



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

*DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL
COMPORTAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS
DE HISTOLOGÍA FAVORABLE*

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA

DRA. ALMA ROSA RODRÍGUEZ MACIAS

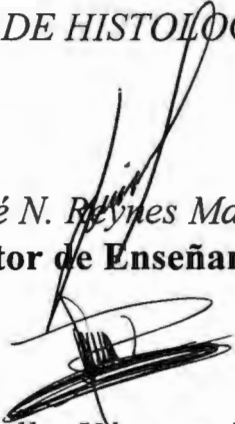
TUTOR:

OSCAR ALBERTO PÉREZ GONZÁLEZ

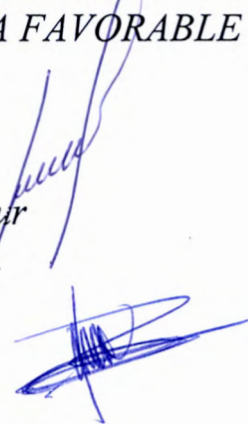


TITULO

DESCRIPCION CLINICA DEL COMPORTAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA FAVORABLE



Dr. José N. Reynes Manzur
Director de Enseñanza



Dra. Mirella Vázquez Rivera
Jefe del Departamento de Pre y Pos-grado



Dr. Roberto Rivera Luna
Profesor Titular



Dr. Oscar Alberto Pérez González
Tutor

INDICE

RESUMEN	3	DESCRIPCION DE LA METODOLOGIA	14
ANTECEDENTES	4	DESCRIPCION DEL ANALISIS ESTADISTICO	15
JUSTIFICACION	12	DEFINICION DE LAS VARIABLES	15
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA	13	Variable independiente.	15
OBJETIVOS	13	Variable dependiente.	15
Objetivo General	13	DESCRIPCION DE LAS VARIABLES	15
Objetivo Específico	13	HOJA DE CAPTACION DE DATOS	17
MATERIAL Y METODOS	14	FACTIBILIDAD	19
Lugar y periodo de estudio	14	ASPECTOS ETICOS	19
Tipo de estudio.	14	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	19
Población objeto.	14	RESULTADOS	20
Criterios de inclusión	14	CONCLUSIONES	30
Criterios de Exclusión	14	BIBLIOGRAFIA	31

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL COMPORTAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGÍA FAVORABLE.

DRA. ALMA ROSA RODRÍGUEZ MACIAS*, DR. OSCAR ALBERTO
PÉREZ GONZÁLEZ**

* Médico Residente de Oncología Pediátrica.

** Jefe de Oncología Experimental.

RESUMEN

El Tumor de Wilms (TW), es una de las neoplasias sólidas más comunes en la infancia, ocupa en los E.U.A el segundo lugar después del Neuroblastoma. En el Instituto Nacional de Pediatría el TW es el tumor abdominal más frecuente en pediatría. Actualmente la supervivencia es superior al 90%, esto es debido al tratamiento multidisciplinario, el cual se revolucionó con la introducción de factores pronósticos la estadificación y la histología. En el grupo de histología favorable, específicamente el del tipo predominantemente blastematoso, se ha encontrado relación con mayor agresividad en su comportamiento, pero con mejor respuesta al tratamiento, a diferencia de la anaplasia difusa. El presente estudio se elabora con la finalidad de realizar una descripción del comportamiento clínico del TW de histología favorable en el servicio de oncología del INP. **Objetivos:** Describir el comportamiento clínico del TW de histología favorable. **Material y métodos:** Se realizará un estudio retrospectivo, longitudinal, clínico, descriptivo y analítico en pacientes pediátricos menores de 17 años con TW diagnosticados por histopatología, tomando información de los expedientes clínicos. Se incluirán todos los pacientes que hallan sido vistos en el INP en el periodo comprendido de 1990 al 2003 en el departamento de Oncología, aun aquellos que hallan recibido tratamiento médico o quirúrgico inicial fuera de este INP, pero excluyendo aquellos quienes presentaran otros tumores renales diferentes la TW y quienes presentaran expedientes incompletos. La información será vertida en una base de datos y la operativa del análisis estadístico será realizada a través del programa estadístico denominado SPSS. **Cronología:** Durante los meses de Julio a Diciembre del 2007 se realizará la recolección de la información bibliográfica, redacción del protocolo, en Marzo del 2008 la revisión por el comité de investigación, en el mes de Abril la recolección de datos y en Mayo el análisis estadístico e impresión de tesis.

DESCRIPCIÓN CLÍNICA DEL COMPORTAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA FAVORABLE

DRA. ALMA ROSA RODRÍGUEZ MACIAS, OSCAR ALBERTO PÉREZ
GONZÁLES.

* Médico Residente de Oncología Pediátrica

** Jefe de Cirugía Experimental.

ANTECEDENTES

El tumor de Wilms (TW), también conocido como Nefroblastoma y Embrioma renal, es un tumor de origen embrionario de histología mixta, que se origina en el riñón. Fue reportado por primera vez por Rance en 1814, pero su nombre es en honor del cirujano Max Wilms, quien hizo la descripción detallada del mismo ⁽¹⁾.

Dentro del marco epidemiológico, el nefroblastoma es uno de los tumores abdominales más frecuentes en la edad pediátrica. En los EE.UU., siendo el segundo lugar después del neuroblastoma, la incidencia es de 7.6 casos por millón de niños de raza blanca menores de 15 años de edad ⁽²⁾. Conforman 5 a 6% de los cánceres pediátricos en Estados Unidos, donde la incidencia total fue estimada en 460 a 500 casos nuevos por año. La incidencia es aproximadamente tres veces mayor para negros en Estados Unidos y África que para los del este Asiático con porcentajes similares para poblaciones caucásicas en Europa y Norte de América ⁽³⁾. En el Instituto Nacional de Pediatría, el Tumor de Wilms (TW) es el tumor abdominal más frecuente encontrado en la población pediátrica. La afección por sexos es prácticamente igual con una relación varón:mujer para enfermos con tumor unilateral de 0.92:1.00 y para aquellos con neoplasias bilaterales de 0.60:1.00. La distribución por edad al momento del diagnóstico varía entre los 2 y 3 años de edad con una media de 36 meses, presentándose de forma bilateral en edades más tempranas ⁽⁴⁾.

