiosarcoma, embrioma maligno y nefroma maligno.

No fue hasta 1899 cuando Wilms describió de manera definitiva y detallada la naturaleza histopatológica del tumor de Wilms. Publicó un reporte de 7 niños que sufrieron de tumores malignos que crecían del parénquima renal,<sup>11</sup> *“Die Mischgeschwulste Der Niere”* (Tumores mixtos del riñón), la primera de 3 monografías de su autoría y en la que elocuentemente describió células como “hermosas fibras de músculo estriado” o describiendo “con estriación exquisita”. Usó una técnica de tinción que le permitió ver fibras elásticas en el tejido conjuntivo y reconoció que las células redondas previamente identificadas como sarcoma eran en realidad elementos epiteliales que formaban glándulas alveolares, concluyendo que los tumores que previamente se reportaban como sarcomas eran una mezcla de tejido conjuntivo, células epiteliales y músculo liso y estriado organizadas alrededor de un lumen formando glándulas y estableció que esas células no eran de tejido conjuntivo sino precursores embrionarios de epitelio. Una monografía de 80 páginas de la que casi la mitad estaba dedicada a rastrear el origen de los varios elementos del tumor.<sup>9</sup> Este trabajo fue ampliamente citado y le valió el epónimo al ser el primero en reconocer que todos los tejidos presentes en este cáncer de la infancia se desarrollan de la línea germinal y todos los tejidos tienen un origen común en una célula germinal indiferenciada.<sup>10</sup>

Desde los primeros reportes de tratamiento en 1960 por Sidney Farber se planteaban las metástasis pulmonares como un reto para el tratamiento y se teorizaba sobre el efecto de la Dactinomicina para potencializar los efectos del “Tratamiento con rayos-X”. En este reporte de 5 años de experiencia por el grupo de Farber y sus colaboradores plantean a la combinación de Actinomicina D y tratamiento con “rayos-X” como el mejor método descubierto para el tratamiento de las metástasis pulmonares en tumor de Wilms y coloca a la neumonitis por radioterapia como limitante para el uso de tratamiento con rayos-X.<sup>12</sup> En estos primeros reportes se describe poco al respecto de los hallazgos pulmonares, sin embargo la Tomografía Computarizada (TC) no vio la luz hasta 1971,<sup>13</sup> por lo que las

descripciones de los hallazgos pulmonares son de imágenes simples de rayos-x y se limitan a describir las lesiones pulmonares como “generalmente múltiples, en raras ocasiones solitarias” y asociaban la presencia de múltiples metástasis con mortalidad en los primeros 4 a 12 meses del diagnóstico.<sup>12</sup>

Desde 1980 comenzó el auge por demostrar la superioridad de la TC para el diagnóstico de nódulos pulmonares y descartar su malignidad,<sup>14</sup> se conocía que las metástasis pulmonares eran comunes en una variedad de tumores sólidos y que su presencia indicaba un incremento significativo en la intensidad y morbilidad del tratamiento.<sup>15</sup> Los criterios utilizados en adultos para comentar las lesiones pulmonares encontradas en TC basadas principalmente en tamaño, número y características imagenológicas<sup>14</sup> han intentado transpolarse para su aplicación en niños.<sup>15</sup>

Reportes previos conducidos sin especificar el tipo de tumor primario e incluyendo tejidos de histologías y comportamientos moleculares muy diferentes han concluido que no es posible predecir de manera precisa la naturaleza de un nódulo pulmonar basados en criterios de TC.<sup>15</sup>

## DEFINICIÓN

El Tumor de Wilms o nefroblastoma es un tumor maligno del blastema metanéfrico<sup>16</sup> y es el tipo de cáncer primario renal más frecuente antes de los 15 años de edad.<sup>2</sup>

Un nódulo pulmonar en hallazgo de TC se describe como “una opacidad irregular redondeada, bien o pobremente definida, que mida hasta 3cms de diámetro”. Los nódulos pueden ser sólidos (atenuación por tejidos blandos), no sólidos (atenuación de vidrio-esmerilado) o parcialmente sólido (con una combinación de ambos, componente de vidrio esmerilado y de tejidos blandos).<sup>8</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

El tumor de Wilms es el causante del 95% de los casos de cáncer renal antes de los 15 años de edad,<sup>2</sup> internacionalmente se reporta que dos terceras partes de los pacientes con tumor de Wilms son diagnosticados antes de los 5 años y 95% antes de los 10 años.<sup>1</sup>

Tumor	Frecuencia relativa (%)
Tumor de Wilms	85%
Nefroma mesoblástico	2-3%
Sarcoma de células claras	3%
Tumor rabdoide	2%
Carcinoma de células renales	5%
Otros	3%

Tabla 1: Principales tumores renales en la edad pediátrica.<sup>17</sup>



En México entre el 2007 y el 2012 los tumores renales presentan una incidencia de 5.1 por millón de habitantes entre los 0 y 18 años de edad,<sup>18</sup> y entre 2007 y 2015 suman una prevalencia de 746 casos.<sup>19</sup>

En México, en el Instituto Nacional de Pediatría, el Tumor de Wilms representa el 2.6% de los casos de primera vez atendidos entre 2003 y 2005, con un promedio de 6.6 casos nuevos al año.<sup>20</sup>

El TW presenta un pico de incidencia a los 3 años y es poco frecuente después de los 6 años, presentando un ligero incremento de frecuencia en niñas de Afroamericanas.

En base a la edad se pueden presentar con mayor frecuencia algunos otros tipos de tumores renales, en global siendo el más frecuente el tumor de Wilms antes de los 5 años.

Edad (años)	Mas común	Posible	Raro
Nacimiento	NM	TW	TRR
<1	WT, NM	TRR, CRSC	
1-5	TW	CRSC	NM (<3 años), TRR
5-10	TW	CRSC, CCR	
11-15	TW, CCR	PNET	

*Tabla 2:* Edad y probabilidad de tipos histológicos de tumores renales, **NM:** Nefroma mesoblástico, **TW:** Tumor de Wilms, **TRR:** Tumor rabdoide renal, **CRSC:** Carcinoma renal de células claras, **PNET:** Tumor neuroectodérmico primitivo, **CCR:** Carcinoma de células renales.<sup>21</sup>

Generalmente se presenta en pacientes sanos, sin embargo, el 10% de los casos se ha relacionado principalmente con los síndromes: WAGR, Denys-Drash, Perlman, Bloom, Soto, Trisomía 18 o en relación a factores predisponentes como hemihipertrofia, criptorquidia, hipospadia, aniridia esporádica y nefroblastomatosis. En el 1% de los casos se han reportado casos de TW familiar.<sup>16</sup>

Entre los pacientes con TW alrededor del 10% son estadio IV al diagnóstico, entre estos la frecuencia estimada de metástasis pulmonares es del 75% (64.9% pulmón aislado y 10.4% simultáneamente en hígado y pulmón). El hígado como sitio único de metástasis se presenta en un 21.1% y otros sitios (suprarrenal, páncreas, colón) en un 3.6%.<sup>22</sup>

En general se estima que la frecuencia de nódulos pulmonares como hallazgo en TC realizadas por cualquier otra causa es de menos del 1% (0.78%).<sup>8</sup>

## HISTOPATOLOGÍA DEL TUMOR DE WILMS

El diagnóstico correcto de TW representa un reto para la mayoría de los patólogos o patólogos pediatras, principalmente por los siguientes motivos:

- Heterogeneidad morfológica: Por la presencia de varios subtipos de TW.
- La apariencia morfológica puede variar dramáticamente de caso a caso.
- Los patrones histológicos de algunos subtipos de TW pueden inicialmente parecer similares a los de otros tumores renales pediátricos.

- En algunas ocasiones la quimioterapia prequirúrgica agrega dificultad adicional para la evaluación precisa del tumor.

**Apariencia macroscópica:** Frecuentemente se trata de grandes tumores que alteran el contorno renal y puede variar en tamaño de manera significativa, los tumores multicéntricos ocurren solo en el 5% de los casos y están frecuentemente asociados con restos nefrogénicos.

**Características histológicas:** La histología clásica del TW incluye un patrón trifásico de componentes epiteliales, estromales y blastemales. La proporción de estos componentes y sus líneas y grados de diferenciación varían significativamente, resultando en un sinnúmero de apariencias posibles. Las variantes bifásicas y monofásicas no son raras. La quimioterapia prequirúrgica que se aplica a niños tratados de acuerdo con protocolos de la *Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique* (SIOP) puede afectar la histología dramáticamente reduciendo o exagerando algunos elementos o induciendo la maduración del tejido.

**Componente blastemal:** Representa el menos diferenciado y el que supone menos malignidad por su respuesta al tratamiento, el componente consiste de pequeñas células redondas y azules, con núcleos sobrepuestos y actividad mitótica enérgica. Los patrones blastemales incluyen: difuso, espiral, nodular y basaloide. Se pueden encontrar los 4 tipos de patrón en el mismo tumor sin tener significado pronóstico, pero reconocerlos ayuda a diferenciarlos de otros tumores de células pequeñas, redondas y azules.

**Componente epitelial:** El componente epitelial puede demostrar todo el espectro de diferenciación, desde estadios tempranos de formación tubular, estructuras epiteliales primitivas en forma de rosetas, hasta estructuras tubulares o glomerulares que reflejan distintas etapas de la nefrogénesis. Los islotes de epitelio escamoso y mucinoso son ejemplos de la diferenciación heteróloga que se encuentra en el componente epitelial del TW.

**Componente estromal:** El componente estromal puede contener células mesenquimales indiferenciadas densamente compactadas o áreas amplias de celularidad mixoide; éstas últimas difíciles de distinguir del estroma no tumoral asociado que aparece por los cambios inducidos por quimioterapia. La diferenciación heteróloga del estroma neoplásico forma zonas bien diferenciadas de músculo liso o esquelético, grasa, cartílago, hueso, e inclusive tejido glial en algunas ocasiones (con mayor frecuencia en tejido expuesto a quimioterapia).

**Cambios inducidos por quimioterapia:** Incluye áreas de necrosis, hemorragia y fibrosis en varios grados y zonas con macrófagos espumosos y/o con hemosiderina. El componente primitivo blastemal de alta proliferación responde con mayor avidez a la quimioterapia, dejando zonas eosinofílicas homogéneas. El componente epitelial maduro o estromal

tienen menor respuesta a la quimioterapia y estos tumores no muestran respuesta significativa a la quimioterapia preoperatoria en términos de reducción de tamaño.

**Componente anaplásico:** Se caracteriza por la presencia de figuras mitóticas atípicas multipolares con núcleo hipercrómico significativamente agrandado, puede ser focal o difusa. La anaplasia focal se encuentra cuando hay una zona única, localizada y completamente aislada con las características de anaplasia; cualquier otro caso debe ser considerado como anaplasia difusa y es el único factor histológico desfavorable que se encuentra en TW al que se le realiza nefrectomía primaria.

## BIOLOGÍA MOLECULAR

Desde mediados de 1980 se emplean protocolos en pacientes con tumor de Wilms que ofrecen tasas de supervivencia superiores al 90%<sup>23</sup>, sin embargo, optimizar el tratamiento reduciendo las dosis de tratamiento recibidas con el fin de prevenir o reducir los efectos tardíos ha sido esencial para la evolución de los protocolos de atención; afinar la elección de tratamiento en base factores de riesgo biológico ha sido clave para este fin.<sup>24</sup>

La adición de los factores moleculares como la pérdida de heterocigosidad 1p y 16q a los factores clínicos conocidos ha permitido optimizar el tratamiento mediante la creación de subgrupos de riesgo, sin embargo, creó un reto importante al establecer la necesidad de estudiar la evolución de estas subpoblaciones de pacientes.

La pérdida de heterocigosidad 1p/16q es un marcador específico para incremento de riesgo de recaída en tumor de Wilms de histología favorable que ocurre en aproximadamente el 5% de los pacientes que sin esta descripción podrían ser clasificados en grupos de bajo riesgo<sup>4</sup>, la descripción de los riesgos estudiados y sus resultados se describe en la Tabla 3.

Factor y condición	RR	p
TW HF Estadios I-II + LOH 1p Para recaída	2.2	0.2
TW HF Estadios I-II + LOH 16q Para muerte	4.0	0.2
TW HF Estadios I-II + LOH 1p Para recaída	1.9	0.01
TW HF Estadios I-II + LOH 16q Para muerte	1.4	0.6
TW HF Estadios I-II + Ambas LOH Para recaída	2.9	0.001
TW HF Estadios I-II + Ambas LOH Para muerte	4.3	0.01

*Tabla 3:* Riesgo Relativo (RR) de pacientes que presentan pérdida de heterocigosidad (Loss of heterozygosity LOH) en 1p, 16q o ambos para recaída o muerte en comparación con pacientes sin pérdidas de heterocigosidad en estos locus.<sup>4</sup> TW: Tumor de Wilms, HF: Histología favorable.

