



Universidad Nacional Autónoma de México
Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas, Odontológicas y de la Salud

Maestría en Ciencias Médicas

“Ganancia del cromosoma 1q como factor pronóstico para recaída en pacientes pediátricos con tumor de Wilms (TW)”

Tesis:

Que opta por el grado de
Maestro en Ciencias

Presenta:

Marco Antonio Murillo Maldonado

Tutor Principal:

Dra. Elisa Dorantes Acosta
Hospital Infantil de México Federico Gómez

Ciudad de México, Mayo, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

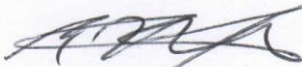


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

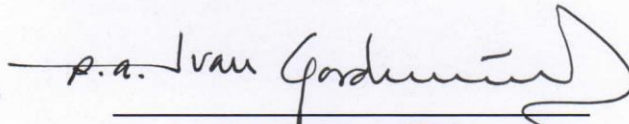
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

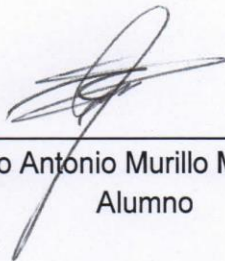
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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



Vo. Bo. Dra. Elisa Dorantes Acosta
Tutor Principal



Vo. Bo. Dr. Onofre Muñoz Hernández
Responsable del Campo Académico
Ciencias Medicas



Marco Antonio Murillo Maldonado
Alumno

Ganancia del cromosoma 1q como factor de riesgo para recaída en pacientes pediátricos con tumor de Wilms (TW)

Índice	Pág.
Resumen.....	4
Antecedentes.....	5
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Pregunta de investigación.....	14
Objetivos.....	14
Hipótesis.....	14
Material y métodos.....	14
Diseño del estudio	
Fuentes para la obtención de la muestra	
Tamaño de la muestra	
Criterios de inclusión y exclusión	
Definición operativa de las variables	
Análisis estadístico.....	19
Tecnología utilizada.....	19
Consideraciones éticas y de bioseguridad.....	19
Resultados	20
Discusión	24
Limitaciones del estudio	29
Bibliografía.....	30
Anexo 1 (carta de aceptación por Comité de Investigación)	32

Ganancia del cromosoma 1q como factor de riesgo para recaída en pacientes pediátricos con tumor de Wilms (TW)

Resumen

El tumor de Wilms (TW) es el tumor renal maligno más frecuente en la edad pediátrica. La incidencia del TW es de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años. En Estados Unidos, se diagnostican alrededor de 500 casos nuevos al año. Aunque los pacientes pediátricos con TW en general tienen buen pronóstico, con tasas de supervivencia global a 5 años de más del 80%, existe un 15% de pacientes que presentan mala evolución.

Al diagnóstico, los pacientes son clasificados en grupos de riesgo para saber la posibilidad de recaída, y de acuerdo al grupo de riesgo se asigna el esquema de quimioterapia. Algunos de los factores utilizados para estratificar a los pacientes son: el tipo de histología del tumor, la etapa del tumor, la respuesta a la quimioterapia y la presencia de marcadores moleculares.

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG), tenemos al año alrededor de 10 pacientes con diagnóstico de TW, de ellos el 80% son de buen pronóstico.

Se realizó un estudio transversal analítico donde se estudió el material que se tiene en el archivo de patología del HIMFG del 2003 al 2013, obtuvimos DNA del tejido incluido en parafina y posteriormente se realizó amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA). Se asociaron los datos obtenidos con los resultados clínicos extraídos del expediente con la ganancia 1q en pacientes con recaída y sin recaída.

En el presente estudio se revisaron un total de 24 pacientes, el estadio de la enfermedad al diagnóstico mostró 58.3% de los casos en estadios avanzados catalogados en estadio III y IV.

Encontramos la siguiente distribución de la ganancia del cromosoma 1q con respecto a los estadios de la enfermedad e histología. Estadio I: 0%, estadio II: 33.3%, estadio III: 44.4%, estadio IV: 11% y estadio V: 11%. Pacientes con histología favorable: 100% de los casos.

Se reportaron 5 recaídas: 4 pacientes con histología favorable (80%) y 1 con histología desfavorable (20%). Encontramos ganancia del cromosoma 1q en 3 casos (60%); y deleciones aisladas de los cromosomas 1p y 16q presentes en 2 casos (40%).

Este estudio abre la posibilidad de buscar este biomarcador en cohortes de pacientes para poder establecer asociaciones estadísticas más robustas.

Antecedentes

El tumor de Wilms (TW) es el tumor maligno renal más frecuente en pediatría, se trata de un tumor embrionario maligno que se origina en el riñón, por una proliferación anormal del blastema metanéfrico que es precursor del tejido renal.

El TW tiene una incidencia de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años. Se diagnostican alrededor de 650 casos nuevos de TW anualmente en Estados Unidos. La máxima incidencia ocurre entre 2 y 4 años de edad, con una mediana de edad al diagnóstico de 44 meses en casos unilaterales y 31 meses en bilaterales. Más del 90% de los pacientes con tumores de Wilms son unilaterales y un 12% de estos casos presentan lesiones multifocales.

En la mayoría de los casos la etiología del TW es de forma esporádica (98.5%) y en un pequeño número de los casos se identifica una mutación genética que puede estar asociada con síndromes como: Beckwith-Wiedeman, Denys-Drash, WAGR y síndrome de hemihipertrofia (1,2).

La presentación clínica habitual incluye una masa abdominal asintomática palpable por un progenitor o el pediatra; en general no hay otros síntomas asociados sin embargo en algunos casos se reportan:

- Dolor abdominal que ocurre en el 40% de los niños.
- Hematuria macroscópica en el 18% y microscópica en el 24% de los pacientes
- Hipertensión presente en el 25% de los casos secundaria a la activación del sistema renina-angiotensina.
- Hipercalcemia
- El 10% de los casos tienen síntomas constitucionales: fiebre, anorexia y pérdida de peso. (2)

La evaluación diagnóstica es a base de estudios de imagen que inicia con una ecografía abdominal y se confirma el origen de la masa renal con una tomografía computada, así como determinar su estadio incluyendo su aparición bilateral y metástasis principalmente en región pulmonar.

El pronóstico de los pacientes con TW es en general bueno para la vida, ya que alcanza una supervivencia global (SG) a 5 años mayor del 80%.

Los factores que intervienen en el pronóstico de estos pacientes son:

- Características histológicas
- Estadio de la enfermedad
- Características moleculares del tumor

Características histológicas:

La histología del TW se compone de proporciones variables de tres patrones: blastemal, estromal y epitelial, que a menudo recapitula diferentes fases de desarrollo renal normal. Se ha correlacionado el comportamiento clínico y la histología del TW, y se reporta que los TW con predominio de blastema tienden a ser muy invasivos y se presentan como estadios avanzadas, sin embargo, estos tumores suelen responder bien a la quimioterapia. Por el contrario, los TW con histología predominantemente epitelial se presentan frecuentemente como estadios tempranos, lo que refleja menos agresividad, sin embargo, son a menudo resistentes a la quimioterapia.

Además se analiza la muestra tumoral en busca de presencia de anaplasia, esta entidad se define por la identificación de núcleos poliploides marcadamente alargados dentro de la muestra del tumor, con hiper cromasia y de mitosis multipolar.

La frecuencia de anaplasia en TW es de aproximadamente 8% y se correlaciona con la edad; es poco frecuente en los primeros 2 años de vida (2%), y posteriormente aumenta a una tasa de alrededor de 13% en los pacientes mayores de 5 años.

Cuando un paciente tiene anaplasia difusa en el TW, se agrupa en la categoría “histología desfavorable” y su ausencia como “histología favorable”. La presencia de histología desfavorable se refleja en resistencia a la quimioterapia, radioterapia y la agresividad del tumor. Este es uno de los factores que ha demostrado mayor significancia pronostica. (2,3,5,9)

Estadio de la enfermedad:

Otro punto importante para establecer el pronóstico de los pacientes con TW es la estadificación.