A mediados de este siglo la mortalidad del TW era superior al 80%; en las últimas dos décadas, gracias al tratamiento multidisciplinario, la curva se ha invertido considerablemente, siendo la supervivencia cercana al 90% en

términos generales⁽⁵⁻⁷⁾. En este sentido es importante mencionar que dentro de los puntos que han influido en el éxito del tratamiento o del aumento en la supervivencia de los pacientes es el reconocimiento de los factores pronósticos^(8,9), que han llevado a comprender mejor el comportamiento de la enfermedad al momento del tratamiento y de la enfermedad misma lo que ha permitido instituir una terapia multimodal y así elevar el porcentaje de supervivencia.

Los niños con TW, muestran una fuerte asociación con ciertas anomalías congénitas como aniridia, hemihipertrofia y con malformaciones genitales, criptorquidea, hipospadias, pseudohermafroditismo y disgenesia gonadal, especialmente en niños. Así mismo se ha encontrado asociado con neurofibromatosis, síndrome de Beckwith-Wiedeman (hemihipertrofia, macroglosia, neoplasias embrionarias), síndrome de Denys-Gras (pseudohermafroditismo, glomerulopatía y TW), el cual se vincula con mutaciones en el mismo segmento cromosómico, como en el síndrome de WAGR (TW, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental), también se han asociado con otros síndromes de sobrecrecimiento con inclusión de los síndromes de Perlman (nefroblastomatosis familiar) y Soto^(1,2,4).

El TW se caracteriza por presentar una histología diversa, presentando variedad de células y tipos de tejidos, trayendo como consecuencia que varios términos hallan sido usados para describirlo, sin embargo en la actualidad Nefroblastoma y TW se utilizan en el lenguaje universal.

Este tumor deriva del blastema metanéfrico primitivo. Si tomamos en cuenta la expresión y agregación celular que ocurre en el desarrollo normal del riñón; esta neoplasia puede contener tejidos que no se encuentran en el Metanefros normal, como músculo esquelético, cartílago y epitelio escamoso⁽¹⁾.

La mayoría de los TW son lesiones unicéntricas, aunque aproximadamente 5.4% de los casos tienen una presentación bilateral y el 7% presentan tumores multicéntricos unilaterales⁽¹⁰⁾. No existe predilección por algún lado en su presentación y el tumor aparentemente puede desarrollarse en cualquier lugar dentro del órgano. El TW extrarenal es raro y generalmente se encuentra en el peritoneo adyacente pero no conectado al riñón. Otros pueden ocurrir dentro de la pelvis o la región inguinal^(1,2).

HISTOPATOLOGIA Y PRONOSTICO

Microscópicamente el patrón clásico de TW es trifásico, donde se identifican células de estirpes blastematosas, epitelial (túbulos) y estromal. Sin embargo no todos los tumores son trifásicos; así, podemos encontrar patrones bifásicos (por ejemplo células blastematosas y estromales, que son las más frecuentes) o de tan solo una estirpe celular^(1,10). El componente blastematoso consiste en células de tamaño medio, no diferenciadas que se forman en agregados largos o están unidos por bandas anastomóticas: el núcleo es redondo u oval, hiper cromático y tiene un núcleo pequeño. El citoplasma es escaso pero PAS positivo. Inmunohistoquímicamente, las células blastematosas expresan vimetina y raramente citoqueratina. Dentro y alrededor de las áreas blastematosas, pueden observarse estructuras tubulares maduras e inmaduras formadas de células cilíndricas. Tanto en el blastema como en los túbulos, usualmente se encuentran un gran número de figuras mitóticas. Entre el blastema y la cadena celular estromal hay un borde indistinguible con una transición gradual de células blastematosas dentro de elementos estromales⁽¹¹⁾.

Los avances que ha presentado el TW desde el punto de vista histológico, son muy importantes. Debido a que la diversidad estructural del tumor presenta un importante punto en relación con la histopatología y la historia natural del tumor mismo; diversos estudios han sugerido cual de los tipos de histología tienen o pueden presentar mejores o peores resultados en la supervivencia o en la presentación de recaídas. Así, tenemos que en el primer estudio realizado por el grupo para el estudio del tumor de Wilms (NWTS I); (8) fueron encontrados dos histologías malignas, que anteriormente eran consideradas como variantes del Nefroblastoma y que fueron clasificadas por separado: el sarcoma de células claras y el tumor rabdoide. Encontrando además en este estudio un punto clave en la historia del TW, al clasificarlo en dos grandes grupos; uno como de histología favorable (HF) y otro como de histología desfavorable (HD)^(8,9,12).

La pobre respuesta que presentaron los pacientes afectados tanto por los dos tumores renales mencionados con anterioridad y aquellos que presentaban TW con anaplasia, fue el parámetro utilizado para agrupar a estas tres entidades bajo términos generales como histología desfavorable⁽⁸⁾. En contraste, aquellos pacientes que desarrollaron TW sin anaplasia tuvieron una mejor respuesta, por lo que fue llamado de histología favorable, con los cuales se han encontrado otros factores pronósticos, que conforman la base estadificación del TW^(5-9,12,16,17).

Es bien reconocido que la estadificación, así como la histología, son los factores pronósticos más importantes. Con relación al primer punto, este se basa en la extensión de la enfermedad al diagnóstico y al momento de la cirugía. En la actualidad existen dos Sistemas de Estadificación que utiliza una validación retrospectiva, difieren poco pero el segundo puede identificar mejor los grupos de alto riesgo ⁽⁵⁻⁷⁾. Las características de ambos sistemas se muestran a continuación.

GRUPO

- I. Tumor limitado a riñón y completamente resecado. La superficie de la cápsula renal esta intacta. El tumor no sufrió ruptura antes o durante la remoción. No hay tumor residual aparente en los márgenes de la resección.