Las LOH son significativamente menos frecuentes en pacientes más jóvenes. Las frecuencias de estas alteraciones moleculares coinciden con factores previamente conocidos, por ejemplo, el grupo de mejor pronóstico que incluye pacientes menores de 2

años con histología favorable de menos de 550g en estadio I, presenta la menor incidencia de LOH en ambas regiones en comparación con cualquier otro grupo.<sup>4</sup>

Además de esta alteración claramente estudiada como factor pronóstico y ya estandarizada para asignación de grupo de tratamiento en países desarrollados, existen tres alteraciones genéticas que se consideran fundamentales para la tumorigénesis en TW: *WT1*, *CTNNB1* y *WTX*. Además de estas *IGF2* presenta expresión aberrante en el 70% de los especímenes de TW; adicionalmente se ha asociado a alteraciones en la expresión de genes como: *TP53*, *MYCN*, *CITED1*, *SIX2*, *TOP2A* y *CRABP2* con progresión durante el tratamiento, específicamente, mutaciones en *TP53* y la acumulación de sus proteínas producto son un hallazgo común en TW de histología desfavorable y un marcador frecuentemente presente en la resistencia al tratamiento. Del mismo modo pérdidas de material genético en 4q, 11q y 14q emergen como características del TW de histología desfavorable y pobre pronóstico.<sup>25</sup>

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La presentación clínica más frecuente para el tumor de Wilms es una masa abdominal asintomática, se puede ver acompañado de hematuria microscópica o macroscópica, pérdida de peso, anemia, fiebre e hipertensión en relación con ruptura tumoral, cuando hay presencia de varicocele y telangiectasia abdominal se asocia a trombo tumoral involucrando la vena cava inferior.<sup>26</sup>

En entre el 10 y el 15% de los casos de tumor de Wilms, se considera que la causa puede ser una variante patológica de la línea celular germinal o alguna alteración epigenética que ocurre en la embriogénesis temprana. Además, aproximadamente entre el 1 y el 2% de los pacientes con tumor de Wilms tienen al menos un familiar de primera línea que también fue diagnosticado con tumor de Wilms, estos casos se consideran casos familiares de tumor de Wilms.

El tumor de Wilms se asocia también por sus características clínicas a los siguientes síndromes:

**Síndrome de WAGR:** Tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental, asociado a una delección heterocigota en 11p13 que incluye *WT1* y *PAX6*, los pacientes con aniridia tienen entre 40 y 50% de riesgo de presentar tumor de Wilms, la presentación en estos pacientes es más temprano y con mayor frecuencia se presentan de manera bilateral, de mismo modo los pacientes con síndrome de WAGR tienen mayor incidencia de restos nefrogénicos intralobares. Los pacientes con síndrome de WAGR frecuentemente desarrollan enfermedad renal terminal alrededor de la adolescencia, y tienen una tasa de supervivencia a los 27 años de aproximadamente 48% principalmente afectado por la afectación renal.

**Síndrome de Denys-Drash:** Se caracteriza por esclerosis mesangial difusa, alteraciones en la diferenciación sexual con fenotipo clínico afectado en los hombres y alto riesgo de desarrollar tumor de Wilms, la mayoría de los pacientes con este síndrome presentan de

manera heterocigota una variante de pérdida de sentido en WT1 en el exón 8 o 9; alrededor del 74% de los pacientes con síndrome de Denys-Drash van a desarrollar tumor de Wilms y aunque no lo presenten, de no recibir un trasplante renal fallecerán por complicaciones de la insuficiencia renal.

**Síndrome de Beckwith-Wiedemann:** Son pacientes que se presentan con macroglosia, macrosomía, hemihiperplasia, visceromegalia y tumores embrionarios como el tumor de Wilms, el hepatoblastoma, el neuroblastoma y el rabdomiosarcoma; se asocian a alteraciones en la regulación de la transcripción del cromosoma 11p15.5 y a pesar de ser fuertemente asociado, apenas el 7% de los pacientes con este síndrome desarrollan tumor de Wilms.

**Otros síndromes:** Existen además otros síndromes que se asocian con incremento de riesgo de desarrollar tumor de Wilms. Destacan el síndrome de Perlman (alteración en *DIS3L2*) que en su presentación clínica destaca criptorquidia y hasta el 30% de los pacientes con esta alteración desarrollan tumor de Wilms; los pacientes con Anemia de Fanconi caracterizado por talla baja, alteraciones acrales y el síndrome de falla medular, hasta en un 40% de los casos se asocia con desarrollo de tumor de Wilms cuando se presenta asociado a alteraciones en *PALB2* y en un 20% de los casos asociados a alteración en *BRCA2*.<sup>27</sup>

## ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE

Los requerimientos mínimos de abordaje para pacientes con tumor de Wilms son los siguientes:

1. Estudios básicos de laboratorio: Biometría hemática completa, química con elementos de función renal inicial.
  - a. En países endémicos: prueba de gota gruesa para detección de malaria.
  - b. Pruebas de detección para VIH en caso de sospecha clínica.
2. Ultrasonido abdominal.
3. Radiografía de rayos X de tórax en 1 proyección.
  - a. Completar a 3 proyecciones de encontrarse alteraciones.

El ultrasonido es un método de mucha utilidad en el diagnóstico de tumor de Wilms, al ser una herramienta no invasiva que permite el estudio del abdomen, al realizar este estudio se deben responder las siguientes preguntas: ¿El tumor es intra-renal?, ¿El tumor es quístico, sólido, o mixto?, ¿Existe invasión intravascular o trombo visible (especialmente a la vena cava inferior) ?, ¿Hay algún tumor renal contralateral?, ¿Se aprecia alguna otra masa o alteración abdominal o hepática?, ¿Cuáles son las dimensiones del tumor (idealmente en 3 dimensiones)?, mediante estos hallazgos que complementan la historia clínica y exploración física completa, el clínico debe ser capaz de detectar un tumor intrarrenal.<sup>28</sup>

## INTERPRETACIÓN DE NÓDULOS PULMONARES

Encontrar un nódulo pulmonar en un paciente pediátrico representa un dilema diagnóstico, los criterios aplicados en los adultos no resultan apropiados para su aplicación en niños ni

adolescentes, el radiólogo debe ayudar al clínico y el clínico a la vez debe hacer una labor importante con la familia y en la exploración física.<sup>29</sup>

La mayoría de los oncólogos clínicos están de acuerdo en la idea de que un solo nódulo pulmonar o pleural de menos de 1 cm o múltiples de 0.5 cm son evidencia de metástasis pulmonares, y que en general cualquier lesión que tiene respuesta al tratamiento o progresión a pesar del mismo se encuentra en alto riesgo de ser una lesión metastásica y debe resecarse para mejorar la supervivencia global en estos pacientes.<sup>30</sup>

La TC tiene mayor sensibilidad (en comparación con la radiografía de tórax) para detectar lesiones menores de 1cm, pero tienen mayor variabilidad entre operadores en la interpretación de las mismas, por lo que su especificidad es muy dudosa, sobre todo cuando las lesiones son pequeñas, las lesiones que por TC aparentan ser metástasis frecuentemente son en realidad granulomas infecciosos, nódulos linfáticos intrapulmonares normales, hamartomas, neumonía, atelectasias focales (sobre todo si la TC se realiza bajo anestesia) o tumores pseudo-inflamatorios.

Estudios retrospectivos no específicos para TW han intentado vincular características detectables por TC y malignidad o benignidad en los nódulos pulmonares, reportando positividad en cerca del 60% de los casos (58%), con variabilidad entre operadores entre baja y moderada ( $\kappa \leq 0.43$ ,  $P \leq 0.03$ ), a diferencia de lo reportado en adultos, en niños las imágenes con bordes bien definidos tenían mayor probabilidad a malignidad ( $P = 0.03$ ).<sup>14</sup>

Desde los primeros estudios las lesiones pulmonares han representado un reto. Para pacientes con nódulos pulmonares valorables exclusivamente por TC, el tratamiento recomendado por el grupo NWTS es como el de la enfermedad no metastásica (I, II, III), agregando RT pulmonar o doxorubicina (a aquellos estadios I, II) a discreción del médico tratante, por lo que aproximadamente la mitad de los pacientes con nódulos pulmonares solo detectados por TC (56% en el NWTS-4 y 42% en el NWTS5) fueron tratados como estadios IV y el resto se trató como estadios I, II o III con estas modificaciones; sin embargo la SLE a 5 años en pacientes con nódulos detectados por TC que recibieron esquemas con 3 drogas con o sin radioterapia pulmonar fue superior a aquellos que solo recibieron 2 drogas (79.7% vs 56.0%;  $p=0.0039$ ), esta diferencia desaparece cuando se agrega a 2 drogas la radioterapia pulmonar.<sup>31</sup>

## ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

La distribución de riesgos depende en gran medida de los factores ampliamente conocidos: edad, histología, volumen, respuesta a la quimioterapia y pérdida de heterocigosidad de los cromosomas 1p y 16q.<sup>24</sup>

El tratamiento para pacientes con histología favorable se basa en los siguientes factores:

- Edad al diagnóstico
- Involucro de nódulos linfáticos
- Extensión tumoral local o intravascular
- Presencia de enfermedad metastásica<sup>4</sup>

	COG	SIOP
Estadio I	El tumor está limitado al riñón y ha sido resecado completamente. El tumor no se rompió ni biopsió antes de la resección. El tumor no penetró la cápsula renal o los vasos del seno renal.	El tumor está limitado al riñón; si esta fuera del contorno normal del riñón: Se ha resecado por completo y está rodeado de una pseudocápsula fibrosa. El tumor puede estar protruyendo hacia el sistema pélvico y empujando al uréter, pero no infiltra sus paredes. Los vasos del seno renal no están involucrados. Los vasos intrarrenales pueden estar involucrados. La presencia de tumor necrosado en el seno renal o en la grasa perirrenal no condiciona estadio II. Se permite biopsia percutánea con aguja cortante.
Estadio II	El tumor se extiende más allá de la cápsula del riñón, pero fue resecado completamente sin evidencia de tumor en o más allá de los márgenes de la resección. Hay penetración de la cápsula renal o invasión de los vasos del seno renal.	El tumor se extiende más allá del riñón o penetra a través de la cápsula y/o de la pseudocápsula fibrosa hacia la grasa perirrenal, pero es completamente resecada. El tumor infiltra el seno renal y/o invade los vasos sanguíneos y linfáticos fuera del parénquima renal, pero se reseca por completo en bloque. El tumor infiltra órganos adyacentes o la vena cava, pero es resecado por completo. Se permite biopsia percutánea con aguja cortante.
Estadio III	Tumor residual grande o microscópico posterior a la cirugía, incluyendo tumores inoperables, márgenes quirúrgicos positivos, derramamientos tumorales, metástasis a nódulos linfáticos regionales, citología peritoneal positiva o trombo tumoral seccionado. El tumor se rompió o se biopsió antes de su resección.	Escisión incompleta del tumor, que se extiende más allá de los márgenes de resección (residual microscópico o grande después de la cirugía). Cualquier nódulo linfático abdominal involucrado. Ruptura tumoral antes o durante la cirugía (desconsiderando cualquier otro criterio de estadiaje). El tumor penetró la superficie peritoneal. Implantes tumorales en la superficie peritoneal. Se presenta trombo tumoral en los márgenes de los vasos resecados, o el uréter se secciona o reseca por partes (poco a poco) por el cirujano. El tumor se biopsia (en cuña o abierto) previo a la quimioterapia pre-operatoria o cirugía.
Estadio IV	Metástasis hematógenas o nódulos linfáticos fuera de la cavidad abdominal (ej: pulmón, hígado, cerebro ó afectación hepática).	Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc.) o nódulos linfáticos metastásicos fuera de la región abdomino-pélvica.
Estadio V	Involucro renal bilateral presente al diagnóstico.	Tumor renal bilateral al diagnóstico. Cada lado debe ser subestadificado de acuerdo a las clasificaciones arriba descritas.

Tabla 4: Sistemas de estadificación del COG y de la SIOP <sup>32</sup>

## TRATAMIENTO

Uno de los factores claves que distingue al tumor de Wilms de otros tipos de cáncer pediátricos es el progreso logrado en los esquemas para su tratamiento, con estudios



clínicos que han logrado tasas de supervivencia superiores al 90%, esto en gran parte logrado al establecimiento efectivo de subgrupos de riesgo que ha permitido reducir el tratamiento para hacerlo más específico.