El sistema de estadificación más aceptado a la fecha es el establecido por el *Oncology Group Staging System* para el tumor de Wilms:

Estadio I: Tumor limitado al riñón, completamente resecado con cápsula renal intacta. El tumor no se rompió antes de la extracción. Los vasos del seno renal no están involucrados. No hay evidencia de tumor en o más allá de los márgenes de la resección.

Estadio II: El tumor se resecó completamente y no hay evidencia de tumor en o más allá de los márgenes de la resección. El tumor se extiende más allá de los riñones, y presenta uno de los siguientes criterios:

- Hay una extensión regional del tumor (es decir, la penetración a la cápsula renal o invasión extensa del tejido blando del seno renal).

- Los vasos sanguíneos dentro de la pieza de nefrectomía fuera del parénquima renal, incluyendo aquellos del seno renal, contienen tumor.

Estadio III: Tumor residual presente no hematógeno limitado al abdomen después de la cirugía. Cualquiera de lo siguiente puede ocurrir:

- Los ganglios linfáticos en el abdomen o en la pelvis están afectados por el tumor. (Compromiso de los ganglios linfáticos en el tórax u otros sitios extra abdominales es un criterio para la etapa IV.)
- El tumor ha penetrado a través de la superficie peritoneal.
- Implantes tumorales se encuentran en la superficie peritoneal.
- Tumor macroscópico o microscópico permanece después de la operación (por ejemplo, células tumorales se encuentran en el margen de la resección quirúrgica en el examen microscópico).
- El tumor no fue completamente resecado debido a la infiltración local en las estructuras vitales.
- Derrame del tumor que ocurre ya sea antes o durante la cirugía.
- El tumor se trata con quimioterapia preoperatoria (con o sin una biopsia independiente del tipo de tru-cut, abierta o aspiración con aguja fina) antes de la extracción.
- Tumor es removido en más de una pieza (por ejemplo, las células tumorales se encuentran en una glándula suprarrenal extirpada por separado; un trombo tumoral dentro de la vena renal se extrae por separado la pieza de nefrectomía). La extensión del tumor primario dentro de la vena cava, en la vena cava torácica y el corazón es considerado estadio III, en lugar de la etapa IV, aunque este fuera del abdomen.

Estadio IV. Metástasis hematógena (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc) o metástasis ganglionares fuera de la región abdomino-pélvica están presentes. (La presencia de tumor en la glándula suprarrenal no se interpreta como metástasis y la estadificación depende de todos los parámetros de estadificación presentes).

Estadio V. Afectación bilateral por tumor renal está presente al momento del diagnóstico. Uno debe intentar clasificar cada lado de acuerdo con los criterios anteriores, sobre la base de la extensión de la enfermedad. (2,3,4,5,9)

Características moleculares del tumor

Se han identificado algunos genes que están implicados en el desarrollo del TW:

- WT1(11p13): Es el primer gen identificado en el desarrollo del este tumor. Este gen regula la transcripción de factores de crecimiento, receptores de factores de crecimiento y otros factores de transcripción, muchos de los cuales están implicados en el crecimiento celular, la diferenciación, y apoptosis. El WT1 es un gen supresor de tumor clásico, lo que requiere la pérdida de ambos alelos para el desarrollo del tumor, pero las alteraciones específicas de un sólo alelo pueden contribuir al crecimiento celular anormal. El producto del gen anormal altera la función del producto del gen

normal (a partir del alelo normal restante) a través de la formación de complejos de proteínas o por medio de interacciones anormales con dianas de ADN. Aproximadamente el 30% y el 40% de los TW presenta pérdida de la heterocigosidad (LOH) para la región WT1.

- **WT2(11p15):** Explica la asociación de TW con el síndrome de Beckwith-Wiedemann (hemihipertrofia, visceromegalia, macroglosia) y una predisposición a los tumores embrionarios como TW y hepatoblastoma. La caracterización molecular del locus WT2 ha revelado por lo menos 10 impresiones génicas, algunos de esos genes incluyen: factor de crecimiento similar a las plaquetas II(IGFII), H19 un traductor RNA y p57, que han sido implicados en la génesis del TW.
- **P53:** Mutaciones constitucionales p53 se asocian con el síndrome de predisposición multi-cáncer conocido como Li-Fraumeni. El TW es un componente poco frecuente de este síndrome. De esta mutación no se ha reportado valor pronostico.

El National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) es un grupo cooperativo internacional que ha completado 5 ensayos clínicos los cuáles han demostrado cambios en las tasas de supervivencia de niños con TW. El NWTSG en sus inicios reportaba una supervivencia global (SG) de 20% antes de la administración de quimioterapia post-nefrectomía, y actualmente con los protocolos vigentes se reportan SG en pacientes con TW de histología favorable de 80-90%, y 33-46% de histología desfavorable (1,2)

El 10% a 20% de pacientes con TW de histología favorable y hasta un 67% con histología desfavorable experimentan recaídas y bajas tasas de supervivencia a pesar de adecuadas estrategias de tratamiento. La mayoría de las recaídas ocurre dentro de los primeros 2 años y los sitios más frecuentes son los pulmones y la pleura. (1,2)

La suma de factores pronósticos es necesaria para identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída de la enfermedad desde el momento del diagnóstico y así modificar la intensidad del tratamiento. (TABLA 1)

TABLA 1. Esquemas actuales de tratamiento para TW:

Esquema	Cirugía	Quimioterapia	Radioterapia
A: Estadio I con histología favorable o desfavorable. Estadio II favorable	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Actinomicina D (18 semanas)	No
B: Estadios III y IV favorable	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Actinomicina D • Doxorubicina (24 semanas)	Si
C: Estadios II al IV desfavorable	Si	<ul style="list-style-type: none"> • Vincristina • Etoposido 	

		<ul style="list-style-type: none"> • Ciclofosfamida • Doxorubicina • <p>(24 semanas)</p>	Si
--	--	---	----

Si bien los factores pronósticos más importantes para clasificar a los pacientes con TW para riesgo de recaída son la etapa y la histología; éstos no predicen con la suficiente precisión el curso clínico de todos los pacientes con TW, por lo que se requieren agregar nuevos marcadores de pronóstico. (3,4,5,9).

Hay una necesidad clínica para mejorar la estratificación de los pacientes con TW y así determinar la terapia de primera línea de acuerdo a la clasificación individual del riesgo de recaída y resistencia a la quimioterapia. (10,11)

En los últimos años se han incluido marcadores moleculares para la toma de decisiones clínicas y además como factores pronósticos en pacientes pediátricos con tumor de Wilms.

Aunque la mayoría de los pacientes con TW de histología favorable tienen buenos resultados, muchos pacientes aún experimentan recurrencia de la enfermedad y muerte por esta neoplasia, incluso entre aquellos pacientes con etapas tempranas de la enfermedad. Además, los enfoques terapéuticos disponibles actualmente exponen a los pacientes a un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad inmediatas y tardías, incluida la toxicidad cardíaca y hepática, neoplasias secundarias y complicaciones del embarazo.

Es necesaria la identificación de factores pronósticos adicionales para identificar prospectivamente aquellos pacientes en el momento del diagnóstico que tienen un mayor riesgo de recurrencia o progresión de la enfermedad.

La pérdida de la heterocigosidad del cromosoma de 1p y 16q en pacientes con tumor de Wilms se describió inicialmente a partir de una cohorte de pacientes del National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) inscritos en el tercer y cuarto estudios (NWTS-3 y NWTS-4), que demostraron resultados inferiores para pacientes con pérdida de la heterocigosidad del cromosoma 1p.