- II. Tumor extendido fuera del riñón, pero completamente resecado. Hay extensión local del tumor (p.e), penetración fuera de pseudocápsula dentro de los tejidos blandos perirenales o comprometiéndolo nódulos linfáticos periaórticos. Los vasos fuera del riñón están infiltrados o contienen trombos tumorales. No hay tumor residual en los márgenes de la resección.

- III. Tumor residual no hematológico, confinado al abdomen. Puede ocurrir lo siguiente:

ESTADIO

- I. Tumor limitado al riñón y completamente extirpado. La superficie de la cápsula renal esta intacta. El tumor no sufrió ruptura antes o durante la remoción. No hay tumor residual, en los márgenes de la resección.

- II. Tumor extendido fuera del riñón pero completamente resecado. Hay extensión regional del tumor (p.e. a través de la superficie externa de la cápsula renal dentro de los tejidos blandos perirrenales. Los vasos fueran del riñón están infiltrados o contienen trombos tumorales. El tumor puede haber sido biopsiado o haber tenido derrame local, confinado al flanco. No hay tumor residual fuera de los márgenes quirúrgicos.

- III. Tumor residual no hematológico confinado al abdomen. Puede ocurrir lo siguiente:

- a. El tumor fue roto antes o durante la cirugía o una biopsia había sido realizada.
 - b. Se encontraron implantes en la superficie peritoneal.
 - c. Se encuentran involucrados nódulos linfáticos fuera de la cadena periaórtica.
 - d. El tumor no se reseca por completo porque hay infiltración local en estructuras vitales.
- IV. Métastasis hematógica.
No incluidas en el grupo III; p.e., Pulmón, hígado, hueso y cerebro.
- V. Compromiso renal bilateral al inicio o subsecuentemente.
- a. Los nódulos linfáticos fueron encontrados positivos para neoplasia en - una biopsia, compromiso en el hígado, en la cadena periaórtica o más allá.
 - b. Existe contaminación peritoneal difusa por el tumor, así como por derrame del tumor fuera del flanco antes o durante la cirugía, o por el crecimiento del tumor que ha penetrado la - superficie peritoneal.
 - c. Se encontraron implantes en la superficie peritoneal
 - d. El tumor se extiende fuera de los márgenes quirúrgicos micro y macroscópicamente.
 - e. El tumor no se reseca completamente porque hay infiltración local a estructuras vitales.
- IV. Métastasis hematógica.
Fuera del estadio III; p.e., Pulmón, hígado, hueso y cerebro.
- V. Compromiso renal bilateral
Al diagnóstico.

El conocimiento más exacto del tipo de células y su comportamiento con la quimioterapia instituida, trajo consigo la inquietud de otros grupos en cuanto a la manera de clasificar el tipo de histologías; de esta manera en otro grupo International Society of Paediatric Oncology, SIOP), ⁽¹⁹⁾ tomando en cuenta la clasificación de la HD y de HF, modificó la clasificación de los tumores renales en aquellos de alto, mediano y bajo riesgo, incluyendo específicamente histologías con comportamiento muy favorable en los de bajo riesgo y colocando al TW de HF en el grupo de mediano riesgo y estando totalmente de acuerdo con NWTs coloca en los de alto riesgo aquellos considerados por éste grupo como de HD; como veremos a continuación.

S I O P	N W T S
BAJO RIESGO	
TW quístico parcialmente diferenciado. Nefroma mesoblástico. TW con estructura fibroadenomatosa. TW epitelial altamente diferenciado.	Nefroma mesoblástico
RIESGO INTERMEDIO	
TW no anaplásico en todas sus variantes (Excepto los incluidos en bajo riesgo)	TW de histología favorable
ALTO RIESGO	
TW anaplásico Sarcoma de células claras Tumor Rabdoide.	Anaplasia. Sarcoma de células claras. Tumor Rabdoide.

En estas dos clasificaciones se hace notar que la anaplasia en el TW es un marcador de mal pronóstico, considerado así desde los primeros estudios del NWTs⁽⁸⁾. Sin embargo se ha reportado que efectivamente estos pobres resultados se han visto cuando las células anaplásicas se encuentran extendidas fuera del parénquima renal, sin embargo cuando el tumor se encuentra limitado al riñón (estadio I) la anaplasia se asocia con un buen resultado general y la mayoría de las veces no se requiere de terapia muy intensa ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

La anaplasia en TW se refiere a la presencia de núcleos gigantes, largos e irregulares con figuras mitóticas multipolares ^(8,14). Estas características se presentan aproximadamente en el 5% de los TW; son extremadamente raros en infantes y son pocos comunes antes de los dos años de edad. Como se mencionó con anterioridad, la presencia de anaplasia se relaciona con mal pronóstico, encontrando en varios estudios que la relación de esto se debe básicamente a la importante resistencia a la quimioterapia que tienen estas células.^(13,14) Se ha encontrado que el pronóstico se ve influenciado adversamente cuando las células tumorales anaplásicas se presentan en sitios extrarenales y cuando se encuentra TW con características histológicas de agresividad como en el predominantemente blastematoso, donde se combina la resistencia con la naturaleza invasiva de muchos tumores blastemales ^(11,14).

Es importante hacer mención que en el TW no anaplásico, también se pueden encontrar patrones histológicos relacionados con la agresividad y la respuesta favorable o desfavorable. Si tomamos en cuenta que aproximadamente el 95% de los TW son de histología no anaplásica y que en ellos podemos tener tres tipos distintos de estirpe celular al mismo tiempo o de igual modo predominar alguna estirpe celular, encontrando que la frecuencia de estos varía, predominando el tipo mixto aproximadamente en 40.8% seguido del predominantemente blastematoso con 39.4%, el predominantemente epitelial con 18.3% y el predominio estromal que es raro con 1.4% aproximadamente ⁽¹⁷⁾. Esta diversidad histológica ha integrado a los investigadores sobre la relevancia pronóstica que esto implica.

Desde este punto de vista varios reportes publicados durante la década de los 50s y 70s, indican que el TW predominantemente epitelial se asoció con relativo buen pronóstico, comparado con otras histologías ⁽¹⁸⁾. Sin embargo el porcentaje total que ocupa es mínimo en comparación del tipo mixto y el predominantemente blastematoso. En relación con este último, se ha encontrado que además de constituir un grupo importante de tumores, clínicamente el comportamiento de éste tumor es más agresivo ⁽¹¹⁾.