Los estudios del *National Wilms Tumor Study Group* (NWTSG) que en 2002 pasó a formar parte del *Children's Oncology Group* (COG) y la SIOP llevaron a tasas de supervivencia global que superan el 90%, sin embargo, el reto actual está en los pacientes que presentan características histológicas y moleculares adversas, enfermedad bilateral y enfermedad recurrente; grupo que representa alrededor del 25% de los pacientes con TW, específicamente los subgrupos de alto riesgo son:

- Estadio IV
- Tumores inoperables de primera intención
- Presentación bilateral
- Recaída de la enfermedad

#### QUIMIOTERAPIA

Las antraciclinas y la radioterapia son los 2 componentes que se han identificado como los factores responsables para el desarrollo de efectos tardíos y se mantienen aún como claves en el tratamiento de primera línea en los países en desarrollo<sup>24</sup> y su ausencia en general genera una disparidad en la esperanza de vida que llega a caer hasta un pobre 36% a 2 años en países como Kenya.<sup>25</sup> En la tabla 5 se describen los esquemas de quimioterapia empleados en el tratamiento del TW y las principales indicaciones para su

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
VDACE	Vincristina, Doxorubicina, Actinomicina D, Ciclofosfamida, Etoposido (DTA de Doxorubicina: 195mg/m <sup>2</sup> )	Estadios IV de histología favorable, COG
VDCBE	Vincristina, Doxorubicina, Carboplatino, Ciclofosfamida, Etoposido.	Estadios IV anaplasia focal, 30 semanas, COG
VDCBEI	Vincristina, Doxorubicina, Carboplatino, Ciclofosfamida, Etoposido, Irinotecan (DTA de Doxorubicina: 225mg/m <sup>2</sup> )	Estadios IV anaplasia difusa, 36 semanas, COG
Estadio V	Altas dosis de quimioterapia y trasplante autólogo de médula ósea.	Esquema de recaída de alto riesgo

Tabla 5: Esquemas de quimioterapia para tumor de Wilms, DTA: Dosis total acumulada.<sup>33</sup>



USO.

**COG:** Para el COG, la resección quirúrgica es el tratamiento de primera línea, no se contemplan fármacos antineoplásicos neoadyuvantes; con esto se logran estadificación histológica detallada, así como estudios moleculares basados en DNA (ej. pérdida de la heterocigosidad) muy precisos, estos estudios son la base para planear el tratamiento postquirúrgico. Hay excepciones para este abordaje, los protocolos del COG recomiendan quimioterapia neoadyuvante en los siguientes casos:

- Presencia de trombo tumoral que se extiende sobre el nivel de las venas hepáticas con involucro importante de las estructuras contiguas en las que el único modo de remover el tumor implique la remoción del riñón (sin la glándula suprarrenal).
- Tumor de Wilms bilateral
- Compromiso pulmonar extenso por compresión por tumor abdominal o por enfermedad metastásica diseminada.
- Cuando a juicio del cirujano calificado una nefrectomía inmediata resultaría en morbilidad elevada o complicaciones como derramamiento del tumor o resección incompleta.

Las principales desventajas de la quimioterapia previa a la nefrectomía incluyen:

- Pérdida de información para la estadificación (como erradicar células neoplásicas de nódulos linfáticos).
- Tratamiento de enfermedades benignas con quimioterapia.
- Tratar una enfermedad maligna diferente, con esquemas potencialmente inapropiados.
- Crecimiento del tumor durante el tratamiento (dificultando su resección).
- Ruptura tumoral mientras se espera por la cirugía.

Los reportes de estudios anteriores sugieren que hasta un 5-10% de los pacientes con diagnóstico de TW previo a la nefrectomía finalmente reportaron una enfermedad benigna u otra patología maligna distinta al TW, reportes recientes que han cuestionado esta cifra sugieren que en realidad los errores por esta causa son tan bajos como el 1%.

El principal beneficio de la resección inicial radica en separar a los TW en 2 grandes categorías en base a las características de histopatología: Histología favorable (sin anaplasia) vs histología desfavorable (anaplasia focal o difusa); así como la presencia de nódulos linfáticos con enfermedad metastásica.

**SIOP:** La SIOP opta por un protocolo de quimioterapia estándar antes de la nefrectomía, aún en ausencia de enfermedad metastásica o ante la presencia de grandes trombos tumorales. Con la justificación de la utilidad de la evaluación personalizada de la respuesta histológica a la quimioterapia *in vivo*, sin importar los potencial efectos adversos para el estudio histológico, esto permite una categoría de “alto riesgo” para el TW de tipo blastemal, adicionalmente con frecuencia la neoadyuvancia con quimioterapia ocasiona una reducción en el tamaño del tumor y lleva a la formación de una pseudocápsula fibrosa que facilita su resección, disminuye el riesgo de ruptura o derramamiento durante la cirugía (consecuentemente evitando la necesidad de radioterapia) y se ha observado que reduce el riesgo de hemorragia durante la cirugía.

A pesar de este enfoque la SIOP recomienda nefrectomía inicial en tumores renales en niños menores a 6 meses, dado que en este grupo de edad el nefroma mesoblástico es más prevalente y no requiere quimioterapia para su tratamiento. El tumor renal rabdoide maligno también puede presentarse a esta temprana edad y usualmente se trata con esquemas de quimioterapia distintos a los usados en TW, los tumores renales de presentación inusual también requieren habitualmente biopsia para confirmar el diagnóstico de TW. Con base al impacto de la quimioterapia previa, los pacientes se dividen considerando el grado de necrosis tumoral y la porción relativa de cada uno de los 3 componentes histológicos en grupos de alto, intermedio y bajo riesgo, en general los pacientes que continúen con anaplasia difusa o tejido blastemal son considerados como histología de alto riesgo.<sup>34</sup>

## CIRUGÍA

El estándar quirúrgico para los pacientes con TW es la nefroureterectomía unilateral radical transperitoneal con muestreo de nódulos linfáticos ipsilaterales. No se requiere de linfadenectomía amplia, pero se deben obtener nódulos linfáticos perihiliares y periaórticos o pericavales en todos los casos. El TW bilateral (TWB) afecta aproximadamente al 5% de los niños con TW, su presencia debe incrementar la sospecha de un síndrome de predisposición a TW (WAGR, Denys-Drash y Beckwith-Wiedemann), al igual que los tumores multifocales o edades tempranas de diagnóstico; la tasa de insuficiencia renal en los pacientes con TWB es mucho mayor que aquellos pacientes con tumor unilateral (10% vs 0.7%). Ambos protocolos (COG y SIOP) recomiendan quimioterapia neoadyuvante por 6 a 12 semanas y el curso de la quimioterapia lo dicta la respuesta individual, evaluando por imagen al tumor después del segundo ciclo de quimioterapia. Como estándar de manejo, si la respuesta es pobre (menor al 50%), se deben realizar biopsias bilaterales para determinar si hay elementos anaplásicos o cambios rabdomiomatosos. En pacientes que presentan respuesta favorable a la quimioterapia, se deben realizar 2 ciclos extras antes de la resección quirúrgica.

## RADIOTERAPIA

Los pacientes en estadios III o aquellos con histología de anaplasia reciben irradiación local en los protocolos del COG, por su parte la SIOP recomienda radioterapia local para estadios II y III con anaplasia. Una ruptura mayor requiere radioterapia abdominal total.<sup>32</sup>

Los protocolos del COG han refinado progresivamente la indicación de radioterapia.<sup>35</sup> Su primer estudio demostró que la radioterapia no brindaba algún beneficio a los pacientes menores de 24 meses con tumores grupo I que ya habían recibido 15 meses de tratamiento con Actinomicina D, así como la factibilidad de omitir la radioterapia abdominal total en los pacientes estadio III con derramamiento local exclusivamente.<sup>36</sup> Su segundo estudio (NWTS-2) mostró que la radioterapia se podía omitir con seguridad en todos los niños con tumores estadios I si habían recibido Vincristina y Actinomicina D.<sup>37</sup> El tercer estudio de este grupo demostró que la radioterapia se podía omitir en los pacientes con estadio II que reciben quimioterapia con vincristina y actinomicina D.<sup>38</sup>

Los tumores con anaplasia difusa son resistentes a quimioterapia y probablemente a radioterapia, estos tumores no han demostrado respuesta a radioterapia entre 10.8 y 40Gy, por otro lado para histología favorable en estadios III la dosis de radiación óptima para estos tumores aún se

desconoce, aunque los estándares actuales incluyen irradiación a 10.8Gy en 6 fracciones,<sup>35</sup> los detalles de radioterapia se incluyen en las tablas 6 y 7.

## TRATAMIENTO GLOBAL

Los lineamientos de tratamiento más recientes de la SIOP y del COG se describen en las tablas 6 y 7.

Estadio	Neoadyuvancia*	Histología	Otros factores biológicos o clínicos	Adyuvancia*	Radioterapia
I	EE-4A x 4 sem	Bajo riesgo		No	Ninguna
		Riesgo intermedio	Volumen tumoral Post-Qx >500mLs <sup>†</sup>	EE-4A x 4 sem	Ninguna
		Alto riesgo		DD-4A x 27 sem	Ninguna
II	EE-4A x 4 sem	Bajo riesgo		EE-4A x 27 sem	Ninguna
		Riesgo intermedio	Volumen tumoral Post-Qx >500mLs <sup>†</sup>	EE-4A x 27 sem o DD-4A x 27 sem	Ninguna
		Alto riesgo		Régimen I x 34 sem	RTF 25.2Gy; RTB 10.8Gy
III	EE-4A x 4 sem	Bajo riesgo		EE-4A x 27 sem	Ninguna
		Riesgo intermedio	Volumen tumoral Post-Qx >500mLs <sup>†</sup>	EE-4A x 27 sem o DD-4A x 27 sem	RTF 14.4Gy; RTB 10.8Gy
		Alto riesgo		Régimen I x 34 sem	RTF 25.2Gy; RTB 10.8Gy
IV	EE-4A x 6 sem	Bajo riesgo	RC de NP <sup>§</sup>	DD-4A x 27 sem	RTF como estadio III <sup>‡</sup>
			Sin RC pulmonar	Régimen I x 34 sem	15Gy a pulmón; RTF como estadio III <sup>‡</sup>
		Riesgo intermedio	RC de NP <sup>§</sup>	DD-4A x 27 sem	RTF como estadio III <sup>‡</sup>
			Sin RC pulmonar	Régimen I x 34 sem	15Gy a pulmón; RTF como estadio III <sup>‡</sup>
		Alto riesgo <sup>∞</sup>	RC de NP <sup>§</sup>	Régimen I x 34 sem	RTF como estadio II/III <sup>‡</sup>
Sin RC pulmonar	Régimen I x 34 sem	15Gy a pulmón; RTF como estadio II/III <sup>‡</sup>			

Tabla 6: Abordaje terapéutico según protocolo SIOP-2001<sup>24</sup>

RTF: radioterapia a flancos, RTBL: boost para enfermedad voluminosa o involucro linfático, sem: semanas, RC: respuesta completa, NP: nódulos pulmonares.

\* Protocolos descritos en la tabla 5. † En Alemania, el volumen tumoral >500mLs después de la neoadyuvancia con quimioterapia en TW de histologías sin predominio estromal o epitelial se asignaban a histología de alto riesgo. ∞ En tumores con histología primaria anaplásica y en primarios abdominales blastemales SIN áreas de anaplasia: Irradiación al (los) sitio(s) de metástasis, sin importar la respuesta al tratamiento. § RC lograda con quimioterapia o metastasectomía. ‡ Los sitios metastásicos además del pulmón también fueron irradiados, la dosis fue acorde al sitio de metástasis.

Estadio	Histología	Otros factores clínicos o biológicos	LOH 1p y 16q	Adyuvancia*	Radioterapia
I	Favorable	Edad <2 años y tumor <550g	Indistinto	Ninguna	Ninguna
		Edad ≥2 años y tumor ≥550g	No	EE-4A x 19 sem	
		Edad ≥2 años y tumor ≥550g	Si	DD-4A x 25 sem	
	Anaplasia focal	Indistinto	Indistinto	DD-4A x 25 sem	RTF 10.8Gy
Anaplasia difusa	Indistinto	Indistinto	DD-4A x 25 sem		
II	Favorable	Indistinto	No	EE-4A x 19 sem	Ninguna
			Si	DD-4A x 25 sem	
	Anaplasia focal	Indistinto	Indistinto	DD-4A x 25 sem	RTF 10.8Gy
	Anaplasia difusa	Indistinto	Indistinto	VDCBE x 30 sem	
III	Favorable	Indistinto	No	DD-4A x 25 sem	RTFA 10.8Gy; RTB 10.8Gy
			Si	VDACE x 31 sem	
	Anaplasia focal	Indistinto	Indistinto	DD-4A x 25 sem	
Anaplasia difusa	Indistinto	Indistinto	VDCBE x 30 sem	RTFA 20Gy; RTB 10.8Gy	
IV	Favorable	RC de NP en la semana 6	No	DD-4A x 27 sem	12Gy a pulmón <sup>§</sup>
			Si	VDACE x 31 sem	
	NP sin RC en la semana 6	Indistinto	VDACE x 31 sem		
	Anaplasia focal	Riesgo intermedio	Indistinto	VDCBE x 30 sem	
	Anaplasia difusa	Alto riesgo <sup>∞</sup>	Indistinto	VDCBEI x 36 sem <sup>†</sup>	

Tabla 7: Abordaje terapéutico según protocolos COG AREN0321, AREN0532 y AREN0533<sup>24</sup>

**LOH:** pérdida de heterocigosidad, **RTF:** radioterapia a flancos, **RTFA:** radioterapia a flancos/abdominal, **RTBL:** boost para enfermedad voluminosa o involucro linfático, **sem:** semanas, **RC:** respuesta completa, **NP:** nódulos pulmonares.