Además, un trabajo prospectivo como parte del NWTS-5 proporcionó datos completos de que los pacientes con pérdida de la heterocigosidad combinada para los cromosomas 1p y 16q, presentaron una supervivencia libre de evento y supervivencia global inferiores; independientemente de la etapa u otros factores pronósticos de la enfermedad.

Sin embargo, solo el 4.6% de los pacientes con TW de histología favorable tenían tumores con pérdida de la heterocigosidad combinada 1p/16q, y se encontró que la pérdida de la heterocigosidad combinada para 1p/16q estaba presente en solo el 9.4% de los casos con enfermedad recurrentes. (10,11,14,19,20)

Este factor pronóstico está presente en una pequeña parte de los niños con TW que presentaran recaída o muerte; lo que indica que otros factores están implicados en la falla al tratamiento y enfatiza la necesidad de identificar nuevos marcadores de pronóstico independientes para la estratificación del tratamiento más eficaz.

Varios estudios adicionales han identificado otros cambios genéticos en el TW. El cambio que ha sido consistentemente reportado en tales estudios es la ganancia del cromosoma 1q; pero a pesar de la fuerza de los datos de estos informes, todos estos estudios han sido realizados en muestras a conveniencia que no fueron tratados consistentemente. (10,11,12,13 y 14)

Los estudios más importantes que exploran la ganancia de 1q en TW se describen a continuación:

Segers y colaboradores (10), que reportaron en una serie de 331 pacientes con TW, la presencia de la ganancia 1q en 64 pacientes (19%); no encontraron diferencia en la prevalencia entre los pacientes que recibían quimioterapia inmediatamente posterior a la nefrectomía y los que recibían quimioterapia preoperatoria; de la misma manera sin diferencias significativas en cuanto a edad al diagnóstico, estadio y anaplasia entre los grupos con y sin ganancia 1q.

El mecanismo fundamental para la ganancia 1q fue una translocación no balanceada con el cromosoma 16q y 1p con los puntos de rompimiento 1q10 a 1q21.

Los resultados revelaron a la ganancia 1q como factor pronóstico negativo para recaída a 5 años con un HR (Hazard Ratio) de 2,45 con un intervalo de confianza al 95% de 1.17-5.15 y una p=0.02; así como en la supervivencia global con un HR de 4.28 con un intervalo de confianza al 95% de 1.59 a 11.53 y un a p=0.004. (10)

		Cariotipo Anormal		1q+		1q-		16q-	
	N (%)	N (%)	P	N (%)	P	N (%)	P	N (%)	P
Pacientes	331	209 (63)		64 (19)		21 (6)		42 (13)	
Edad (años)			<0.001		0.07		0.12		0.003
0-2	113 (34)	54 (48)		15 (13)		4 (4)		3 (3)	
2-4	127 (38)	88 (69)		28 (22)		9 (7)		25 (20)	
>4	91 (28)	67 (74)		21 (23)		8 (9)		14 (15)	
Estadio	312	197 (63)	0.09	62 (20)	0.39	21 (7)	0.05	40 (13)	0.38
I	101 (33)	40 (39)		16 (16)		4 (4)		11 (11)	
II	60 (19)	47 (78)		12 (19)		3 (5)		11 (19)	
III	66 (21)	36 (55)		18 (27)		10 (15)		5 (8)	

IV	56 (18)	12 (27)		12 (22)		3 (6)		9 (16)	
V	29 (9)	12 (41)		4 (14)		1 (3)		4 (14)	
Histología	309	196 (63)	0.07	63 (20)	0.79	21 (7)	1.00	40 (13)	0.05
Anaplasia	22 (7)	5 (23)		5 (23)		1 (5)		6 (27)	

Otra serie reportada por Gratas y colaboradores (11), en un grupo de 212 pacientes pediátricos con tumor de Wilms, reporto la presencia de ganancia 1q en 58 pacientes (27%); identificando una supervivencia libre de evento de 76% con un intervalo de confianza de 63-85% para pacientes con ganancia 1q; y de 93% con un intervalo de 87 a 96% para pacientes sin ganancia 1q.

La supervivencia global a 8 años de 89% con un intervalo de confianza de 78–95% para aquellos con ganancia 1q y de 98% con intervalo de 94 a 99% para quienes no lo presentaron.

La ganancia 1q se encontró asociada con un incremento significativo en las recaídas con un riesgo relativo de 2,72 con una $p=0.0089$ y un riesgo relativo para muerte de 3.04 con una $p=0.067$; pero refieren que dicho análisis fue limitado por el pequeño número de muertes de la cohorte global. (11)

Libre de recaída a 8 años se reporta:

Con ganancia 1q	76%	95% IC 63,85%	$P=0.0024$
Sin ganancia 1q	93%	95% IC 87,96%	$P=0-0024$

Supervivencia global a 8 años

Con ganancia 1q	89%	95% IC 78,95%	$P=0.0075$
Sin ganancia 1q	98%	95% IC 94,99%	$P=0-0075$

De igual manera Hing y colaboradores (30) en una serie de 67 pacientes con TW con histología favorable:

	Recaída: 46	No recaída: 21	P
+1q	27 (59%)	5 (24%)	0.01*
-1p	7 (15%)	2 (10%)	0.91
+12	15 (33%)	7 (33%)	1.00
-16q	10 (22%)	3 (14%)	0.74

Etapa		I	II	III	IV	V
-------	--	---	----	-----	----	---

Recaída	1q+	3	4	11	7	2
	1q-	7	6	4	2	0
No recaída	1q+	1	1	1	2	0
	1q-	4	3	8	1	0

Finalmente Natrajan y colaboradores ⁽¹⁶⁾, en una serie de 76 pacientes pediátricos con el diagnóstico de tumor de Wilms de histología favorable, reportaron la presencia de ganancia 1q en 55% de los casos de recaídas y en 20% de los casos no recaídos; encontrando a la ganancia 1q como un fuerte predictor de la recaída con una $p=0.001$; al igual que asociada con una menor supervivencia global con una $p=0.072$; cabe notar que en cuanto mayor fue la ganancia del cromosoma 1q, se presentaba un peor pronóstico comparado con los que presentaban menor ganancia.

La región más significativa que se reporto fue 1q22-q25; esta región contiene 41 hipotéticos genes codificantes de proteínas, sin embargo con técnicas de PCR en tiempo real no ha revelado un aumento en la expresión de RNAm en las recaídas. ⁽¹³⁾

Los genes candidatos en este estudio fue la ganancia 1q22-q23.1 que incluye una pequeña GTPasa RAB25; que también se ha encontrado presente en una región similar en cáncer de mama y de ovario, y asociado con pobres resultados.

La ganancia 1q25.3, 1q31 y 1q42 fueron también considerados candidatos sugiriendo que puede existir más de una región asociada con la recaída del tumor de Wilms en el cromosoma 1. ^(10,12,13)

Todos estos objetivos moleculares incluyen un alcance de estudios mucho más amplio, que abarca análisis exploratorios de nuevos biomarcadores potenciales, incluidos los ácidos nucleicos en el tumor, así como circulantes detectables en sangre y orina, para el diagnóstico y el pronóstico.

A nivel internacional, se están realizando múltiples esfuerzos para explorar el papel de estos biomarcadores.

Por lo que es necesaria la realización de más estudios que confirmen la relación entre la ganancia 1q y el pronóstico en los pacientes con TW, sobre todo en nuestra población donde no se ha reportado ningún estudio similar; lo que permita una estratificación del riesgo refinado para una adecuada orientación e intensidad de la terapia médica y quirúrgica implementada.

La mejora en los resultados dependerá de la estratificación más precisa de los pacientes que incluyan a los nuevos factores de pronóstico.