Con relación al comportamiento clínico de este tipo celular, el NWTS-4 ⁽¹⁸⁾ encontró que el blastema difuso visto en el estudio histopatológico se relacionó con la presentación de la enfermedad extrarrenal al momento del diagnóstico; demostrando que este patrón histológico se encuentra en enfermedad avanzada (estadio III y IV) y solamente un 4.4% se encontró en estadio I. estas características en la presentación sugieren que este patrón se asocia con excepcional agresividad. Así mismo, se ha encontrado que este tipo

celular presenta muy frecuentemente metástasis temprana. La naturaleza agresiva de este tumor, patológicamente se puede evidenciar por la frecuente ausencia de pseudocápsula alrededor del tumor, en contraste con los otros subtipos ^(11,18).

Otras características de este tipo celular en comparación con el tipo epitelial es la edad de presentación, encontrando que la media en el tipo epitelial es aproximadamente de 17 meses mientras que en el tipo blastemal es de 57 meses. De igual modo es importante hacer mención que en relación con la respuesta al tratamiento, se ha visto una mejor respuesta de este lo que difiere de su mayor agresividad ⁽¹⁸⁾.

Para los tumores renales y principalmente para el TW, el síntoma más frecuente es la distensión abdominal o la presencia de una masa abdominal. dolor abdominal, hematuria macroscópica y fiebre son otros hallazgos frecuentes al momento del diagnóstico. La hipertensión se presenta aproximadamente en el 25% de los casos ⁽¹⁸⁾.

El TW es una enfermedad curable en la mayoría de los niños afectados. En los Estados Unidos se diagnostican más de 500 casos cada año. Más de 90% sobreviven 4 años después del diagnóstica, lo cual constituye un avance si se compara con el 80% de supervivencia que se observaba entre el 1975 y 1984. El pronóstico esta relacionado no sólo con la etapa de la enfermedad en el momento del diagnóstico, las características histopatológicas del tumor, la edad del paciente y el tamaño del tumor, sino también con la estrategia en equipo para cada paciente por parte del cirujano pediatra, el radiooncólogo y el oncólogo pediatra ⁽¹⁸⁾.

JUSTIFICACION

El estudio nacional para el Tumor de Wilms (NWTS) ha señalado sobre bases firmes las histologías de bajo y alto riesgo en tumores renales y específicamente para el TW ha señalado que la histología epitelial, blastemal y estromal con anaplasia focal le confiere un histología favorable , asociándolo a una evolución clínica más favorable y a un mejor pronóstico. Por el contrario la presencia de anaplasia difusa en la histología del tumor lo convierte en una histología desfavorable y la ha asociado con un mal pronóstico⁽⁸⁾ . Otros tumores no Wilms como los sarcomas de células claras y los tumores rabdoideos del riñón, tienen su pronóstico señalado desde el diagnóstico por su bajo porcentaje de supervivencia⁽¹¹⁾ .

Beckwih⁽²⁰⁾, se ha atrevido a señalar firmemente que el componente blastematoso de la histología clásica favorable del tumor de Wilms puede tener un impacto desfavorable en la supervivencia por su agresividad, sin embargo, también ha sostenido que al contrario de la histología anaplásica, el blastema tiende a responder al tratamiento y se asocia a tumores más voluminosos.

Nosotros creemos que el comportamiento clínico y los resultados para algunas neoplasias son determinadas originalmente por su agresividad y con los tratamientos adyuvantes cada vez más eficaces la respuesta al tratamiento asume gran papel en definir los resultados, consideramos que la histología favorable del tumor de Wilms en nuestros pacientes es el factor más importante que influye en el comportamiento clínico del tumor, la estadificación al diagnóstico, la respuesta al tratamiento, la presencia de recaídas y la supervivencia, varios autores refieren que cada una de las diferentes histologías favorables pueden tener un comportamiento clínico diferente.

En vista de lo anterior, nosotros iniciamos éste protocolo de estudio retrospectivo con el objetivo de documentar el comportamiento del tumor de Wilms de histología favorable describiendo la evolución clínica, la presencia de metástasis tempranas, la estadificación al momento del diagnóstico, la respuesta al tratamiento, y la presencia de recaídas, en los pacientes tratados en nuestro Instituto Nacional de Pediatría.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el comportamiento clínico de los pacientes con tumor de Wilms de histología favorables del INP ?

OBJETIVOS

GENERAL:

Saber cual es el comportamiento clínico del tumor de Wilms de histología favorable en los pacientes del INP.

ESPECIFICOS:

- 1.- Describir las histologías favorables y su frecuencia en los pacientes con TW del INP.
- 2.- Describir la frecuencia del estadio clínico al momento del diagnóstico en los pacientes con TW de histología favorable del INP.
- 3.- Describir el porcentaje de recaídas en cada una de las histologías favorables del TW.
- 4.- Describir los resultados terapéuticos en pacientes con TW de histología favorable.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y PERIODO DE ESTUDIO:

Instituto Nacional de Pediatría (INP) departamento de Oncología y expedientes de pacientes atendidos de 1990 al 2003.

TIPO DE ESTUDIO:

Retrospectivo, retrolectivo, longitudinal, clínico, y descriptivo.

POBLACION OBJETO:

Pacientes menores de 17 años de edad , atendidos en el INP con diagnóstico confirmado por histopatología de tumor de Wilms.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes pediátricos menores de 17 años de edad, cualquier género.
2. Diagnóstico histopatológico de tumor de Wilms de histología favorable establecido por el departamento de patología del INP.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Expedientes clínicos incompletos.
2. Otras histologías no favorables

DESCRIPCION DE LA METODOLOGIA CLINICA A UTILIZAR

Serán revisados los expedientes clínicos (completos) de pacientes con diagnóstico de TW de histología favorable. La información será recolectada en la hoja de captación de datos, vaciándose ésta en una base de datos para analizarla con el programa estadístico SPSS.