\* Protocolos descritos en la tabla 5. † Los pacientes con enfermedad estadio IV recibieron Vincristina/Irinotecan solo si se veía respuesta después de 6 semanas de la fase II de la ventana terapéutica. § Los sitios metastásicos además del pulmón también fueron irradiados, la dosis fue acorde al sitio de metástasis.

## TRATAMIENTO DE TUMOR DE WILMS METASTÁSICO PULMONAR CON NÓDULOS PERSISTENTES

La enfermedad en estadio IV representa un reto, por la variedad de panoramas a los que el clínico se puede enfrentar durante su manejo, con el protocolo de SIOP los pacientes reciben 6 semanas de un régimen con 3 drogas (VCR, AMD y DOX), si persisten los nódulos pulmonares el paciente deberá recibir radioterapia pulmonar; en el protocolo COG más reciente para pacientes con lesiones pulmonares (AREN0533), el tratamiento se adapta en base a la respuesta de los nódulos pulmonares, recibiendo todos los pacientes 6 semanas de un esquema con las mismas 3 drogas; de presentar respuesta completa el paciente debe continuar con ese esquema hasta llegar a 150mg/m<sup>2</sup> de doxorubicina y se puede omitir la radioterapia, sin embargo si la respuesta no es completa se recomienda realizar biopsia; y si se confirma que se trata de una metástasis de tumor de Wilms el paciente deberá recibir radioterapia pulmonar.<sup>32</sup>

## RECAÍDA Y REFRACTARIEDAD EN TUMOR DE WILMS

Aproximadamente el 90% de los pacientes con TW sobreviven más de 5 años, sin embargo, el 50% de los pacientes con histología desfavorable sufren recaída, principalmente los primeros 2 años posteriores al diagnóstico<sup>35</sup>. En general las recaídas aisladas a pulmón y/o pleura representan aproximadamente el 50 al 60% de los casos, las abdominales aisladas o combinadas suman el 30% de los casos y otros sitios como cerebro o hueso en recaída aislada son la menor parte de los casos (10-15%).<sup>39-41</sup>

En los casos refractarios se debe distinguir de manera inicial entre refractariedad que incluye a los pacientes que a pesar de una buena clasificación y momento de tratamiento, presenta progresión de la enfermedad sin haber tenido antes control o respuesta de la enfermedad; por otro lado se habla de recaída o recurrencia cuando posterior a haber logrado control de la enfermedad se presenta evidencia de progresión tumoral o metástasis.<sup>42</sup>

En estos pacientes la base de la estrategia es la utilización de modalidades y componentes de tratamiento no utilizados previamente, destacando la utilización de Etoposido, Carboplatino y en pacientes selectos esquemas de alto riesgo como Ifosfamida, Carboplatino y Etoposido, consolidación con quimioterapia a altas dosis y rescate con trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH); repetir las mismas técnicas de tratamiento utilizadas o intensificar con modificación de esquemas y dosis ofrece supervivencia global (SG) a largo plazo menor al 5%.<sup>43</sup>

El uso de esquemas con Carboplatino y Etoposido ofrecen una tasa de respuesta global del 73% (31% respuesta completa y 42% respuesta parcial), enfermedad estable en el 19% de los casos y progresión en menos del 8%; con principales toxicidades trombocitopenia grado IV (92%), neutropenia grado IV (88%) y anemia grado III (73%).<sup>44</sup>

El trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos (TAPH) se ha demostrado de utilidad en pacientes con recaída (no aquellos con enfermedad refractaria) de alto o muy alto riesgo, definida como aquellos pacientes que ya recibieron de manera inicial tratamiento con Doxorubicina o que

recaen en el contexto de haber tenido histología desfavorable, estos pacientes representan entre el 50 y el 65% del total de las recaídas de tumor de Wilms, por lo que debe considerarse al TAPH como una herramienta de utilidad para el manejo del tumor de Wilms en recaída de alto riesgo.<sup>45</sup>

## SEGUIMIENTO A SUPERVIVIENTES

El tratamiento del TW tiene un costo para los supervivientes, aproximadamente el 25% de estos presentará complicaciones de salud crónicas graves, así como problemas sociales que limitarán su desarrollo integral.<sup>23</sup>

La función pulmonar se ha evaluado en muchos estudios de supervivientes de TW y se ha reportado disminución de la capacidad vital en niños que recibieron radioterapia pulmonar total y aún mayor compromiso en pacientes que se trataron con toracotomía y radioterapia pulmonar incrementando hasta 5 veces el riesgo de complicaciones pulmonares en pacientes que recibieron tratamiento dirigido a metástasis pulmonares.<sup>46</sup>

En los otros aspectos, a medida que la tasa de supervivientes por el éxito en los tratamientos actuales incrementa, se obtiene más información sobre las consecuencias de tratamiento; estas se dan en función del sexo, extensión de la cirugía de resección, agentes antineoplásicos utilizados, y factores relacionados con la radiación. La causa más frecuente de falla renal en los pacientes con tumor de Wilms es la nefrectomía bilateral, y la segunda es el daño inducido por la radiación y complicaciones quirúrgicas durante la resección del tumor contralateral.<sup>35</sup>

La frecuencia de daño renal en tumor de Wilms bilateral reportado en cada estudio del COG es: 16.4% para el NWTS-1 y 2, 9.9% para el NWTS-3 y 3.8% para el NWTS-4; para los casos unilaterales se mantiene estable menor al 1% (<0.25%).<sup>47</sup>

La insuficiencia cardíaca congestiva es una complicación conocida secuela al uso de antraciclinas y se incrementa cuando se asocia a radioterapia pulmonar, por lo que los pacientes con estadios avanzados de tumor de Wilms que recibieron doxorubicina deben ser monitorizados para búsqueda de disfunción cardíaca, el NWTS-4 plantea la disminución a 150mg/m<sup>2</sup> en algunos pacientes, por lo que se espera que esta medida ayude a disminuir estos efectos.<sup>48</sup>

La función gonadal se ve afectada en las mujeres que recibieron radioterapia abdominal total, y algunos pacientes tienen riesgo de desarrollar segundas neoplasias, sobre todo si se expusieron a radiación en esas áreas (tiroides y mama siendo los principales).<sup>35</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El tumor de Wilms es el causante del 95% de los casos de cáncer renal antes de los 15 años de edad,<sup>2</sup> de estos pacientes alrededor del 10% son estadio IV al diagnóstico (por la presencia de metástasis), y en este grupo, el 75% atribuyen su estadificación a las metástasis pulmonares; éstas se identifican mediante la detección de nódulos pulmonares por tomografía computarizada o radiografía simple de tórax.

Un porcentaje de los pacientes que debutaron con metástasis pulmonares al diagnóstico o que las desarrollaron durante el tratamiento antineoplásico, persistirán con nódulos

pulmonares al término del tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia. Otro porcentaje de pacientes que no tuvieron evidencia de metástasis al diagnóstico ni las desarrollaron durante el tratamiento, eventualmente mostrarán nódulos pulmonares únicos o más de uno después del tratamiento antineoplásico. Sin embargo, no existen criterios clínicos aceptados de manera definitiva para determinar malignidad o benignidad en base a la imagen radiológica únicamente. El estudio anatomopatológico de estos nódulos “residuales” se convierte entonces en la principal herramienta de certeza para determinar su etiología, lo que permite la pauta del manejo posterior de estos pacientes. La mayoría de estos nódulos pulmonares “residuales” por lo general son reportados de etiología benigna en el estudio histopatológico, muchos de ellos de tipo infeccioso y algunos otros corresponden a tejido neoplásico no viable, diferenciado o fibrótico, por efecto de la quimioterapia y/o radioterapia administradas.

El conocimiento de todos estos datos se convierte entonces en un proceso esencial que permite entender mejor el comportamiento de estas lesiones para su abordaje diagnóstico, un mejor abordaje terapéutico y el seguimiento adecuado de estos pacientes.

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la frecuencia y características clínicas, radiológicas e histológicas de los nódulos pulmonares “residuales” post-quimioterapia y/o radioterapia en los pacientes con tumor de Wilms?

## JUSTIFICACIÓN

El Tumor de Wilms (TW) es el cáncer renal más frecuente en la edad pediátrica, la presencia de metástasis es un parámetro clave para su estadificación y para la asignación del protocolo de tratamiento. El pulmón es el sitio de localización más frecuente de metástasis al diagnóstico, ya sea aislado o en conjunto con el hígado u otros sitios, pero también en TW se ha descrito la coexistencia de nódulos pulmonares de etiología benigna, principalmente infecciosa. En la literatura internacional hay muy escasos y contados reportes señalando esto último, y en el Instituto Nacional de Pediatría, la apreciación general es que los nódulos pulmonares residuales después de un tratamiento antineoplásico adecuado en estos pacientes son secundarios a algún proceso infeccioso o a tejido neoplásico no viable por efecto de la quimioterapia y/o radioterapia administrados a éstos pacientes, lo cual se ha confirmado en la mayoría de los casos con el estudio histopatológico después de la metastasectomía de los mismos, sin embargo, no hay un estudio que refiera la frecuencia real de lo anteriormente expuesto, motivo de la presente investigación.

El tratamiento del TW conlleva complicaciones inherentes a las modalidades de tratamiento (quimioterapia y en algunos casos radioterapia) o secuelas a los procesos infecciosos e inflamatorios presentados durante los mismos, los cuáles pueden

manifestarse clínicamente como nódulos pulmonares. Su presencia al diagnóstico o su aparición durante el tratamiento o al término del mismo, representa un reto real para el oncólogo pediatra para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de estos pacientes. El conocimiento de la frecuencia y las características clínico-radiológicas e histológicas con las que se presentan estos nódulos “residuales” post-tratamiento contribuirá a normar la conducta diagnóstica, terapéutica y de seguimiento más adecuada para estos pacientes.

## OBJETIVO GENERAL

Reportar la frecuencia y características clínicas, radiológicas e histológicas de los nódulos pulmonares “residuales” post-tratamiento antineoplásico en pacientes pediátricos con diagnóstico de Tumor de Wilms que se hayan diagnosticado y tratado en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (México) en el periodo comprendido de enero de 1997 a diciembre del 2017.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Reportar la frecuencia de nódulos pulmonares positivos para metástasis en los pacientes del estudio.
2. Describir las características clínicas, radiológicas e histológicas de los nódulos pulmonares de los pacientes del estudio.

## TIPO DE ESTUDIO

Observacional, descriptivo, retrospectivo y retrolectivo.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### POBLACIÓN OBJETIVO

Pacientes pediátricos con diagnóstico de tumor de Wilms diagnosticados y tratados en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría a los que se les haya hecho en cualquier etapa del tratamiento antineoplásico o al término del mismo, biopsia y estudio histopatológico de uno o más nódulos pulmonares detectados por estudios de imagen.

### CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes menores de 18 años, cualquier género, con diagnóstico histopatológico confirmado de tumor de Wilms en el Instituto Nacional de Pediatría.
2. Pacientes con tumor de Wilms con estudio histopatológico definitivo practicado a uno más nódulos pulmonares resecados quirúrgicamente entre enero de 1997 y diciembre del 2017 y que hayan recibido tratamiento en el servicio de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría.

### CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes con reporte histopatológico incompleto.



- Pacientes cuyos expedientes clínicos no cuenten con los datos necesarios para cumplir con los objetivos de este estudio.

## DISEÑO DEL ESTUDIO

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico del Instituto Nacional de Pediatría 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 por el departamento de Anatomía Patológica del Instituto Nacional de Pediatría y se cotejaron todos los casos obtenidos del registro de diagnósticos del archivo clínico con la base de datos del departamento de Patología, principalmente de todos los casos que tuvieron además un informe de estudio anatomopatológico de uno o más nódulos pulmonares.

Del expediente clínico se obtuvieron los siguientes datos: edad al diagnóstico, género, diagnóstico histológico y fecha del diagnóstico de tumor de Wilms, características clínicas al diagnóstico, anomalías físicas y/o síndromes asociados, estadio, presencia de nódulos pulmonares al diagnóstico y/o durante el tratamiento antineoplásico y/o al término de éste, características radiológicas de los nódulos pulmonares, diagnóstico histológico y fecha del diagnóstico del (o los) nódulo (s) pulmonar (es), tipo (s) de cirugía (s)/biopsia (s), esquemas de tratamiento, si el paciente logro remisión completa, tiempo de remisión completa, eventos adversos asociados al tratamiento, evolución, eventos de recaída y eventos de muerte.