Nuestro objetivo principal es incrementar la supervivencia de pacientes con TW y minimizar la toxicidad asociada con quimioterapia, de acuerdo con los estudios antes

mencionados, se requiere de nuevos biomarcadores para mejorar el esquema actual de estratificación de riesgo. (10,11,14)

Es de suma importancia validar biomarcadores como la ganancia de 1q, para encontrar mutaciones del gen conductor, evaluar la importancia pronostica y desentrañar la heterogeneidad del tumor con el objetivo final de mejorar la estratificación del tratamiento y delinear nuevos objetivos terapéuticos. (20)

Planteamiento del problema

Los pacientes pediátricos con TW cursan en general con un buen pronóstico con una supervivencia global a 5 años que ha alcanzado más del 80%; tal impacto se debe en gran parte a la estratificación de riesgo en cada uno de los pacientes y su tratamiento dirigido.

Sin embargo se reportan recaídas hasta del 50% en pacientes con TW de histología desfavorable y 10-20% con histología favorable. Es por ello que se requieren investigaciones a nivel nacional e internacional para identificar nuevos marcadores moleculares que se sumen a los factores pronósticos ya determinados para mejorar la estratificación de los pacientes y disminuir el riesgo de recaída tumoral o resistencia al tratamiento; estableciendo un manejo más dirigido para favorecer la buena respuesta a la quimioterapia y radioterapia; y de la misma manera evitar efectos adversos innecesarios.

Justificación

La relevancia de este estudio estriba en que un porcentaje importante de pacientes con tumor de Wilms tienen un pronóstico aceptable, sobre todo cuando presentan factores pronósticos favorables, conocidos al momento: histología favorable, estadios iniciales de la enfermedad y buena respuesta inicial al tratamiento.

Sin embargo, existe un porcentaje de pacientes que tienen un mal desenlace, presentando recaídas o incluso la muerte; independientemente de presentar los factores pronósticos favorables ya comentados; por ello es trascendental identificar nuevos factores pronósticos que puedan orientar al clínico para completar su clasificación de riesgo de recaída o mala respuesta al tratamiento y tratar de una manera más eficaz a los pacientes con esta patología.

Las características clínicas de nuestros pacientes, así como el estadio de su enfermedad y tipo de histología del tumor son muy valiosos como factores pronósticos para adecuar

una terapia estratificada al riesgo de recaída; sin embargo estudios recientes reportan que no son suficientes y que se requiere la investigación de nuevos marcadores moleculares para mejorar la clasificación actual de estratificación de riesgo.

La meta central del tratamiento para pacientes con tumor de Wilms es incrementar la supervivencia y minimizar la toxicidad asociada con quimioterapia y radioterapia.

Pregunta de investigación

¿Es la ganancia 1q un factor que se asocia para recaídas en pacientes pediátricos con Tumor de Wilms?

Hipótesis

La ganancia 1q tendrá una correlación positiva con el número de pacientes pediátricos con recaídas de Tumor de Wilms.

Objetivo

Determinar la asociación entre la presencia de “ganancia 1q” con recaídas de Tumor de Wilms de pacientes pediátricos.

Metodología

Diseño del estudio:

Transversal descriptivo comparativo

A través de este estudio se identificaron los casos prevalentes con TW clasificados como de buen pronóstico por tener histología favorable, o de mal pronóstico por tener histología desfavorable, en una población de pacientes pediátricos durante un periodo de observación definido del 2003 al 2013.

Obtuvimos una muestra representativa de los pacientes con tumor de Wilms que desarrollaron o no el evento en estudio; definido como recaída.

Fuentes para la obtención de la muestra:

Seleccionamos a los sujetos de estudio en función de la presencia o ausencia de la recaída en pacientes con TW en estudio. Posteriormente, estimaremos en estos grupos las diferencias en la exposición.

Se analizaron las muestras de tumor proveniente de los archivos de patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Procesamiento de muestras:

A través de este estudio se identificaron los casos prevalentes con TW clasificados como de buen pronóstico por tener histología favorable y estadios tempranos de la enfermedad, o de mal pronóstico por tener histología desfavorable o estadios avanzados; en una población de pacientes pediátricos durante un periodo de observación definido del 2003 al 2013 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

De cada muestra (pieza quirúrgica de tumor de Wilms) incluida en parafina se extrajo ADN con el kit Wizard SV Genomic DNA Purification System, Promega; para posteriormente realizar la amplificación de sondas dependientes de ligandos múltiples.

Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA). Se realizó el ensayo de MLPA; esta técnica desarrollada por la empresa MRC-Holland y publicada en 2002 como un método semicuantitativo para el análisis selectivo de los cambios en el número de copias del ácido desoxirribonucleico. Se ha desarrollado un ensayo comercial de MLPA basado en la discriminación de longitud de los productos de ligación para la detección de aneuploidías en los cromosomas X, Y, 13, 18 y 21.

Este ensayo puede incluir también 20 síndromes por microdelección con implicaciones clínicas.

MLPA permite la cuantificación relativa de hasta 50 secuencias diana diferentes en una reacción y no requiere células vivas o en cultivo celular. Como es el caso de tejido de patología en parafina. Es menos intensiva en trabajo y menos costosa en comparación con cariotipo FISH. El método de MLPA se ha aplicado ampliamente, además de las aneuploidías, en el diagnóstico molecular de enfermedades genéticas tales como el tipo de distrofia muscular de Duchenne (DMD) y ataxia espino-cerebelosa.

En el tumor de Wilms (WT); que es el tumor renal pediátrico más común. La mayoría de los casos ocurren esporádicamente más que de otra manera.

Se necesitan herramientas para clasificar a estos pacientes con tumor de Wilms de alto riesgo para intensificar el tratamiento, o reducir la carga del mismo en los pacientes de bajo riesgo.

La sonda tumoral P380-B1 Wilms se puede usar para determinar el estado del número de copias del cromosoma brazos 1p (7 sondas), 1q (5 sondas), 16p (3 sondas) y 16q (6 sondas). Esta sonda se puede usar para determine el número de copias de MYCN en

2p24.3 (3 sondas), FBXW7 en 4q31.3 (3 sondas), WT1 en 11p13 (3 sondas), TP53 en 17p13.1 (3 sondas) y AMER1 (anteriormente conocido como FAM123B) en Xq11.2 (3 sondas).

Además, se incluyen sondas de flanqueo (para los brazos 2p, 2q, 4q, 11p, 17p, Xp y Xq) para facilitar la determinación del alcance de una eliminación o duplicación. Además, se incluyen 10 sondas de referencia en este probemix, detectando 10 ubicaciones cromosómicas autosómicas diferentes que tienen una copia relativamente estable en las muestras de tumor de Wilms.

Probemix está diseñado para detectar cambios en el número de copias de una o más secuencias en el genes y regiones cromosómicas mencionados anteriormente en una muestra de ADN. Deleciones heterocigotas de secuencias autosómicas de reconocimiento deberían dar una altura de pico relativa reducida del 35-50% del producto de amplificación de esa sonda.

Protocolo MLPA

1. Desnaturalización del ADN
2. Hibridación de sondas para muestras de ADN
3. Ligación de sondas hibridadas
4. Amplificación por PCR de sondas ligadas
5. Separación de fragmentos por electroforesis capilar
6. Analizar los resultados con Coffalyser

Tamaño de la muestra:

El cálculo de muestra por proporciones estima 29 casos por grupo, (con y sin recaída) el tamaño de muestra se calculó para encontrar diferencias entre proporciones

$$n: ((pq+rs)*K)/(p-q)^2$$

p=	55%	frecuencia relativa del resultado en el grupo 1
		frecuencia relativa de sujetos sin el resultado (1-
q=	45%	p)
r=	20%	frecuencia relativa del resultado en el grupo 2
		frecuencia relativa de sujetos sin el resultado (1-
s=	80%	r)
Za=	1.96	dos colas anotar 1.96. Una cola 1.645.
Zb=	1.282	Constante
K=	10.51	

La muestra de estudio se obtuvo a partir de la población de pacientes con TW del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo de tiempo establecido.

Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos del Hospital Infantil de México Federico Gómez con diagnóstico de TW.
- Pacientes pediátricos con TW que hayan recibido el esquema de quimioterapia del protocolo nacional como primera línea de tratamiento.
- Pacientes pediátricos con TW con 2 o más años de vigilancia en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Grupo 1:

Seleccionaremos a los pacientes del estudio en función de la presencia de recaída de TW y buscaremos si presenta o no la ganancia 1q.

Grupo 2:

Seleccionaremos a los pacientes del estudio en función de no haber presentado recaída de TW y buscaremos si presenta o no la ganancia 1q.

Criterios de exclusión:

- Aquellos pacientes donde el material incluido en parafina no sea útil para el análisis.
- Cuando no se tenga el expediente clínico.
- Presencia de síndromes genéticos asociados con TW.

Criterios de eliminación:

- Deseo voluntario de abandonar el estudio.

Periodo de estudio:

2003-2013

Población de estudio:

Banco de tejidos de pacientes con TW del Departamento de Patología del Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Registro del archivo del Hospital Infantil de México Federico Gómez reporta en el periodo 2003-2013.

Exposición

Presencia o no de la ganancia 1q.

Definición operativa de las variables:

Variables	Nivel Metodológico	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de dato	Escala de medición
Recaída del tumor de Wilms	Dependiente	Presencia de células tumorales, posterior a la remisión del tumor	Presencia en estudio de imagen y confirmado por biopsia de una lesión por tumor de Wilms; posterior a haber sido reportada remisión.	Nominal	Nominal
Ganancia 1q	Independiente	Presencia de ganancia 1q	Presencia de ganancia 1q con técnica MLPA	Nominal	Nominal
Histología	Independiente	Presencia de anaplasia	Presencia de anaplasia por microscopía directa	Nominal	Nominal
Estadio de la enfermedad	Independiente	Estadificación según la progresión de la enfermedad	Estadificación de la enfermedad según los reportes de tomografía y patología	Ordinal	Ordinal
Edad	Independiente	Edad en años y meses cumplidos	Edad en años y meses cumplidos	Cuantitativo a continua	Razón

Plan de análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva, calculando medias, medianas, modas y rangos.

Estimamos medidas de efectos de asociación absoluta, (diferencia de prevalencias) y relativa (razón de prevalencias). Estas razones de prevalencias o momios (RM), lo cual indican la frecuencia relativa de la exposición o condición en estudio entre los dos grupos.

La RM de exposición en los pacientes del grupo 1 se estima dividiendo los pacientes expuestos sobre los no expuestos; de manera similar con el grupo 2.

Se calcularon tanto la prevalencia total y excesos de prevalencias.

Tecnología a utilizar

Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real. Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (*MLPA*)

Financiamiento: Propuesta presentada al programa de fondos federales (Aprobada).

Consideraciones éticas y de bioseguridad

El proyecto se sometió a la consideración del Comité de Investigación del Hospital Infantil de México Federico Gómez, con resultado favorable.

Documento: DG/1000/141/2015

Protocolo: HIM 2015-048

Investigación sin riesgo.

Técnicas y métodos de investigación documental, no se realiza intervención o modificación relacionada con variables fisiológicas, psicológicas o sociales, es decir, sólo entrevistas, revisión de expedientes clínicos, cuestionarios en los que no se traten aspectos sensitivos de su conducta

Resultados

Tabla 2. Características generales de la población en estudio.

En el presente estudio se revisaron un total de 24 pacientes, con las siguientes características clínicas, 10 fueron femeninas y 14 masculinos; con una mediana de edad de 3.9 años con un rango de 1 a 10 años. Los síntomas y signos más representativos en este grupo de pacientes fueron: la presencia de hematuria en 11 casos (45.8%) e hipertensión en 6 pacientes (25%); el riñón más afectado fue el derecho en 12 casos (50%), y la presentación bilateral se reportó en 2 casos (8.3%).

El principal componente histológico reportado fue el trifásico con 18 pacientes (75%), seguido del blastemal en 5 casos (20%); la presencia de anaplasia difusa o histología desfavorable se identificó en un total de 3 niños (12.5%).

Otra característica importante de nuestra población fue el estadio de la enfermedad al diagnóstico con un 58.3% de los casos en estadios avanzados catalogados en estadio III y IV. Se encontró la siguiente relación de casos con respecto al estadio: Estadio I con 2 casos (8.3%), estadio II con 6 casos (25%), estadio III con 10 (41.6%), estadio IV con 4 (16.6%) y finalmente estadio V con 2 pacientes (8.3%).

Esta alta incidencia de pacientes en estadios avanzados, se vio reflejada en el tratamiento. El 100% de los pacientes recibió quimioterapia en base a los protocolos nacionales para el tratamiento de tumor de Wilms y el principal esquema de manejo fue el B de los protocolos nacionales con 19 pacientes (79%); así también un importante número de pacientes requirió la aplicación de radioterapia, 14 pacientes (58%).

Se reportaron 5 recaídas: 4 pacientes con histología favorable (80%) y 1 con histología desfavorable (20%); de los estadios que predominaron en los pacientes que presentaron recaída fueron los siguientes; el 60% correspondió al estadio III con 3 casos, estadio II y IV con 1 caso respectivamente.

Solo se reportó una defunción en nuestro estudio con las siguientes características: tumor con histología desfavorable y estadio IV.

Finalmente las afecciones genéticas identificadas en nuestro grupo de estudio relacionadas con la ganancia del cromosoma 1q se reportaron en 9 casos (37.5%); la deleción 16q/1p se encontró en solo 2 pacientes (8.3%%); sin embargo se mostró de manera aislada deleción del cromosoma 16q en 6 casos (25%) y 4 casos (16.6%) deleción en el cromosoma 1p.

En los pacientes que presentaron recaída se encontraron las siguientes alteraciones genéticas: ganancia del cromosoma 1q en 3 casos (60%); y deleciones aisladas de los cromosomas 1p y 16q presentes en 2 casos (40%).

Tabla 2. Datos generales de los pacientes.

#	Sexo	Edad	Hematuria	Hipertensión	Riñón	Histología	HD	Estadio	QxTx	RxTx	Recaída	Defunción	+1q	-16q/-1p
1	M	2	Si	No	D	Trifásico	No	III	B	Si	No	No	No	Si
2	F	6	Si	No	D	Blastemal	No	I	B	No	No	No	No	Si
3	M	3	No	Si	D	Trifásico	No	III	B	Si	No	No	Si	Si
4	M	1	No	No	I	Trifásico	No	II	B	No	No	No	No	No
5	F	1	No	Si	D	Trifásico	No	III	B	Si	No	No	No	Si
6	M	3	No	Si	I	Trifásico	No	III	B	Si	Si	No	Si	No
7	F	3	No	No	D	Trifásico	No	II	B	No	No	No	Si	No
8	M	2	No	No	A	Blastemal	No	V	B	No	No	No	Si	No
9	F	4	Si	Si	D	Trifásico	No	II	B	No	No	No	No	Si
10	M	3	Si	No	D	Blastemal	No	III	B	No	No	No	No	No
11	M	6	Si	No	I	Trifásico	No	II	B	No	Si	No	Si	No
12	F	3	No	No	I	Trifásico	Si	IV	C	Si	Si	Si	No	Si
13	M	2	Si	No	D	Blastemal	No	III	B	Si	No	No	Si	No
14	F	4	No	Si	A	Trifásico	No	V	B	Si	No	No	No	No
15	M	4	Si	No	I	Necrosis	No	IV	C	Si	No	No	No	No
16	F	8	Si	No	D	Trifásico	No	III	B	Si	Si	No	Si	Si
17	F	6	No	No	I	Trifásico	No	III	B	Si	Si	No	No	No
18	M	2	No	Si	I	Trifásico	Si	IV	C	Si	No	No	No	Si
19	M	5	Si	No	D	Trifásico	No	II	B	No	No	No	No	Si
20	M	5	No	No	D	Trifásico	No	IV	B	Si	No	No	Si	Si
21	F	2	No	No	D	Trifásico	Si	III	C	Si	No	No	No	No
22	F	6	Si	No	I	Trifásico	No	I	A	No	No	No	No	No
23	M	3	No	No	I	Trifásico	No	II	B	No	No	No	Si	Si
24	M	10	Si	No	I	Blastemal	No	III	B	Si	No	No	No	Si