DESCRIPCION DEL ANALISIS ESTADISTICO.

La información recabada en el siguiente protocolo, se recolectara en las formas diseñadas especialmente para tal fin.

La operativa del análisis estadístico será realizada através del programa estadístico denominado SPSS. Utilizaremos estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión según el tipo de variable de interés. Se realizará el análisis de supervivencia con curvas de Kaplan y Meyer.

DEFINICION DE LAS VARIABLES.

Variables independientes: Histología.

Variables dependientes: Supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global.

DESCRIBCIÓN DE LAS VARIABLES:

Histología favorable: Histológicamente imita el desarrollo del riñón normal y consiste de tres componentes: blastema, epitelio (túbulos) y estroma. No existe anaplasia.

Estadio clínico: Extensión de la enfermedad al diagnóstico y al momento de la cirugía. Sistema de estadificación del Estudio Nacional para el Tumor de Wilms (NWTS).

Estadio I: El tumor esta limitado al riñón, fue completamente resecado. La cápsula renal esta integra el tumor no se rompió ni se realizo biopsia alguna (la biopsia por aspiración con aguja delgada se excluye de esta restricción). Los vasos del seno renal no están afectados. No hay datos comprobados de tumor en los márgenes de resección.

Estadio II: El tumor se extiende a través del riñón, pero fue resecado completamente. Hay extensión regional del tumor (penetración a la cápsula renal o invasión extensiva al seno renal). Los vasos sanguíneos fuera del parénquima renal con inclusión de losa del seno renal puede contener tumor. Una biopsia fue realizada (excepto la aspiración con guja delgada), o hubo derramamiento del tumor antes o durante la intervención quirúrgica confinado

al flanco sin afectar la superficie peritoneal. No hay evidencia de tumor en los márgenes de resección y los ganglios son negativos.

Estadio III: Tumor residual no hematógeno presente y confinado al abdomen después de la intervención quirúrgica, con inclusión de tumores inoperables. Algunos de los datos siguientes pueden ocurrir: 1) ganglios linfáticos del abdomen o de la pelvis están afectados por el tumor 2) la neoplasia penetró la superficie peritoneal 3) hay implantes del tumor sobre la superficie peritoneal; 4) hay neoplasia macroscópica o microscópica después de la intervención quirúrgica (márgenes quirúrgicos positivos); 5) el tumor no fue resecado completamente por infiltración local dentro de estructuras vitales; 6) el derrame del tumor no se confinó al flanco antes o durante la intervención quirúrgica y afecta la superficie peritoneal, o 7) hay un trombo de tumor infiltrado.

Estadio IV: Metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc) o metástasis ganglionares fuera de la región abdominopélvica.

Estadio V: Tumor de Wilms bilateral. Debe realizarse una estadificación por separado.

Recaída: Evidencia de actividad neoplásica maligna durante el período de vigilancia.

Supervivencia libre de enfermedad: Es el período de tiempo en el que los pacientes se mantienen vivos sin evidencia de enfermedad una vez que han terminado su tratamiento.

Supervivencia global: Período de tiempo en el que los pacientes se mantienen vivos después del diagnóstico, independientemente del estado de su enfermedad.

HOJA DE CAPTACION DE DATOS

1. NOMBRE:
2. EXPEDIENTE:
3. EDAD:
4. GENERO: 1. Masculino.
 2. Femenino.
5. FECHA DE CIRUGIA:
6. OPERADO FUERA DEL INP: 1(Si) 2(No)
7. BIOPSIA PREQUIRÚRGICA: 1(Si) 2(No)
8. NEFRECTOMIA PRIMARIA: 1(Si) 2(No)
9. ESTADIO CLINICO AL DIAGNOSTICO.

I
II
III
IV
V

No clasificado por cirugía previa.

No clasificado por cirugía fuera del INP.

10. SITIOS DE METASTASIS AL DIAGNOSTICO.

1. Pulmón.
2. Hígado.
3. Ganglio.
4. Pulmón e hígado.
5. Pulmón y ganglios.
6. Pulmón, hígado y ganglios.
7. No se documentaron.
8. Otros sitios.

11. HISTOLOGIA REPORTADA AL DIAGNOSTICO.

1. TW sin patrón histológico.
2. TW epitelial.
3. TW predominantemente blastematoso.
4. TW con estroma.
5. TW trifásico.
6. TW bifásico con blastema.
7. TW bifásico sin blastema.
8. TW epitelial y blastematoso.
9. TW estroma y blastema.

12. RUPTURA TUMORAL: 1(Si)
 2(No)

13. CONTAMINACION PERITONEAL MAYOR: 1(Si)
 2(No)

14. GANGLIOS ABDOMINALES POSITIVOS: 1(Si)
 2(No)

15. QUIMIOTERAPIA PREQUIRURGICA:1(Si)
2(No)

16. PRESENCIA DE ANAPLASIA FOCAL: 1(Si)
2(No)

17. PRESENCIA DE ANAPLASIA DIFUSA: 1(Si)
2(No)

18. RADIOTERAPIA AL LECHO QUIRURGICO:1(Si)
2(No)

19.SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (MESES): _____

20. MESES EN VIGILANCIA _____

21. SITIO DE RECAIDA:

- | | |
|--------------------|-------------------------------|
| 1. Pulmón | 5. Pulmón y ganglios |
| 2. Hígado | 6. Pulmón, hígado y ganglios. |
| 3. Ganglios | 7. No recayó |
| 4. Pulmón e hígado | 8. Otros sitios |

23. FECHA DE ULTIMA CONSULTA: _____

24. ESTADO ACTUAL: 1. VSAT	4. MCAT
2. VCAT	5. ASAT
3. MSAT	6. ACAT

25. CAUSA DE LA MUERTE:

1. Actividad tumoral.
2. Toxicidad a la quimioterapia.
3. Otras causas diferentes.

26. FECHA DE MUERTE: _____

FACTIBILIDAD

El estudio se considera factible para su realización ya que para ello se utilizarán recursos disponibles en este INP, el cual cuenta con un archivo clínico y de patología; así mismo el estudio es retrospectivo lo que favorece la recolección y el estudio de las variables no habiendo necesidad de utilizar sujetos para experimentación.