Los datos fueron recolectados en hojas de recolección de datos diseñadas específicamente para los mismos y con ellos se conformó una base de datos en el programa Excel, mismo que se exportó al paquete SPSS V.20 en el cual se realizó el análisis descriptivo de las siguientes variables del estudio.

## DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES OPERACIONALES

Variable	Definición	Categoría	Escala
Sexo	Género biológico del paciente	Cualitativa nominal dicotómica	1. Masculino 2. Femenino
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo hasta el momento de la enfermedad	Cuantitativa continua	Meses
Anormalidades físicas asociadas	Son alteraciones del fenotipo del paciente que se pueden asociar a	Cualitativa nominal	1. Aniridia 2. Genitourinarias 3. Otras



	la presentación de TW		4. Ninguna
Síndrome genético asociado	Síndrome fenotípico reconocible	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Síndrome de Beckwith-Wiedemann</li> <li>Hemihipertrofia</li> <li>Sobrecrecimiento</li> <li>Síndrome de Perlman</li> <li>Síndrome WAGR</li> <li>Síndrome de Denys-Drash</li> <li>Tumor de Wilms familiar</li> <li>Ninguno</li> </ol>
Manifestaciones clínicas al diagnóstico	Cuadro clínico que acompaña al TW	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Masa abdominal</li> <li>Dolor abdominal</li> <li>Hipertensión arterial</li> <li>Hematuria macroscópica</li> <li>Hematuria microscópica</li> <li>Fiebre</li> <li>Más de 1 (especificar)</li> </ol>
Tipo de presentación del tumor de Wilms	Afectación renal unilateral o bilateral	Cualitativa nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Unilateral</li> <li>Bilateral</li> </ol>
Sitios de 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 politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Pulmón</li> <li>Hígado</li> <li>Pulmón e Hígado</li> <li>Ganglios linfáticos extraabdominales</li> <li>Hueso</li> <li>Otros (especificar)</li> <li>Ninguno</li> </ol>
Momento de aparición de las metástasis (o nódulos) pulmonares	Momento de la evidencia clínica que originó el estudio del nódulo pulmonar	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Metastásico al diagnóstico</li> <li>Sospecha de progresión pulmonar (durante el tratamiento)</li> <li>Sospecha de recaída pulmonar (al término del tratamiento)</li> </ol>
Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y la progresión o recaída	Tiempo transcurrido entre el inicio de tratamiento y la progresión o recaída	Cuantitativa continua	Meses
Tipo de estudio de imagen que detectó las metástasis (o los nódulos) pulmonares	Modalidad de imagen diagnóstica por la que se detectó el nódulo pulmonar (o nódulos) biopsiado(s).	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Radiografía simple</li> <li>Tomografía computarizada</li> <li>Resonancia magnética</li> <li>Rx y TAC</li> <li>Otro (Especificar)</li> </ol>
Cantidad y localización de nódulos pulmonares encontrados por imagen	Descripción numérica (cantidad de nódulos pulmonares) y anatómica (localización uni o bilateral en relación) de los nódulos encontrados por imagen.	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>Nódulo único</li> <li>2-4 nódulos unilaterales</li> <li>&gt;4 nódulos unilaterales</li> <li>2-4 nódulos bilaterales</li> <li>&gt;4 nódulos bilaterales</li> </ol>
Características radiológicas de los nódulos pulmonares	Apariencia morfológica por el método de imagen de detección	Cualitativa nominal	Descriptiva
Diámetro máximo del nódulo pulmonar más	Medida indirecta (mediante estudio de imagen) del diámetro	Cuantitativa continua	Centímetros

grande detectado por imagen	más grande posible del nódulo pulmonar de mayor tamaño encontrado.		
Tipo de bordes de la lesión pulmonar.	Características predominantes de las lesiones detectadas por imagen compatibles con nódulo(s) pulmonar(es).	Cualitativa nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bien definidos</li> <li>2. Mal definidos</li> </ol>
Conducta inicial ante el hallazgo pulmonar en imagen.	Actitud clínica ante el hallazgo inicial por imagen de nódulo(s) pulmonar(es) que antecedió a la biopsia.	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Resección quirúrgica de primera intención</li> <li>2. Se reevaluó la evolución después de alguna modalidad de tratamiento y biopsió ante progresión</li> <li>3. Se reevaluó la evolución después de alguna modalidad de tratamiento y biopsió ante persistencia</li> <li>4. Se vigiló y biopsió ante la progresión</li> <li>5. Se vigiló y biopsió ante la persistencia</li> </ol>
Histología reportada en la biopsia o nefrectomía primaria del tumor renal primario	Descripción microscópica de la anatomía patológica del tumor primario con base a la presencia de anaplasia	Cualitativa nominal dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sin anaplasia</li> <li>2. Con anaplasia</li> </ol>
Tipo de patrón predominante en reporte de biopsia o nefrectomía primaria del tumor renal primario	Descripción microscópica de patrón histológico predominante del tumor primario	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Trifásico</li> <li>2. Bifásico (especificar)</li> <li>3. Predominante blastemal</li> <li>4. Predominante epitelial</li> <li>5. Predominante estromal</li> <li>6. Diferenciación rabdiomioblástica</li> <li>7. Otro (especificar)</li> </ol>
Restos nefrogénicos en el reporte de biopsia del primario	Persistencia de tejido renal embrionario, lesión premaligna al TW, intralobares o perilobares en el tumor primario	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Intralobares</li> <li>2. Perilobares</li> <li>3. Nefroblastomatosis</li> <li>4. No especificado</li> <li>5. Ausencia de restos nefrogénicos</li> </ol>
Tratamiento quirúrgico del tumor primario renal	Tipo de resección quirúrgica del tumor primario renal	Cualitativa nominal politómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tumorectomía</li> <li>2. Nefroureterectomía primaria</li> <li>3. Nefroureterctomía post-quimioterapia neoadyuvante (QTN)</li> <li>4. Nefroureterctomía + Tumorectomía contralateral post-QTN</li> </ol>
Numero de ciclos de Quimioterapia neoadyuvante	Ciclos administrados antes de la cirugía definitiva del tumor	Cuantitativa continua	Numero de ciclos
Esquema de Quimioterapia neoadyuvante utilizada	La combinación de fármacos utilizados para el tratamiento neoadyuvante del TW	Cualitativa nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Régimen EE4A</li> <li>2. Régimen DD4A</li> <li>3. Régimen I</li> <li>4. ICE</li> <li>5. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida</li> </ol>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Etopósido/Ciclofosfamida</li> <li>6. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido</li> <li>7. TAMO</li> <li>8. Otro</li> </ul>
Numero de ciclos de Quimioterapia adyuvante	Ciclos administrados después de la cirugía definitiva del tumor	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Numero de ciclos</li> </ul>
Quimioterapia adyuvante utilizada	La combinación de fármacos utilizados para el tratamiento adyuvante del TW	Cualitativa nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Régimen EE4A</li> <li>2. Régimen DD4A</li> <li>3. Régimen I</li> <li>4. ICE</li> <li>5. Vincristina/Doxorrubicina/Ciclofosfamida + Etopósido/Ciclofosfamida</li> <li>6. Ciclofosfamida/Etopósido + Carboplatino/Etopósido</li> <li>7. TAMO</li> <li>8. Otro</li> </ul>
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 politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Abdomen Total</li> <li>2. Lecho quirúrgico (hemiabdomen)</li> <li>3. Abdomen total y sitios metastásicos</li> <li>4. Lecho quirúrgico (hemiabdomen) y sitios metastásicos</li> <li>5. Ninguno</li> </ul>
Dosis de radioterapia a sitio primario y metástasis	Magnitud de dosis absorbida de radiaciones ionizantes expresada en Grays (Gy)	Cuantitativa continua	Grays
Radioterapia pulmonar	Tratamiento con radiación ionizante en metástasis pulmonares	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Sí</li> <li>2. No</li> </ul>
Dosis de radioterapia pulmonar	Magnitud de dosis absorbida de radiaciones ionizantes expresada en Grays (Gy)	Cuantitativa continua	Grays
Momento de radioterapia pulmonar en relación con el nódulo pulmonar biopsiado	Relación temporal entre el tratamiento con radioterapia dirigido a región pulmonar y la aparición de las metástasis	Cualitativa nominal dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Radioterapia previa</li> <li>2. Sin radioterapia previa</li> </ul>
Diagnóstico histopatológico de la biopsia pulmonar	Descripción microscópica de la anatomía patológica del tejido obtenido de la biopsia pulmonar	Cualitativa nominal politómica	<ul style="list-style-type: none"> <li>1. Metástasis viable de TW</li> <li>2. Negativo para metástasis: Tejido inflamatorio</li> <li>3. Negativo para metástasis: Reacción granulomatosa</li> <li>4. Negativo para metástasis: Nódulo</li> </ul>

			infeccioso ( <b>especificar</b> ) 5. Negativo para metástasis: Fibrosis 6. Negativo para metástasis: Calcificación 7. Negativo para metástasis: cambios por efecto de quimioterapia ( <b>especificar</b> ) 8. Otros ( <b>especificar</b> )
Presencia de anaplasia en la biopsia pulmonar	Descripción microscópica de la anatomía patológica de la biopsia pulmonar con base a la presencia de anaplasia	Cualitativa nominal politómica	1. Sí 2. No 3. Negativo para metástasis
Tipo de patrón predominante en reporte histopatológico de la biopsia pulmonar	Descripción microscópica de patrón histológico predominante de la biopsia pulmonar	Cualitativa nominal politómica	1. Trifásico 2. Mixto ( <b>especificar</b> ) 3. Predominante blastemal 4. Predominante epitelial 5. Predominante estromal 6. Diferenciación rabdiomioblástica 7. Negativo para metástasis 8. Otro ( <b>especificar</b> )
Evolución	Desenlace del curso clínico	Cualitativa nominal	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	Meses

*Tabla 8:* Descripción de las variables del estudio

## CALCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

A través del registro de diagnósticos del archivo clínico y de la base de datos del departamento de Patología del Instituto Nacional de Pediatría se revisaron todos los casos registrados de TW entre enero de 1997 a diciembre de 2017. Por la naturaleza retrospectiva y descriptiva del estudio se consideraron a todos los expedientes con diagnóstico confirmado de TW.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de las variables continuas mostrando medidas de tendencia central y de dispersión. En las variables categóricas se contemplaron proporciones. Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada; en las variables numéricas continuas se realizó el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD 2017-2018	Meses											
	1 JUN	2 JUL	3 AGO	4 SEP	5 OCT	6 NOV	7 DIC	8 ENE	9 FEB	10 MAR	11 ABR	12 MAY

Búsqueda de la bibliografía	X	X											
Elaboración del marco teórico			X	X	X								
Elaboración de objetivos						X							
Redacción del Protocolo de Investigación						X							
Revisión del diseño metodológico del estudio						X							
Revisión por Comité de Investigación						X							
Recolección y procesamiento de Datos							X	X	X	X	X	X	X
Análisis y Resultados													X
Elaboración del reporte final													X
Presentación y entrega de la tesis													X

Tabla 9: Cronograma de actividades

## ASPECTOS ETICOS

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 clasificó en Investigación sin riesgo al realizar revisión de expedientes clínicos, ya que se emplearon técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y 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.

Los mecanismos de seguridad también incluyeron:

1. Revisión de este protocolo por el Comité Académico del Instituto Nacional de Pediatría.
2. Archivo de la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 5 años.
3. Toda la información fue concentrada en las hojas de recolección de datos.
4. Manejo confidencial de la información del estudio, así como el manejo anónimo de la identidad de los pacientes.
5. La información obtenida en este estudio podrá ser consultada en cualquier momento por el Comité de Ética, de Investigación, y de la Jefatura del Servicio, como parte del desarrollo del mismo.

## RECURSOS MATERIALES

- EXPEDIENTE CLÍNICO
- HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

## HUMANOS

- Residente de Oncología Médica Pediátrica: desarrolló el protocolo de investigación como parte de su proyecto de tesis de la especialidad, 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 del protocolo y realizó en forma conjunta con el Residente de tesis, el análisis de los datos y la interpretación correcta de los resultados.

## PALABRAS CLAVE

*Tumor de Wilms, Nódulos Pulmonares Múltiples, Nódulo Pulmonar Solitario, Metástasis pulmonares.*

## RESULTADOS

### UNIVERSO Y SELECCIÓN DE CASOS

De los 220 pacientes con expediente relacionado a diagnóstico de tumor de Wilms en el periodo del estudio se identificaron aproximadamente 150 casos confirmados con TW, entre estos, 27 casos tuvieron hallazgos pulmonares, cada uno de estos expedientes fue revisado individualmente y se identificaron 10 casos en los que los pacientes fueron sometidos en algún momento de su seguimiento a biopsia de uno o más nódulos pulmonares.

### CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Los 10 pacientes presentaron edades entre 8 y 132 meses al momento del primer diagnóstico, existió una relación 1:1 en cuanto a sexo (5 hombres, 5 mujeres), la edad promedio de los pacientes fue de 49 meses de edad al diagnóstico, ningún paciente tuvo asociadas anomalías físicas o síndromes genéticos relacionados con TW identificados.

### PRESENTACIÓN CLÍNICA Y ENFERMEDAD

El 80% de los pacientes (n=8/10) correspondieron a enfermedad unilateral, el resto fueron casos de enfermedad bilateral.

El dato clínico más frecuente de la serie fue la presencia de una masa abdominal palpable, reportada en 9 de los 10 pacientes, seguido por dolor abdominal reportado por el 50% de los pacientes al ingreso, el resto de los datos clínicos se describen en la tabla 8:

Dato clínico	Frecuencia
Masa abdominal	90%
Dolor abdominal	50%
Hipertensión	30%
Hematuria macroscópica	30%
Fiebre	10%

*Tabla 10:* Síntomas clínicos presentes al diagnóstico en los pacientes del estudio.

El 70% de los pacientes fueron considerados metastásicos al diagnóstico, 6 de 10 pacientes presentaban metástasis en pulmón al diagnóstico, incluyendo 2 pacientes con metástasis pulmonares aisladas, 1 paciente con metástasis a pulmón e hígado y 3 con enfermedad metastásica que incluía al menos hígado, pulmón y ganglios linfáticos extra-abdominales, como resultado 7 de los 10 pacientes presentaban desde el diagnóstico algún nódulo pulmonar, a los 3 restantes se les encontró el nódulo pulmonar en estudio de extensión al momento de presentar recaída, ocurriendo entre 23 y 88 meses (69 meses en promedio) después de haber iniciado la vigilancia.

#### Estudios de imagen y nódulos pulmonares

El 80% de los nódulos pulmonares fueron detectados de manera primaria por TC, 20% fueron detectados por radiografía simple de tórax y en 1 de estos 2 casos se solicitó TC para confirmar la sospecha, del 100% de los pacientes se obtuvieron al menos 2 imágenes por TC, de los hallazgos de las TC iniciales destacan los siguientes datos:

- El promedio del diámetro máximo reportado de todas las imágenes por TC de nódulos pulmonares fue de 7.12mm, con un máximo en 15mm y un mínimo de 2mm con 4 como moda.
- Al describir solo las imágenes por TC de nódulos pulmonares que tuvieron reporte histopatológico positivo para metástasis de TW, el promedio de tamaño es menor en 8.42mm, el máximo coincide en 15mm, pero el diámetro mínimo de los nódulos pulmonares sugestivos de metástasis que finalmente fueron positivas para TW es de 4mm.
- Todas las lesiones pulmonares de 7 o más mm de diámetro máximo de los casos estudiados se reportaron positivas para metástasis de TW en el estudio histopatológico, de estas 2 fueron casos de TW metastásico al diagnóstico (pacientes 8 y 5) y un caso fue hallazgo de recaída durante la vigilancia tras haber terminado tratamiento que no incluyó RT pulmonar (paciente 7).
- El 50% de las lesiones se definieron por imagen como con bordes mal definidos y el 50% con bordes bien definidos; destaca que el 80% (4 de 5 casos) de las lesiones que fueron bien definidas tuvieron esta descripción al diagnóstico; mientras que de las lesiones definidas como mal definidas, el 80% (4 de 5 casos) debutaron durante tratamiento o tras haber iniciado la vigilancia.
- De las lesiones finalmente positivas para metástasis por estudio histopatológico el 57% tuvieron bordes mal definidos y 43% bordes bien definidos; en contraste las lesiones negativas para metástasis predominantemente se reportaron con bordes bien definidos (67%) y solo 1 caso se reportó con bordes mal definidos (33%) cuyo resultado histopatológico fue granuloma por histoplasmosis.
- Todos los pacientes (n=10) fueron evaluados por tomografía al diagnóstico, 5 tuvieron hallazgo de al menos un nódulo pulmonar por imagen desde el diagnóstico, y se sometieron a procedimiento de biopsia o resección por **persistencia** de al menos un nódulo pulmonar por TC tras terminar el tratamiento programado, 4 se analizaron en algún momento de la vigilancia encontrando al menos un nódulo pulmonar de **nueva aparición**, y solo uno de los 10 pacientes se evaluó por segunda ocasión por nódulos pulmonares con hallazgo de **progresión de la enfermedad** a nivel pulmonar durante el tratamiento.

<b>Negativos para metástasis</b>	<b>Lesión metastásica</b>
Mal definido: 33% (Solo 1 caso: histoplasmosis)	Mal definido: 57%
Bien definido: 67%	Bien definido: 43%

*Tabla 11:* Reporte de características de los nódulos pulmonares interpretado por TC en relación a sus bordes (mal o bien definidos).

## ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO Y NÓDULOS PULMONARES

Se descartaron como metástasis 3 de los 10 casos sospechados por imagen de nódulos pulmonares, cada uno de estos 3 casos se describe clínicamente:

- **Paciente 3:** Masculino con enfermedad bilateral diagnosticada a los 12 meses, sin afectación metastásica, que pasó a nefroureterectomía y tumorectomía en cuña



contralateral (salvamento de nefronas) después de 2 cursos de neoadyuvancia, se reportó un TW no anaplásico con diferenciación rabdomioblástica y su tratamiento incluyó cursos con doxorubicina alternando con actinomicina-d para 30 semanas totales, sin radioterapia pulmonar solo a hemiabdomen. Se sospechó recaída por radiografía simple a los 60 meses de iniciada la vigilancia, sin actividad abdominal, se corroboraron las características de una lesión de 6mm de diámetro máximo con bordes bien definidos por lo que se realizó inicialmente resección de la lesión pulmonar que se reportó negativa para metástasis con reporte final de: “BIOPSIA EN CUÑA DE NODULO PULMONAR: INFLAMACION CRONICA GRANULOMATOSA SECUNDARIA A HISTOPLASMA (HISTOPLASMOMA)”.

- **Paciente 4:** Femenino con enfermedad unilateral estadio IV diagnosticada a los 8 meses que, pasó a nefroureterectomía después de 2 cursos de neoadyuvancia, se reportó un TW no anaplásico trifásico y su tratamiento incluyó cursos con doxorubicina alternando con actinomicina-d para 30 semanas totales, sin radioterapia pulmonar solo a hemiabdomen. Desde el diagnóstico presentaba metástasis a pulmón, hígado, peritoneo y ganglios linfáticos cervicales, en pulmón se encontró una lesión nodular de 2mm de diámetro máximo al diagnóstico con bordes bien definidos que para el 5° curso de tratamiento lejos de desaparecer o remitir, presentaba ahora diámetro máximo de 4mm por lo que se solicitó la biopsia de la lesión que se reportó negativa para metástasis con reporte final de: “FRAGMENTO DE PULMON CON NODULOS FIBROMUSCULARES ESCLEROTICOS SIN TEJIDO TUMORAL VIABLE”.
- **Paciente 9:** Masculino con enfermedad unilateral estadio IV (metástasis pulmonares) diagnosticada a los 132 meses de edad que, pasó a nefroureterectomía después de 2 cursos de neoadyuvancia, se reportó un TW no anaplásico con respuesta completa al tratamiento (100% de necrosis), no recibió doxorubicina, en total recibió más de 36 semanas de tratamiento, no recibió radioterapia pulmonar antes de la biopsia había y había recibido radioterapia a hemiabdomen 45Gy. Desde el diagnóstico presentaba metástasis a pulmón manifestadas con una lesión nodular de 4.2mm de diámetro máximo al diagnóstico con bordes bien definidos, persistentes al terminar el tratamiento por lo que se solicitó la biopsia de la lesión que se reportó negativa para metástasis con reporte final de: “BIOPSIA DE NÓDULO PULMONAR HILIAR: - NÓDULO PULMONAR CON INFLAMACIÓN CRÓNICA Y EXTENSA NECROSIS CON ESPORAS COMPATIBLES CON HISTOPLASMA SP. - NEGATIVO PARA NEOPLASIA”.

Todos estos pacientes se encuentran vivos y sin actividad tumoral a más de 6 años de su diagnóstico.

En cuanto a los pacientes reportados como metástasis la relación con el primario renal se reporta en la siguiente tabla:

Paciente	Sexo	Edad en meses	Tipo de TV	Sitios metastásicos al diagnóstico	Momento de aparición de los nódulos pulmonares	Presencia de anaplasia en la biopsia del primario renal	Tipo de patrón predominante en reporte de biopsia o necropsia primaria del tumor renal primario	Restos nefrogénicos en el reporte de biopsia del primario renal	Presencia de anaplasia en la biopsia pulmonar	Tipo de patrón predominante en reporte histopatológico de la biopsia pulmonar	Evolución
1	M	13	U	Ninguno	Recaída en vigilancia (post 23 meses de vigilancia)	Sin anaplasia	Predominio blastemal	Ausencia de restos nefrogénicos	Sin anaplasia	Blastemal	Vivo sin enfermedad a 2.5 años
2	F	60	B	Pulmón, hígado y g. linfáticos extra-abdominales	Al diagnóstico	Sin anaplasia	Bifásico (blastemal y epitelial)	Nefroblastomatosis	Sin anaplasia	Epitelial	Vivo sin enfermedad a 6.5 años
5	F	45	U	Pulmón, hígado y ganglios linfáticos extra-abdominales	Al diagnóstico	No anaplásico	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Anaplásico	Epitelial	Muerto por recaída a los 8 años del primario
6	F	45	U	Ninguno	Recaída en vigilancia (post 88 meses de vigilancia)	Sin anaplasia	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Sin anaplasia	Trifásico	Vivo sin enfermedad a 14 años
7	M	53	U	Pulmón	Recaída en vigilancia	Sin anaplasia	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Sin anaplasia	Trifásico	Vivo sin enfermedad a 13 años
8	M	54	U	Pulmón e hígado	Al diagnóstico	Sin anaplasia	Trifásico	No especificado	Sin anaplasia	Trifásico	Vivo sin enfermedad a 12 años
10	F	56	U	Hígado	Progresión en tratamiento	Sin anaplasia	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Sin anaplasia	Blastemal	Muerto tras progresión a 3 años del dx

*Tabla 12:* Características histopatológicas de los nódulos pulmonares en relación con el reporte del primario renal

En 3 casos se presentó una discrepancia entre la biopsia del primario renal y la del nódulo pulmonar más representativo, correspondiente al paciente número 5 cuyo primario se reportó sin anaplasia y la muestra pulmonar mostraba inestabilidad nuclear importante con reporte final positivo para anaplasia difusa, así como los casos 2 y 10 que inicialmente presentaron componente mixto (bifásico y trifásico respectivamente) para posteriormente tener una diferenciación con predominio evidente epitelial y blastemal respectivamente.

### FRECUENCIA DE NÓDULOS PULMONARES POSITIVOS PARA METÁSTASIS

Un total del 70% (n=7/10) de los pacientes sometidos a resección o biopsia de algún nódulo pulmonar fueron positivos para metástasis de tumor de Wilms, entre estos el 43% fueron de sexo masculino y el 57% femenino, la edad promedio de los pacientes positivos para metástasis vario de la global del estudio siendo para los pacientes metastásicos 39 meses con una mínima de 8 y máxima de 56 meses.

### ESTRATEGIA DE MANEJO DE METÁSTASIS PULMONARES

Se identificaron 5 momentos distintos para la decisión quirúrgica tomadas ante la presencia o aparición de un nódulo pulmonar, 2 relacionadas con enfermedad presente al diagnóstico:

- Por persistencia de la lesión pulmonar posterior al tratamiento  
**Qx por persistencia post-tx**
- Por progresión de la lesión pulmonar durante el tratamiento  
**Qx por progresión inter-tx**

Y 3 en relación con recaída:

- Al sospechar recaída sospechada únicamente por nódulo pulmonar  
**Qx quirúrgica al sospechar recaída por nódulo pulmonar**
- Al sospechar recaída por primario y un **nuevo** nódulo pulmonar  
**Qx al sospechar recaída por primario y un nódulo pulmonar**

- Posterior a persistencia de lesión pulmonar posterior al tratamiento de recaída  
**Qx por persistencia post-tx de recaída**

Estrategia	Frecuencia	Frecuencia de nódulos positivos para metástasis	Defunciones relacionadas
Qx por persistencia post-tx	5	80% (4/5)	1
Qx por progresión inter-tx	2	0%	1
Qx al sospechar recaída por nódulo pulmonar	1	0%	0
Qx al sospechar recaída por primario y un nódulo pulmonar	1	100%	0
Qx por persistencia post-tx de recaída	1	100%	0

*Tabla 13:* Momento de intervención quirúrgica decidida en los pacientes que presentaron nódulos pulmonares.