Tabla 3: Amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (MLPA)

Gene	Chrom. locus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
RPS6KA3	Xp22.12		Red				Green					Red				Green		Green						
WTX	Xq11.1	Green	Red	Green			Green	*	Green	Red	*				Green	Green		Green			Green	Green		
CHM	Xq21.2	Green	Red				Green			Red		Red				Green		Green		Red				
TNFRSF18	1p36.33		Green																		Green	Green		
CHD5	1p36.31					Green									Green		Red	Red				Green	*	
MIR34A	1p36.22									Green														
MFN2	1p36.22		Green							Green														
ABCA4	1p22.1		Green																Green					
HMGCS2	1p12		Green																Green					
BCL9	1q21.2			Red			Red	Red	Red		Red		Red		Red							Red		Red
MPZ	1q23.3			Red			Red	Red	Red		Red		Red		Red									
KISS1	1q32.1			Red			Red	Red	Red		Red		Red		Red						Red			Red
IRF6	1q32.2			Red			Red	Red	Red	Green		Red		Red	Red									
SDCCAG8	1q43			Red			Red	Red	Red		Red		Red		Red						Red			
MYCN	2p24.3			Green										Red								Green		
PAX3	2q36.1			Green											Red									
PKD2	4q22.1					Green					Green													
FBXW7	4q31.3										Green													
IGF2	11p15.5			Green						Green				Green								Green		
WT1	11p13				Green		Red							Green										
CREBBP	16p13.3											Red			Red									Red
ABCC6	16p13.11			Green						Green		Red												Red
VKORC1	16p11.2			Green						Green		Red			Red									
SALL1	16q12.1		Green								Green				Red								Green	Green
SLC12A3	16q13		Green								Green											Green	Green	Green
TK2	16q21		Green																			Green	Green	Green
CDH1	16q22.1		Green								Green											Green	Green	Green
MLYCD	16q23.3		Green			Red																Green	Green	Green
FANCA	16q24.3		Green																			Green	Green	Green
TP53	17p13.1								Green		Green							Green		Green				Red
RAI1	17p11.2			Green									Green							Green		Green	*	

Las áreas verdes muestran señales de sonda < 0.7 (delección/parcial delección); las áreas rojas muestran señales de sonda > 1.2 (duplicación/ duplicación parcial).

En los ensayos MLPA se determinaron alteraciones genéticas en 23 pacientes con tumor de Wilms.

Las alteraciones observadas con más frecuencia fueron la delección de AMER1/duplicación de 1q en 7 casos (29%); la delección de AMER1/delección 16q en 3 casos (12.5 %), la delección de 1p/16q en 2 casos (8.3 %). El locus cromosómico 1p36 se encontró deletado en 6 casos (25.8%) y en combinación con ganancia de 1q sólo se observó en un caso.

El gen AMER1 se observó alterado en 13 casos (54%), mostrando delección en 11 (45.8%) y duplicación en 2 casos (8.3%). La ganancia en 1q se observó en 9 casos

(37.5%) siendo una de las alteraciones más constantes. En el gen WT1 se observó alteración en 4 casos (16.6 %); el gen IGF2 mostró delección en 4 casos (16.6%).

El gen MYCN se observó con aumento en el número de copias en 1 caso (4%) y delección en 3 casos (12.5 %); el gen TP53 mostró delección en 4 casos (16.6%).

Discusión

En el presente estudio identificamos por primera vez la presencia de ganancia 1q en pacientes pediátricos con TW de Hospital Infantil de México Federico Gómez; dicha alteración genética la relacionamos con la evolución de cada paciente, para fortalecer de esta manera nuestra hipótesis e iniciar las bases para considerarlo como un factor pronóstico sin perder de vista el objetivo de mejorar las estrategias actuales de tratamiento de pacientes con TW basándonos en los intentos de predecir el riesgo de progresión o recurrencia de la enfermedad oncológica.

La mayoría de los autores en revisiones recientes consideran al estadio o etapa de la enfermedad y la histología como los criterios más relevantes para determinar el pronóstico y orientar la terapia médica. Destaca la presencia de anaplasia difusa que es considerado actualmente el factor pronóstico en uso, más importante que refleja la respuesta al tratamiento en este tipo de pacientes. Esta característica se asocia con tasas más altas de recurrencia, metástasis y muerte. (20,22,24)

De manera creciente, varios autores en diversas partes del mundo, han iniciado la búsqueda de la ganancia 1q en pacientes pediátricos con TW. El enfoque actual de la estratificación del riesgo ha alcanzado sus límites de lo que se puede lograr mediante las combinaciones de características clínicas y patológicas. Los mecanismos biológicos implicados en la respuesta al tratamiento tumoral todavía necesitan ser descubiertos y asociados con los factores pronósticos actuales para mejorar aún más la predicción del riesgo de recaída de cada niño. (10,19,21,23)

De la población de nuestro estudio (24 pacientes), se encontraron los siguientes resultados que tienen impacto sobre el pronóstico de nuestros pacientes y en las conclusiones; la edad media de nuestra población en estudio fue de 3.9 años que es similar de lo referido en otras series donde reportan edad media al diagnóstico entre 3.4 años para niños y 3.9 años para niñas. (2)

Otros autores como Cunningham y colaboradores reportan en un estudio global una media de edad al diagnóstico tan bajas como de 1.7 años en una población de la India y de hasta 5.4 años en otra de Nigeria. (27)

Factor trascendental y relacionado con la etapa de la enfermedad al diagnóstico y el porcentaje de presencia de anaplasia difusa; esta última reportada en 8% de pacientes pediátricos con TW, directamente proporcional con la edad; para pacientes menores de 2 años está presente en el 2% de los casos y para mayores de 5 años hasta en un 13%. (2)

Sá Pereira y colaboradores reportaron tan solo 5% de anaplasia difusa en su grupo de estudio, y Cone y colaboradores en su estudio sistemático refiere hasta 10.2% la presencia de anaplasia difusa en pacientes con TW. (23,24)

Sin embargo, en nuestro estudio encontramos anaplasia difusa en el 12.5% de los casos; valor mayor al referido por otros autores; tal característica histológica afecta la respuesta al tratamiento y el pronóstico de nuestros pacientes, reflejado en las tasas de recaída supervivencia.

Con respecto a la etapa o estadio de la enfermedad en nuestros pacientes con TW se distribuyó de la siguiente manera: Estadio I: 8.3%, estadio II: 25%, estadio III: 41.6%, estadio IV: 16.6% y estadio V: 8.3%. Requiriendo tratamiento para pacientes de alto riesgo 58% de los casos de nuestra población en estudio (estadio III y IV), con el mayor riesgo de toxicidad por la radioterapia y quimioterapia.

Estudios realizados por Cone y colaboradores reportan los siguientes porcentajes: Estadio I: 28.5%, estadio II: 26.4%, estadio III: 24.5%, estadio IV: 14.1% y estadio V: 1.7%. (24)

Cunningham y colaboradores reportaron en estudios alemanes la siguiente distribución de los estadios: Estadio I: 58%, estadio II: 11%, estadio III: 8%, estadio IV: 20% y estadio V: 3%. Estudios ingleses reportan: Estadio I: 60%, estadio II: 19%, estadio III: 20%, estadio IV y V: 1%. Finalmente en estudios de población de Sudan se reportó: Estadio I: 3%, estadio II: 19%, estadio III: 68%, estadio IV: 11%, sin reporte de estadio V. (27)

Comparado con las poblaciones donde se reportan diagnósticos en estadios más tempranos; en nuestro estudio se identifica en retraso en el diagnóstico; sumando prácticamente un 60% de pacientes en etapas avanzadas, estadios III y IV; siendo uno de los factores que contribuye a resultados desfavorables en nuestra población. El retraso en el diagnóstico afecta la evolución y el pronóstico de los pacientes con TW y complica el estudio de nuevos factores pronósticos independientes; además de reflejar

una deficiente educación entre los proveedores de atención primaria para el diagnóstico del tumor de Wilms.