Se cuenta con el material humano necesario para la realización de las actividades. Así mismo, no es necesario infraestructura o recursos humanos fuera de este INP.

ASPECTOS ETICOS

Para el presente estudio, este apartado no presenta inconveniente alguno, ya que se trata de una investigación retrospectiva y con la utilización de expedientes clínicos. Confidencialidad de los datos personales del pacientes.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

El presente estudio será realizado durante los meses de Julio del 2007 a Mayo del 2008 de la siguiente forma:

Julio a Diciembre 2007: Recolección de la información bibliografía.

Redacción del protocolo.

Marzo 2008: Revisión por el comité de investigación.

Abril 2008: Recolección de datos.

Mayo: Análisis estadístico

Impresión de Tesis.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 58 pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms de histología favorable en el periodo comprendido de Enero de 1990 a Diciembre del 2003 (ver Tablas 1 a 14). La media de edad fue de 34,9 meses (2.9 años), de los cuales 37 (63,8%) son de sexo femenino y 21 (36,2%) masculino. Fueron operados fuera del Instituto 10 pacientes (17,2%) y en el Instituto 48 (82,8%) a los cuales se les practicó biopsia pre-quirúrgica a 23 pacientes (39,7%) y nefrectomía primaria 35 (60,3%). Durante la cirugía presentaron ruptura tumoral 12 pacientes (20,7%), contaminación peritoneal mayor 5 pacientes (8,6%) y ganglios abdominales positivos 6 pacientes (10,3%). Se estadificaron como I: 5 pacientes (8,6%), II: 11 (19%), III:17, (29,3%) IV: 5 (8,6%) V:3 (5,2%), no siendo posible la estadificación en 17 (29,3%) pacientes, por haber sido operados fuera del Instituto o por haber recibido quimioterapia neo-adyuvante antes de su ingreso al Instituto. Presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico 15 pacientes (25,7%) siendo los sitios de metástasis más frecuentes el hígado en 4 pacientes, el pulmón en 2 pacientes, los ganglios linfáticos en 2 pacientes; con involucro del pulmón y el hígado en 2 pacientes, el hígado y los ganglios linfáticos en 2 pacientes y otros sitios distintos a los mencionados en 3 pacientes. Las histologías reportadas al diagnóstico fueron: Trifásico 32 (55,2%), blastemal 10 (17,2%), epitelial 3 (5,2%), bifásico con blastema 4 (6,9%), epitelial y blastematoso 4 (6,9%) y no se pudo definir un patrón histológico en 5 pacientes (8,6%). Presentaron anaplasia focal 3 pacientes (5,2%). Recibieron tratamiento con radioterapia 30 pacientes (51,7%). Se registraron recaídas en 9 pacientes (13,8%), siendo los sitios más frecuentes el pulmón en 5 pacientes (7,7%), el hígado en 2 (3,1%), el pulmón y el hígado simultáneamente en 1 (1,5%) y al hueco pélvico en 1 (1,5%). El estado del paciente documentado en el expediente clínico al momento de la última revisión mostró a 40 pacientes (69%) vivos sin actividad tumoral, 3 pacientes (5,2%) vivos con actividad tumoral, 7 pacientes (12,1%) muertos con actividad tumoral y 4 pacientes (6,9%) abandonaron tratamiento sin actividad tumoral y 4 pacientes (6,9%) con actividad tumoral.

La distribución de las metástasis por cada estadio, mostró que al momento del diagnóstico los estadios III, IV y V presentaron mayor frecuencia de enfermedad metastásica. De la misma forma, los tipos histológicos con mayor frecuencia de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico fueron el trifásico (8 pacientes), el predominantemente blastematoso (3 pacientes) y bifásico con blastema, epitelial y blastematoso con un paciente cada uno.

De los 9 pacientes que presentaron recaída 5 de ellos se clasificaron en estadio

III y los 4 restantes fueron considerados no clasificables por haber recibido quimioterapia neo-adyuvante antes de su ingreso al Instituto (3 pacientes) o por haber sido intervenidos quirúrgicamente fuera del Instituto (1 paciente). Los sitios principales de recaída fueron el pulmón (5 pacientes), el hígado (2 pacientes), la pelvis (1 paciente) y los ganglios linfáticos (1 paciente). El tipo histológico con mayor frecuencia de recaída fue el trifásico ya que de este tipo se registraron 5 pacientes, en los tipos histológicos restantes solamente se presentó un caso por cada uno. Sin embargo la ausencia de anaplasia focal presentó mayor frecuencia de recaídas, ya que se cuantificaron en 8 de estos 9 pacientes.

De los 15 pacientes que presentaron enfermedad metastásica al diagnóstico, 7 de ellos se registraron vivos sin actividad tumoral, 4 vivos con actividad tumoral y 4 muertos con actividad tumoral.

Se muestra la curva de Supervivencia Global (SG), que muestra a cinco años un cifra mayor del 60%.

En el gráfico 2 se observa la Supervivencia Libre de Enfermedad, que a cinco años en este grupo de pacientes resultó del 60%.

Tabla 1. Distribución por sexo.

Sexo	(%)
F	37 (63,8)
M	21(36,2)

Tabla 2. Características clínicas de la población.

	Qx. fuera del INP	Biopsia Pre-Qx.	Ruptura tumoral	Contaminación peritoneal
NO	48 (82,8)	35 (60,3)	46 (79,3)	53 (91,4)
SI	10(17,2)	23 (39,7)	12 (20,7)	5 (8,6)

	Ganglios abdominales positivos	Anaplasia Focal	Qt Neo-adyuvante	Radioterapia
NO	52 (89,7)	55 (94,8)	36 (62,1)	28(48,3)
SI	6 (10,3)	3 (5,2)	22 (37,9)	30 (51,7)

Tabla 3. Estadificación.