La estrategia más utilizada fue la de realizar la cirugía para estudio del nódulo pulmonar debido a que la imagen persistió a pesar del tratamiento

En general en los pacientes en recaída la estrategia fue individualizada y en el caso del paciente cuyo único fundamento para sospechar recaída fue la detección por imagen de un nódulo pulmonar, el resultado de patología descartó la presencia de TW y con ello, la recaída.

# RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO

Tabla 14: Resumen de las características clínicas, radiológicas, histológicas y seguimiento de los pacientes del estudio.

Paciente	Sexo	Edad en meses	Manifestaciones clínicas al dx	Tipo de TW	Sitios metastásicos al diagnóstico	Momento de aparición de los nódulos pulmonares	Tipo de estudio de imagen que detectó el (los) nódulo(s)	Díámetro máximo del nódulo pulmonar más grande detectado por imagen (mm)	Tipo de bordes de la lesión pulmonar	Conducta ante el hallazgo pulmonar en Imagen	Histología reportada en la biopsia o nefrectomía primaria del tumor renal primario	Tipo de patrón predominante en reporte de biopsia o nefrectomía primaria del tumor renal primario	Restos nefrogénicos en el reporte de biopsia del primario	Tatamiento quirúrgico del tumor primario renal	Ciclos de quimioterapia neoadyuvante	Semanas de protocolo completadas	Tatamiento inicial con doxorubicina	Fases de tratamiento recibidas	Radioterapia pulmonar previo a la biopsia	Dosis de RT extrapulmonar (Gy)	Diagnóstico histopatológico de la biopsia pulmonar	Presencia de anaplasia en la biopsia pulmonar	Tipo de patrón predominante en reporte histopatológico de la biopsia pulmonar	Evolución
1	M	13	MA HTA HM	U	Ninguno	Recaída en vigilancia (post 23 meses de vigilancia)	TC	4	Bien definidos	Qx al sospechar recaída por primario y un nódulo pulmonar	No anaplásico	Predominio blastemal	Ausencia de restos nefrogénicos	Nefroureterectomía primaria	19	Si	-1a línea -Recaída -RT pulmonar tras recaída	No (ningún sitio)		Metástasis viable	Sin anaplasia	Blastemal	Vivo sin enfermedad a 2.5 años	
2	F	60	MA, HTA	B	Pulmón, hígado y g. linfáticos extra-abdominales	Al diagnóstico	TC	4	Bien definidos	Qx por persistencia post-tx	Anaplásico	Bifásico (blastemal y epitelial)	Nefroblastomatosis	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	3	25	Si	-1a línea -RT pulmonar inicial	Si (12Gy)	15	Metástasis viable, tumor de Wilms bien diferenciado	Sin anaplasia	Epitelial	Vivo sin enfermedad a 6.5 años
3	M	12	MA	B	Ninguno	Sospecha de Recaida en vigilancia (post 60 meses de vigilancia)	Rx, confirmado por TC	6	Mal definidos	Qx al sospechar recaída por nódulo pulmonar	No anaplásico	Diferenciación rabdomioblástica	Nefroblastomatosis	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	2	30	Si	-1a línea -RT abdomen	No (solo hemiabdomen)	20	No metástasis: Granuloma por histoplasmosis			Vivo sin enfermedad a 11 años
4	F	8	MA, DA	U	Pulmón, hígado, ganglios linfáticos extra-abdominales y peritoneo	Al diagnóstico	TC	2	Bien definidos	Qx por progresión inter-tx	No anaplásico	Trifásico	No especificado	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	2	30	Si	-1a línea -RT abdomen	No (solo hemiabdomen)	18	No metástasis: Nódulo inflamatorio difuso			Vivo sin enfermedad a 17 años
5	F	45	DA	U	Pulmón, hígado y ganglios linfáticos extra-abdominales	Al diagnóstico	TC	15	Mal definidos	Qx por persistencia post-tx	No anaplásico	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	4	30	Si	-1a línea -Recaída -RT pulmonar inicial	Si (10.7Gy)	20	Metástasis viable	Anaplásico	Epitelial	Muerto por recaída a los 8 años del primario
6	F	45	MA, HM	U	Ninguno	Recaída en vigilancia (post 88 meses de vigilancia)	Rx	5	Mal definidos	Qx por persistencia post-tx de recaída	No anaplásico	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Nefroureterectomía primaria	25	No	-1a línea -Recaída (pulmonar) -RT post recaída	No (ningún sitio)		Metástasis viable (>90% de necrosis)	Sin anaplasia	Trifásico	Vivo sin enfermedad a 14 años	
7	M	53	MA, DA, F	U	Pulmón	Recaída en vigilancia	TC	12	Mal definidos	Qx por persistencia post-tx	No anaplásico	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	4	>36	No	-1a línea -Recaída -RT pulmonar tras recaída	No (solo hemiabdomen)	20	Metástasis viable (60% de necrosis)	Sin anaplasia	Trifásico	Vivo sin enfermedad a 13 años
8	M	54	MA	U	Pulmón e hígado	Al diagnóstico	TC	8	Bien definidos	Qx por persistencia post-tx	No anaplásico	Trifásico	No especificado	Nefroureterectomía primaria	>36	No	-1a línea -RT abdomen y pulmonar por persistencia	No (solo hemiabdomen)	20	Metástasis viable (95% de necrosis)	Sin anaplasia	Trifásico	Vivo sin enfermedad a 12 años	
9	M	132	MA, DA	U	Pulmón	Al diagnóstico	TC	4.2	Bien definidos	Qx por persistencia post-tx	No anaplásico	100% de necrosis	No especificado	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	2	>36	No (VCR, AMD, IFM)	-1a línea -RT abdomen	No (solo hemiabdomen)	45	No metástasis: Nódulo calcificado			Vivo sin enfermedad a 14 años
10	F	56	MA, DA, HM	U	Hígado	Progresión en tratamiento	TC	11	Mal definidos	Qx por progresión inter-tx	No anaplásico	Trifásico	Ausencia de restos nefrogénicos	Neoadyuvancia y nefroureterectomía	2	>36	No	-1a línea -2a línea por resistencia -RT -TCPh	Si (12Gy)	20	Metástasis viable con esclerosis importante	Sin anaplasia	Blastemal	Muerto tras progresión a 3 años del dx

Abreviaturas: MA: Masa abdominal, DA: Dolor abdominal, HTA: Hipertensión arterial, HM: Hematuria macroscópica, F: Fiebre; U: Unilateral, B: Bilateral

## TRATAMIENTO: QUIMIOTERAPIA

El 50% (n=5/10) de los pacientes fue tratado antes de realizar la biopsia pulmonar con un esquema que incluyó doxorubicina, de entre estos la frecuencia de nódulos pulmonares positivos para metástasis fue del 60%. En el resto de los casos 4 de 5 pacientes fueron tratados con actinomicina-d y vincristina como base del tratamiento, al ser no metastásicos, no anaplásicos, pero presentaron lesiones pulmonares durante la vigilancia, para estos pacientes el 100% de los nódulos estudiados se reportaron positivos para metástasis de TW; 1 (paciente 9) se trató con un esquema a base de ifosfamida, vincristina y actinomicina-d, este paciente se reportó negativo para metástasis pulmonares, posterior al esquema descrito.

## TRATAMIENTO: RADIOTERAPIA

El 30% (n=3/10) de los pacientes recibieron radioterapia pulmonar durante su tratamiento inicial, previo a la biopsia o resección del nódulo pulmonar, dos a 12Gy (pacientes 2 y 10) y uno a 10.5Gy (paciente 5); a pesar de esto los 3 pacientes se reportaron con metástasis viables de TW. La mayoría (n=2/3) de estos pacientes con enfermedad resistente a radioterapia (pacientes radiados a pulmón de manera primaria por enfermedad metastásica al diagnóstico) fallecieron (uno por recaída no pulmonar y otro por enfermedad multirresistente).

## SEGUIMIENTO

El 80% (n=8/10) de los pacientes se reportaron vivos sin actividad de la enfermedad hasta el último seguimiento registrado, de los 2 pacientes reportados como defunción 1 se presentó por recaída abdominal como enfermedad agresiva tras 8 años del primario (paciente 5) y otro como progresión (múltiple: incluyendo sitio primario, hígado y pulmón) de la enfermedad tras 3 años del diagnóstico e inicio del tratamiento (paciente 10).

El promedio de seguimiento fue de 123 meses, con un máximo de 205 (11 años) para el paciente 4 y mínimo de 30 meses en el caso del paciente 10.

## Discusión

La evolución de los protocolos de manejo y optimización de indicaciones de radioterapia y tratamiento con alquilantes en tumor de Wilms ha disminuido considerablemente la cantidad de casos de pacientes con persistencia o aparición de nódulos pulmonares, sin embargo, es importante el reporte de características clínicas, tratamiento e histopatología en los casos que se presentan para brindarles a estos pacientes la mejor estrategia de manejo.

Uno de los pacientes presentó inicialmente diagnóstico histopatológico inespecífico (tumor compuesto por células pequeñas redondas y azules) como resultado de biopsia por aspiración (paciente 9) posterior a la neoadyuvancia y tumorectomía se corroboró como tumor de Wilms, sin embargo inicialmente recibió tratamiento con ifosfamida, actinomicina-d y vincristina; excluyendo a este paciente, el 100% con nódulos pulmonares encontrados al diagnóstico, tras o durante el tratamiento que no fueron tratados con doxorubicina de manera inicial (n=4) por no ser metastásicos o por presentar histología libre de anaplasia se reportaron como positivos para metástasis.

También a destacar que en el único caso en el que el único fundamento para sospecha de recaída de TW fue el nódulo pulmonar, el resultado histopatológico descartó metástasis como etiología.

Los datos de imagen por TC son inespecíficos, destaca que todas las lesiones superiores a 7mm se reportaron finalmente como positivas para metástasis de TW, sin embargo no es un patrón o muestra suficiente para hacer alguna conclusión.

El único caso con nódulos pulmonares que presentaron discrepancia en cuanto a la presencia o ausencia de anaplasia, siendo presente la anaplasia difusa en el nódulo pulmonar y ausente en el primario renal tuvo como desenlace el fallecimiento del paciente, recalcando la importancia vital de la detección de este factor pronóstico definitivo en los pacientes con tumor de Wilms.

En los pacientes del estudio la presencia de nódulos pulmonares que ameritaron biopsia o resección para su manejo confirió una supervivencia global de 70% a 2.5 años, esto a pesar de múltiples factores adversos; como que el 70% de los pacientes fueron metástasicos al diagnóstico y que 3 de los casos ameritaron tratamiento de 2ª línea tras recaída. El factor que originó la decisión de realizar el procedimiento quirúrgico a los nódulos pulmonares, en todos los casos algún resultado adverso (menor respuesta a la esperada para una fase específica de tratamiento o sospecha de recaída) en un hallazgo de imagen ya sea por presentar nuevas lesiones durante la vigilancia (n=4), por crecimiento a pesar de tratamiento (n=1), o por sospecha de recaída (n=5).

## Conclusiones

La frecuencia de nódulos pulmonares positivos para metástasis de tumor de Wilms en los pacientes estudiados fue del 70%, entre los otros diagnósticos destaca la presencia de nódulos pulmonares inflamatorios crónicos por histoplasmosis y un granuloma calcificado.

No es posible con este estudio orientar criterios por imagen para definir el riesgo de lesiones pulmonares positivas para metástasis y no existen características clínicas que se hayan presentado de manera homogénea en todos los pacientes que finalmente presentaron lesiones pulmonares positivas para metástasis.