Nuestra variable desenlace, recaída del proceso tumoral, se presentó en un 20.8% de total de los casos revisados; el porcentaje reportado de recaídas en los pacientes con TW de histología favorable fue de 19%, a diferencia de los pacientes con histología desfavorable que fue del 33%.

El 60% de los pacientes que presentaron recaídas se clasificaron como estadio III; 15% estadio II y 15% estadio IV. El principal sitio de recaída fue a pulmón en el 60% de los casos y 40% a lecho tumoral.

A diferencia de lo reportado por otros autores donde aproximadamente el 15% de los pacientes con tumor de Wilms con histología favorable y 50% de los pacientes con anaplasia difusa experimentaron recaída y la mayoría de estas se presentó dentro de los 2 primeros años a partir del diagnóstico; los sitios más comunes de recaída reportados fueron pulmón y pleura, lecho tumoral e hígado. (2)

De la misma manera Minuo y colaboradores reportan que solo el 10% de los pacientes pediátricos con TW de histología favorable y el 25% con histología desfavorable presentaron recaída. (26)

En nuestra población en estudio, el porcentaje de recaída se reportó más alto para los pacientes con histología favorable con respecto a otros estudios; no así para los pacientes pediátricos con TW de histología desfavorable que se mostró dentro de los porcentajes referidos por otros autores. Sin olvidar que nuestro tamaño de muestra que podría modificar estas observaciones; además del retraso en el diagnóstico ya comentado, detectándose esta enfermedad en estadios avanzados, afectando el pronóstico de los pacientes y aumentando el riesgo de recaída, incluso en los pacientes con TW de histología favorable. El 60% de nuestros pacientes que recayeron se clasificaron en estadio III.

En este estudio al igual que otros autores previamente referidos, encontramos pacientes en estadios tempranos de la enfermedad y con reporte de histología favorable que presentaron recaída, es decir sin factores de riesgo que la justifiquen, por lo que sugerimos que el enfoque actual de la estratificación del riesgo ha alcanzado sus límites de lo que se puede lograr mediante las combinaciones de características clínicas y patológicas y es indispensable desarrollar estrategias para un uso estratificado por riesgo más preciso de quimioterapia y radioterapia; y esto se lograra con la investigación de biomarcadores como la ganancia del cromosoma 1q.

Identificamos la ganancia del cromosoma 1q en pacientes pediátricos con TW, primer estudio en la población mexicana. Se obtuvo material genético adecuado de 24 piezas de patología y se corrió la prueba MLPA de forma satisfactoria en 23 muestras.

La presencia de ganancia del cromosoma 1q se reportó en 37.5% de las muestras analizadas y todos los pacientes se presentaron con histología favorable; similar a lo publicado por Aldrink y colaboradores, que reportan presencia de la ganancia del cromosoma 1q en el 30% de los casos de pacientes pediátricos con TW de histología favorable y concluye el autor que predice supervivencias menores tanto libre de enfermedad como global, independientemente de los estadios de la enfermedad o histología y lo consideran para futuras investigaciones como marcador pronóstico. (21,23)

Diferentes autores han encontrado valores similares a los de nuestro estudio, con identificación de la ganancia 1q entre 19% y 28% de los pacientes pediátricos con TW. (10,11,13,19,24,29)

Encontramos la siguiente distribución de la ganancia del cromosoma 1q con respecto a los estadios de la enfermedad e histología. Estadio I: 0%, estadio II: 33.3%, estadio III: 44.4%, estadio IV: 11% y estadio V: 11%. Pacientes con histología favorable: 100% de los casos.

Diferentes autores reportan cifras similares con respecto a que no existe predominio por estadios avanzados de la enfermedad: Estadio I: 20%, estadio II: 31%, estadio III: 37%, estadio IV: 27%. No obstante, en la identificación de la ganancia del cromosoma 1q en los dos grupos histológicos si encontramos diferencias importantes con respecto a nuestro estudio, la ganancia del cromosoma 1q se encontró en el 20% de los pacientes pediátricos con TW de histología favorable y en 23% de los casos con histología desfavorable. (10,11,19)

Con lo identificado en nuestro estudio y lo reportado por los diferentes autores respalda considerar a la ganancia del cromosoma 1q como un factor independiente a las demás características pronosticas del TW, tanto clínicas como patológicas que le confieren los diferentes tipos de riesgo.

Destaca en nuestro estudio se presencia de la ganancia del cromosoma 1q en el 60% de las recaídas de los pacientes pediátricos con TW; similar a lo reportado Natrajan y otros dos estudios donde identificaron la ganancia del cromosoma 1q en 55% y 59% de los casos de recaída. (11,13,30)

El patrón de recaídas en este estudio mostro las siguientes diferencias con respecto a la ganancia del cromosoma 1q; el 13.3% de los pacientes sufrió recaída del grupo donde no se identificó la ganancia del cromosoma 1q y en 33.4% de los pacientes donde se encontró esta alteración genética presento recaídas.

Algunos autores con respecto a las recaídas no mostraron patrones diferentes entre los portadores o no de la ganancia 1q con los siguientes valores; pacientes con recaída de pulmón 41% en pacientes con ganancia 1q y 52% en pacientes sin ganancia 1q; con recaída a lecho quirúrgico 16% en pacientes con ganancia 1q y 18% en pacientes sin ganancia 1q; recaída a abdomen y pelvis 15% y 20% con o sin ganancia del cromosoma 1q respectivamente; otros sitios 28% y 9% con y sin ganancia del cromosoma 1q respectivamente.⁽¹⁹⁾

La ganancia del cromosoma 1q tiene mayor prevalencia que algún otro biomarcador; ya reportado por algunos autores incluyendo nuestro estudio en población pediátrica mexicana con presencia en un 37.5% de los casos de TW.

Iniciamos bases para considerarlo un factor pronóstico respaldados con la bibliografía internacional y la información obtenida de este estudio relacionando la ganancia del cromosoma 1q y las recaídas. Aunque faltan más estudios prospectivos para confirmar dicha propuesta.

A pesar de los buenos resultados de supervivencia general de la mayoría de los pacientes con TW, se necesitan más esfuerzos para disminuir los efectos tardíos del tratamiento y desarrollar estrategias para un uso estratificado por riesgo más preciso de quimioterapia y radioterapia.

Los avances significativos en los métodos de tratamiento multidisciplinarios han llevado a una supervivencia a largo plazo con tasas hasta del 90%. Sin embargo, la morbilidad asociada con el tratamiento sigue siendo un problema para muchos pacientes y además el 50% de los niños que recaen fallecen (24,26). Una adecuada estratificación de los niños mejorará su pronóstico y los pacientes con mayores posibilidades de recaída basados en la biología del tumor podrán identificarse de manera prospectiva y ser más agresivos en el tratamiento para disminuir la probabilidad de falla al tratamiento. También en los pacientes de bajo riesgo de recaída se disminuiría la intensidad del tratamiento con la consiguiente menor morbilidad.

Estudios posteriores están justificados con el objetivo de optimizar la supervivencia al tiempo que se minimizan los efectos tardíos mediante un enfoque individualizado basado en el riesgo. Además de programas de detección oportuna para determinación de ganancia 1q.