Estadificación	Frecuencia
Estadio I	5 (8,6)
Estadio II	11(19,0)
Estadio III	17 (29,3)
Estadio IV	5 (8,6)
Estadio V	3 (5,2)
No clasificable por Qx. fuera del INP	10 (17,2)
QT Neo-adyuvante	7(12,1)
Total	58

Tabla 4. Sitios de metástasis.

Sitio de Metástasis	Frecuencia
Pulmón	2 (3,4)
Hígado	4 (6,9)
Ganglio	2 (3,4)
Pulmón, hígado	2 (3,4)
Hígado, ganglio	2 (3,4)
No metástasis	43(74,1)
Otros sitios	3 (5,2)
Total	58

Tabla 5. Distribución de los patrones histológicos.

Histología	Frecuencia
Sin patrón histológico	5 (8,6)
Epitelial	3 (5,2)
Predominantemente blastematoso	10 (17,2)
Trifásico	32 (55,2)
Bifásico con blastema	4 (6,9)
Epitelial y blastematoso	4 (6,9)
Total	58

Tabla 6. Distribución de los sitios de recaída.

Sitio de Recaída	Frecuencia
Pulmón	5 (7,7)
Hígado	2 (3,1)
Pulmón, ganglio	1 (1,5)
No recayó	49 (75,4)
Otro sitio	1 (1,5)
Total	58

Tabla 7. Estado de enfermedad en la revisión clínica de la última consulta.

Estado Actual	Frecuencia
Vivo sin actividad tumoral	40 (69,0)
Vivo con actividad tumoral	3 (5,2)
Muerto con actividad tumoral	7 (12,1)
Abandono sin actividad tumoral	4 (6,9)
Abandono con actividad tumoral	4 (6,9)
Total	58

Tabla 8. Distribución de los casos con metástasis según el estadio.

	Estadio						NC	Tx. previo	Total
	I	II	III	IV	V	Qx. fuera			
Sin Metástasis	5	10	13	0	1	8	6	43	
Con Metástasis	0	1	4	5	2	2	1	15	
Total	5	11	17	5	3	10	7	58	

NC, No Clasificable; Qx, Cirugía; Tx, Tratamiento.

Tabla 9. Distribución de los casos con metástasis según el patrón histológico.

	Histología						Total
	SPH	Epitelial	PB	Trifásico	BB	EyB	
SM	3	3	7	24	3	3	43
CM	2	0	3	8	1	1	15
Total	5	3	10	32	4	4	58

SM, Sin Metástasis; CM, Con Metástasis; SPH, Sin patrón histológico; PB, Predominantemente blastematosos; BB, Bifásico con blastema; EyB, Epitelial y blastematoso.

Tabla 10. Distribución de los Sitios de recaída según el estadio.

Sitio de recaída	Estadificación					NC		Total
	I	II	III	IV	V	Qx fuera	Tx Previo	
Pulmón	0	0	2	0	0	1	2	5
Hígado	0	0	2	0	0	0	0	2
Pulmón y ganglios	0	0	1	0	0	0	0	1
No recayó	5	11	12	5	3	9	4	49
Otros sitios	0	0	0	0	0	0	1	1
Total	5	11	17	5	3	10	7	58

NC, No Clasificable; Qx, Cirugía; Tx, Tratamiento.

Tabla 11. Distribución de los casos con recaída según el estadio.

Sitio de recaída	Estatificación					NC		Total
	I	II	III	IV	V	Qx Fuera	Tx Previo	
Sin recaída	5	11	12	5	3	9	4	49
Con recaída	0	0	5	0	0	1	3	9
Total	5	11	17	5	3	10	7	58

NC, No Clasificable; Qx, Cirugía; Tx, Tratamiento.

Tabla 12. Distribución de los casos con recaída según el patrón histológico.

	Histología						Total
	SPH	Epitelial	PB	Trifásico	BB	EyB	
Sin recaída	5	2	9	27	3	3	49
Con recaída	0	1	1	5	1	1	9
Total	5	3	10	32	4	4	58

SPH, Sin patrón histológico; PB, Predominantemente blastematosos; BB, Bifásico con blastema; EyB, Epitelial y blastematoso.

Tabla 13. Distribución de los casos con recaída según la anaplasia focal

	Anaplasia focal		Total
	No	Si	
Sin recaída	47	2	49
Con recaída	8	1	9
Total	55	3	58

Tabla 14. Estado de enfermedad del estado clínico en la ultima con según las metástasis.

Estado Actual	Metástasis		Total
	Sin Metástasis	Con Metástasis	
Vivo sin actividad tumoral	35	7	42
Vivo con actividad tumoral	3	4	7
Muerto con actividad tumoral	3	4	7
Abandono sin actividad tumoral	1	0	1
Abandono con actividad tumoral	1	0	1
Total	43	15	58

Supervivencia Global a 5 Años

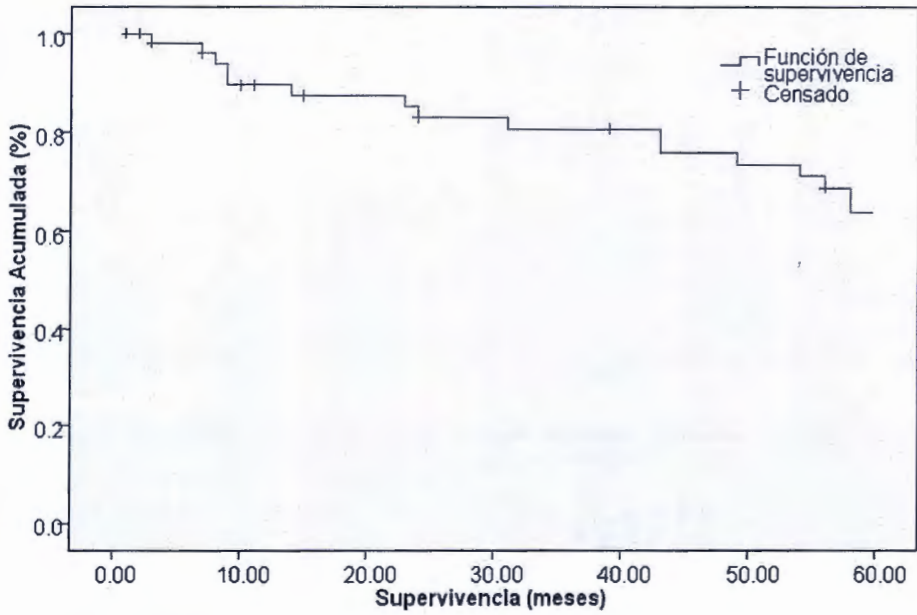


Gráfico 1. Gráfico de Supervivencia Global, acumulada a 5 años de seguimiento.