Se necesita continuar con el análisis y registro sistemático de las características clínicas, histopatológicas y de tratamiento de los pacientes que presentan nódulos pulmonares y se someten a biopsia o resección quirúrgica de los mismos para entender mejor este aspecto del tumor de Wilms y optimizar las indicaciones y estrategias para su tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leslie Bernstein, Martha Linet, Malcolm A. Smith AFO. RENAL TUMORS. In: *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program. NIH; 1999:79. <https://seer.cancer.gov/archive/publications/childhood/childhood-monograph.pdf>. Accessed June 16, 2017.
2. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):172-181. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7680412>. Accessed June 16, 2017.
3. Zuppan CW, Beckwith JB LD. Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. - PubMed - NCBI. *Hum Pathol*. 1988;19(10):209. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2844645>. Accessed June 16, 2017.
4. 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. doi:10.1200/JCO.2005.01.2799.
5. Breslow N, Churchill G, Beckwith JB, et al. Prognosis for Wilms' tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis--results of the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):521-531. doi:10.1200/JCO.1985.3.4.521.
6. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wilms tumor: "State-of-the-art"; update, 2016. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(5):250-256. doi:10.1053/j.sempedsurg.2016.09.003.
7. Smets AMJB, van Tinteren H, Bergeron C, et al. The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOP 2001 study. *Eur J Cancer*. 2012;48(7):1060-1065. doi:10.1016/j.ejca.2011.05.025.
8. Westra SJ, Thacker PG, Podberesky DJ, et al. The incidental pulmonary nodule in a child: Part 2. *Pediatr Radiol*. 2015;45(5):634-639. doi:10.1007/s00247-014-3269-5.
9. Raffensperger J. Max Wilms and his tumor. *J Pediatr Surg*. 2015;50(2):356-359. doi:10.1016/j.jpedsurg.2014.10.054.
10. Arty R, Coppes-Zantinga M, Max J. Coppes, MD P. Max Wilms and "Die Mischgeschwülste der Niere." *JAMC*. 1999;20(160):1196. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1230278/pdf/cmaj\\_160\\_8\\_1196.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1230278/pdf/cmaj_160_8_1196.pdf). Accessed June 19, 2017.
11. Gregory J. Aune, MD P, Johns Hopkins Hospital, Baltimore M. Wilms Tumor. *Pediatr Rev*. 2008;29(4):142-143. <http://pedsinreview.aappublications.org/content/pedsinreview/29/4/142.full.pdf>. Accessed June 19, 2017.
12. Farber S, D'Angio G, Evans A, Mitus A. CLINICAL STUDIES OF ACTINOMYCIN D WITH SPECIAL REFERENCE TO WILMS' TUMOR IN CHILDREN\*. *Ann N Y Acad Sci*. 1960;89(2):421-424. doi:10.1111/j.1749-6632.1960.tb20165.x.
13. Richmond C. Sir Godfrey Hounsfield. *BMJ*. 2004;329(7467):687-687. doi:10.1136/bmj.329.7467.687.
14. Godwin JD, Speckman JM, Fram EK, et al. Distinguishing benign from malignant pulmonary nodules by computed tomography. *Radiology*. 1982;144(2):349-351. doi:10.1148/radiology.144.2.7089288.
15. Rosenfield NS, Keller MS, Markowitz RI, Touloukian R, Seashore J. CT differentiation of benign and malignant lung nodules in children. *J Pediatr Surg*. 1992;27(4):459-461. doi:10.1016/0022-3468(92)90336-6.
16. Marguerite T, Prisis, MD M. Wilms' Tumor. In: *Pediatric Radiology*. Boston, MA; :220.
17. Popov SD, Sebire NJ, Vujanic GM. *Wilms' Tumour – Histology and Differential Diagnosis*. Codon Publications; 2016. doi:10.15586/CODON.WT.2016.CH1.
18. Rivera-Luna R, Cárdenas-Cardos R, Olaya-Vargas A, et al. El niño de población abierta con cáncer en México. Consideraciones epidemiológicas Childhood cancer in a medically uninsured program in Mexico. Epidemiologic considerations. 2015;60:91-97. <http://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2015/bc152c.pdf>. Accessed May 29, 2017.



19. Rivera-Luna R, Velasco-Hidalgo L, Zapata-Tarrés M, Cárdenas-Cardos R, Aguilar-Ortiz MR. Current outlook of childhood cancer epidemiology in a middle-income country under a public health insurance program. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(1):43-50. doi:10.1080/08880018.2016.1276236.
20. González-Rivera DA, María M, Lucas-Reséndiz E, et al. Vigilancia epidemiológica del cáncer en el Instituto Nacional de Pediatría Vigilancia epidemiológica. *Acta Pediatr Mex*. 2007;28(5):203-207. <http://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2007/apm075h.pdf>. Accessed May 29, 2017.
21. Vujani GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. doi:10.1136/jcp.2009.064600.
22. Varan A, Buyukpamukcu N, Caglar M, et al. Prognostic Significance of Metastatic Site at Diagnosis in Wilms Tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2005;27(4):188-191. doi:10.1097/01.mph.0000158531.12996.38.
23. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, et al. Twenty-Five Year Follow-Up of Childhood Wilms Tumor: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;57:1210-1216. doi:10.1002/pbc.23090.
24. Dome JS, Graf N, Geller JI, et al. Advances in wilms tumor treatment and biology: Progress through international collaboration. *J Clin Oncol*. 2015. doi:10.1200/JCO.2015.62.1888.
25. Lovvorn HN, Pierce J, Libes J, et al. Genetic and chromosomal alterations in Kenyan Wilms Tumor. *Genes Chromosom Cancer*. 2015. doi:10.1002/gcc.22281.
26. Choudhury SR. Wilms' Tumor. In: *Pediatric Surgery*. Singapore: Springer Singapore; 2018:255-261. doi:10.1007/978-981-10-6304-6\_42.
27. Dome JS, Huff V. *Wilms Tumor Predisposition*. University of Washington, Seattle; 1993. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301471>. Accessed March 12, 2018.
28. Israels T, Moreira C, Scanlan T, et al. SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60(1):5-11. doi:10.1002/pbc.24321.
29. Strouse PJ. The incidental pulmonary nodule in a child: a conundrum. *Pediatr Radiol*. 2015;45(5):627-627. doi:10.1007/s00247-014-3251-2.
30. Murrell Z, Dasgupta R, Squire OD, Al. E. What predicts the risk of recurrent lung metastases? *J Pediatr Surg*. 2013;48(5):1020-1024. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.02.018.
31. Grundy PE, Green DM, Dirks AC, 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. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(4):631-635. doi:10.1002/pbc.24123.
32. Lopes RI, Lorenzo A. Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000Research*. 2017;6:670. doi:10.12688/f1000research.10760.1.
33. Dome J, Perlman E, Ritchey M et al. Renal Tumors. In: Pizzo P PD, ed. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011:905-932.
34. Hamilton TE, Shamberger RC. Wilms tumor: Recent advances in clinical care and biology. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(1):15-20. doi:10.1053/j.sempedsurg.2011.10.002.
35. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol*. 2004;5(1):37-46. doi:10.1016/S1470-2045(03)01322-6.
36. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer*. 1976;38(2):633-646. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/184912>. Accessed March 13, 2018.
37. Thomas PR, Tefft M, Farewell VT, Norkool P, Storer B, D'Angio GJ. Abdominal relapses in irradiated second National Wilms' Tumor Study patients. *J Clin Oncol*. 1984;2(10):1098-1101. doi:10.1200/JCO.1984.2.10.1098.
38. Thomas PRM, Tefft M, Compaan PJ, Norkool P, Breslow NE, D'Angio GJ. Results of two radiation therapy randomizations in the third national Wilms' tumor study. *Cancer*. 1991;68(8):1703-1707. doi:10.1002/1097-0142(19911015)68:8<1703::AID-CNCR2820680809>3.0.CO;2-K.



39. Grundy P, Breslow N, Green DM, Sharples K, Evans A, D'Angio GJ. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 1989;7(5):638-647. doi:10.1200/JCO.1989.7.5.638.
40. van den Heuvel-Eibrink MM, Graf N, Pein F, et al. Intracranial relapse in Wilms tumor patients. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;43(7):737-741. doi:10.1002/pbc.20150.
41. Lowis SP, Foot A, Gerrard MP, et al. Central nervous system metastasis in Wilms' tumor. *Cancer.* 1998;83(9):2023-2029. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19981101)83:9<2023::AID-CNCR20>3.0.CO;2-L.
42. Kumar Sarin Y, Graf N. Management of Recurrent Wilms' tumor. *JIMSA.* 2014;27(2):91-94. <http://medind.nic.in/jav/t14/i2/javt14i2p91.pdf>. Accessed July 19, 2017.
43. Dallorso S, Dini G, Faraci M, Spreafico F. SCT for Wilms' tumour. doi:10.1038/bmt.2008.70.
44. Dome JS, Liu T, Krasin M, et al. Improved Survival for Patients With Recurrent Wilms Tumor: The Experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(3). [http://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2002/03000/Improved\\_Survival\\_for\\_Patients\\_With\\_Recurrent.7.aspx](http://journals.lww.com/jpho-online/Fulltext/2002/03000/Improved_Survival_for_Patients_With_Recurrent.7.aspx).
45. Spreafico F, Pritchard Jones K, Malogolowkin MH, et al. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009;9(12):1807-1815. doi:10.1586/era.09.159.
46. Green DM, Lange JM, Qu A, et al. Pulmonary disease after treatment for wilms tumor: A report from the national wilms tumor long-term follow-up study. *Pediatr Blood Cancer.* 2013;60(10):1721-1726. doi:10.1002/pbc.24626.
47. 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(2):75-80. doi:10.1002/(SICI)1096-911X(199602)26:2<75::AID-MPO1>3.0.CO;2-R.
48. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *J Clin Oncol.* 2001;19(7):1926-1934. doi:10.1200/JCO.2001.19.7.1926.

# ANEXOS

## 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

### REPORTE DE LA FRECUENCIA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, RADIOLÓGICAS E HISTOLÓGICAS DE LOS NÓDULOS PULMONARES RESIDUALES POST-QUIMIOTERAPIA/RADIOTERAPIA EN PACIENTES CON TUMOR DE WILMS. HALLAZGOS DE 20 AÑOS (1997-2017).

Hoja 1

Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Nombre: \_\_\_\_\_ Registro: \_\_\_\_\_

#### Ciudad y estado de procedencia

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

#### Sexo

1. Masculino
2. Femenino

#### Fecha de nacimiento

Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### Fecha de diagnóstico histopatológico

Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

#### Anormalidades físicas asociadas

1. Aniridia
2. Genitourinarias
3. Otras
4. Ninguna

#### 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

#### Manifestaciones clínicas al diagnóstico

1. Masa abdominal
2. Dolor abdominal
3. Hipertensión arterial
4. Hematuria macroscópica
5. Hematuria microscópica
6. Fiebre
7. Más de 1  
(especificar números: \_\_\_\_\_)

#### Tipo de presentación del tumor de Wilms

1. Unilateral
2. Bilateral

#### Sitios de metástasis al diagnóstico

1. Pulmón
2. Hígado
3. Pulmón e Hígado
4. Ganglios linfáticos extraabdominales
5. Hueso
6. Otros (especificar)
7. Ninguno

#### Tiempo de aparición de las metástasis (o nódulos) pulmonares

1. Metastásico al diagnóstico
2. Sospecha de progresión pulmonar (durante el tratamiento)
3. Sospecha de recaída pulmonar (al término del tratamiento)

#### Fecha de la progresión o recaída

Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_



**Tratamiento quirúrgico del tumor primario renal**

1. Tumorectomía
2. Nefroureterectomía primaria
3. Nefroureterctomía post-quimioterapia neoadyuvante (QTN)
4. Nefroureterctomía + Tumorectomía contralateral post-QTN

**Numero de ciclos de Quimioterapia neoadyuvante**

\_\_\_\_\_ ciclos

**Esquema de Quimioterapia neoadyuvante utilizada**

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

**Quimioterapia adyuvante utilizada**

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  
Especificar: \_\_\_\_\_

**Uso de radioterapia**

1. Abdomen Total
2. Lecho quirúrgico (hemiabdomen)
3. Abdomen total y sitios metastásicos
4. Lecho quirúrgico (hemiabdomen) y sitios metastásicos
5. Ninguno

**Dosis de radioterapia a sitio primario y metástasis**

\_\_\_\_\_ grays

**Radioterapia pulmonar**

1. Sí
2. No

**Dosis de radioterapia pulmonar**

\_\_\_\_\_ grays

**Momento de radioterapia pulmonar en relación con el nódulo pulmonar biopsiado**

1. Radioterapia previa
2. Sin radioterapia previa

**Fecha de la cirugía de inicio de vigilancia**

Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Diagnóstico histopatológico de la biopsia pulmonar**

1. Metástasis viable de TW
2. Negativo para metástasis: Tejido inflamatorio
3. Negativo para metástasis: Reacción granulomatosa
4. Negativo para metástasis: Nódulo infeccioso (especificar)
5. Negativo para metástasis: Fibrosis
6. Negativo para metástasis: Calcificación
7. Negativo para metástasis: cambios por efecto de quimioterapia (especificar)
8. Otros (especificar)

**Presencia de anaplasia en la biopsia pulmonar**

1. Sí
2. No
3. Negativo para metástasis

**Tipo de patrón predominante en reporte histopatológico de la biopsia pulmonar**

1. Trifásico
2. Mixto (especificar)
3. Predominante blastemal
4. Predominante epitelial
5. Predominante estromal
6. Diferenciación rabdiomioblástica
7. Negativo para metástasis
8. Otro (especificar)

**Evolución**

1. Vivo con enfermedad
2. Vivo sin enfermedad
3. Muerto con enfermedad
4. Muerto sin enfermedad
5. Abandono de tratamiento

**Fecha de muerte**

1. No
2. Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Fecha de última consulta**

Fecha (DD/MM/AAAA): \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_