El análisis estuvo limitado por el número de pacientes incluidos en este estudio. Por lo tanto las conclusiones determinadas por lo descrito en los resultados, podrían estar sesgadas por el número de pacientes; sin embargo, se encontró en nuestra población la ganancia del cromosoma 1q en 37.5% de los casos analizados y en el 60% de las recaídas reportadas, a diferencia de lo que se encontró con el marcador 1p/16q que se presentó en el 8.3% de los casos y en el 0% de las recaídas. A reserva por las características de nuestra población estudiada.

Estudios posteriores están justificados, además de programas de detección oportuna para determinación de ganancia 1q. Lo aquí descrito demuestra la posible utilidad de la ganancia del cromosoma 1q como marcador molecular y factor pronóstico, sin embargo faltarían estudios con una población mayor para poder establecerlo.

Limitaciones del estudio

Con este estudio no se pueden estimar de manera directa la incidencia o el riesgo relativo del factor explorado.

Las principales limitaciones de este estudio fueron las siguientes; la primera de carácter biológico, porque no en todos los casos se obtuvo el material adecuado para las pruebas, y la segunda fue el número de los pacientes.

Referencias

1. Grundy PE, Breslow NE, Sierra L, Perlman E. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms' tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal Clinical Oncology*. 2005; 23: 7312-7321.
2. Pizzo PA, Poplack DG, et al. Principles and practice of pediatric oncology. 2007 (1): 865-882.
3. Wenliang L, Kessler P, Yeger H, Alami J, Reeve AE. A gene expression signature for relapsed of primary Wilms' tumors. *Cancer Res*. 2005; 65: 2592-2601.
4. Takahashi M, Yang XJ, Lavery TT, et al. Gene expression profiling of favorable histology Wilms' tumor and its correlation with clinical features. *Cancer Res*. 2002; 62:6598-6605.
5. Altura RA, Valentine M, Li H. Identification of novel regions of deletion in familial Wilms' tumor by comparative genomic hybridization. *Cancer Res*. 1996; 56: 3837-3841.
6. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumors predicts and adverse outcome. *Cancer Res*. 1994; 54: 2331-2333.
7. Maw HA, Grundy PE, Millow LJ, et al. A third Wilms' tumor locus on chromosome 16q. *Cancer Res*. 1992; 52: 3094-3098.
8. Huff V, Reeve AE, Leppert M, et al. Nonlinkage of 16q marker to familial predisposition to Wilms' tumor. *Cancer Res*. 1992; 52: 6117-6120.
9. Wang-Wou S, Soukup S, Bove K, et al. Chromosome analysis of 31 Wilms' tumor. *Cancer Res*. 1990; 50: 2786-2793.
10. Segers H, van den Heuvel-Eibrink M, Williams R, et al. Gain of 1q is a marker of poor prognosis in Wilms' tumors. *Genes, chromosomes and cancer*. 2013; 52: 1065-1074.
11. Gratias E, Jennings L, Anderson J, et al. Gain of 1q is associated with inferior event-free and Overall survival in patients with favorable histology wilms tumor. *Cancer*. 2013; 119: 3887-94.
12. Mdzin R, Murch A, Charles A. Cytogenetic findings in Wilms' tumour: a single institute study. *Pathology*. 2010; 42(7): 643-49.
13. Natrajan R, Williams RD, Hing SN, et al. Array CGH profiling of favourable histology Wilms tumours reveals novel gains and losses associated with relapsed. *Journal of pathology*. 2006; 210: 49-58.
14. Dome J, Fernández C, Mullen E, et al. Children's oncology group's 2013 blueprint for research: renal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2014; 60: 994-1000.

15. Williams R, Hing S, Greer B, et al. Prognostic classification of relapsing favorable histology Wilms tumor using cDNA microarray expression profiling and support vector machines. *Genes, chromosomes and cancer*. 2004; 41: 65-79.
16. Natrajan R, Little S, Reis-Filho J, et al. Amplification and overexpression of CACNA1E correlates with relapse in favorable histology Wilms' tumors. *Clin Cancer Res*. 2006; 12: 7284-93.
17. Faussillon M, Murakami I, Bichat Magalie, et al. Molecular cytogenetic anomalies and phenotype alterations in a newly established cell line from Wilms tumor with diffuse anaplasia. *Cancer Genetics and Cytogenetics*. 2009; 184: 22-3.
18. Willis AS, van den Veyver I, Eng CM. Multiplex ligation-dependent probe amplification (MLPA) and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 2012; 32: 315-20.
19. Gratias E, Dome J, Jennings J, et al. Association of chromosome 1q gain with inferior survival in favorable-histology Wilms tumor: a report from the children's oncology group. *Journal Clinical Oncology*. 2016; 34: 3189-3194.
20. Vujanic G, Gessler M, Ooms A, et al. The umbrella siop- rtsg 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nature Reviews Urology* 2018;15: 693-701.
21. Aldrink JH, Heaton TE, et al. Summary article: Update on Wilms tumor. *Journal Pediatric Surgery*. 2019; 54(3): 390-97
22. Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumor in the UMBRELL SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nature reviews/ urology*. 2017; 14: 743-52
23. Sá Pereira BM, Montalvo R, et al. Intra-tumor genetic heterogeneity in Wilms tumor samples. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2019; 65 (12): 1496-1501
24. Cone EB, Dalton SS, et al. Biomarkers for Wilms tumor: a systematic review. *Journal of urology*. 2016; 196(5): 1530-1535
25. Irtan S, Ehrlich PF, et al. Wilms tumor: "State of the art" update. *Seminars in pediatric surgery*. 2016; 25: 250-56
26. Oostveen RM, Jones KP. Pharmacotherapeutic management of Wilms tumor: An update. *Pediatric Drugs*. 2019; 21: 1-13
27. Cunningham ME, Kulig TD, et al. Global disparities in Wilms tumor. *Journal of surgical research*. 2020; 247: 34-51
28. Treger TD, Chowdhury T, et al. The genetic changes of Wilms tumor. *Nature reviews/ nephrology*. 2019;15: 240-251
29. Chagtai T, Zill C, et al. Gain of 1q as a prognostic biomarker in Wilms tumors (WTs) treated with preoperative chemotherapy in the international society of pediatric oncology (SIOP) WT 2001 trial: A SIOP renal tumours biology consortium study. *Journal of clinical oncology*. 2016; 34 (26): 3195-3203
30. Hing S, Lu YJ, et al. Gain of 1q is associated with adverse outcome in favorable histology wilms tumors. *American journal of pathology*. 2001; 158 (2): 393-98

Anexo: 1

 **SALUD**
SECRETARÍA DE SALUD

 **HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



"2015, AÑO DEL GENERALÍSIMO JOSÉ MARÍA MORELOS Y PAVÓN"

México, D.F., a 19 de febrero de 2015 DG/1000/ **141** /2015

Dr. Marco Antonio Murillo Maldonado
Oncología Pediátrica
Presente

Informo a usted, que los Comités de Investigación, Ética y Bioseguridad, después de haber revisado su protocolo **HIM 2015-048** "Ganancia del cromosoma 1q como factor pronóstico para recaída en pacientes pediátricos con tumor de Wilms (TW)", han emitido el dictamen de:

APROBADO

En los términos y condiciones señalados por dichos Comités. Por lo anterior, se autoriza su desarrollo.

Atentamente


Dr. José Alberto García Aranda
Director General

Con copia:
C.P. Elías Hernández Ramírez. Jefe del Departamento de Control y Gestión a Protocolos de Investigación.

JAGA/OMH/JGO/ash


 **INSTITUTO NACIONAL DE SALUD AFILIADO A LA UNAM**
DR. MÁRQUEZ 162, COL. DOCTORES, DEL. CUAUHTÉMOC, C.P. 06720 MÉXICO D.F.
CONMUTADOR: 5228-9917 EXT. 4315 Y 4100
www.himfg.edu.mx