Supervivencia Libre de Enfermedad a 5 Años

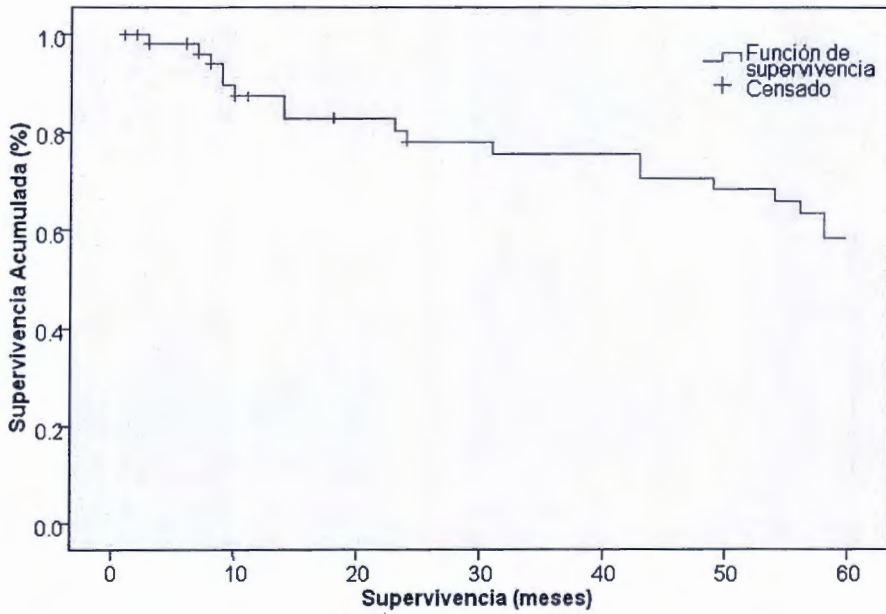


Gráfico 2. Grafico de Supervivencia Libre de enfermedad, acumulada a 5 años de seguimiento.

CONCLUSIONES

Las características demográficas de este grupo de pacientes es similar a lo reportado en la literatura. Esto es, al momento del diagnóstico el mayor porcentaje de pacientes correspondieron a estadios tempranos que permitieron un abordaje quirúrgico completo, es decir nefrectomía primaria; además de que los rangos de edad y la distribución por sexo no presentaron grandes diferencias. Las variantes histológicas favorables que se reportan también presentaron distribución de los casos similar a lo reportado ya que entre las más frecuentes se encuentran la histología trifásica y con predominio blastematoso.

En el grupo de pacientes que se incluyeron para el estudio los resultados pudieran sugerir un papel importante con impacto en la supervivencia para los casos con patrón histológico trifásico y los casos de estadios III, ya que éstos fueron los que presentaron mayor frecuencia de recaídas, inclusive mayor que los estadios IV y V. Algunos pacientes fueron considerados como no clasificables por haber recibido tratamiento antineoplásico previo a su ingreso al Instituto o los que fueron intervenidos quirúrgicamente, para resección por nefrectomía o toma de biopsia por punción y cuyo procedimiento de resección no fue el adecuado. Este grupo de pacientes presentó una frecuencia de recaídas alta, en comparación al resto de pacientes que cumplieron los criterios de estadificación adecuadamente.

La SG disminuyó probablemente por migración y seguimiento en otros hospitales, por lo que disminuyó el período de vigilancia e impacta en la curva de supervivencia por que el período de seguimiento fue más corto, de igual forma, los abandonos durante el tratamiento impactaron en las curvas de supervivencia.

Con esta revisión se hace necesario diseñar protocolos de estudio prospectivos que permitan identificar adecuadamente los factores pronósticos que impactan importantemente en la respuesta de estos tumores y en la supervivencia de los pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, Finkelstein JZ, Kelalis P, Thomas PRM: Wilms Tumor (nephroblastoma, renal embryoma). In PizzoPA, Poplack DG (eds): "Principles and Practice of Pediatric Oncology", 2nd Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott CO., 1992 pp. 713-737.
2. Shearer PD, Wilimar JA: Tumor de Wilms. En Behrman RE, Kregman RM, Arvin AM (eds): "Nelson, Tratado de Pediatría", 15^a Edición. España McGraw Hill Interamericana, 1997 pp. 1826-1828.
3. Stiller C, Darkin DM: International variations in the incidence of childhood renal tumors. Br J Cancer 1990.62: 1026-1030.
4. Martínez Avalos A. Tumor de Wilms. En Rivera Luna R : " Diagnostico del niño con Cáncer", Primera Edición España: Mosby, 1994 pp. 211-218.
5. D'Angio GJ, Evans AB, Breslow N et al: The treatment of Wilms Tumor: Results of the National Wilms Tumor Study. Cancer 1976. 38: 633-646.
6. D'Angio GJ, Evans AB, Breslow N, et al: The treatment of Wilms Tumor: Results of the second National Wilms Tumor Study. Cancer 1990.47: 2302-2311.
7. D'Angio GJ, Breslow N, et al. The treatment of Wilms Tumor: Results of the third National Wilms Tumor Study. Cancer 1989. 64: 349-360.
8. Beckwith JB Palmer NF: Histopathology and Prognosis of Wilms Tumor. Results From the first National Wilms Tumor Study. Cancer 1978.41. 1937-1948.
9. Breslow NE, Churchill G, et al: Wilms Tumor: Prognostic factors for Patients without metastases at diagnosis. Results of the National Wilms Tumor Study. Cancer 1978. 41: 1577-1589.
10. Breslow NE, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K: Age distribution of Wilms tumor: Report from the National Wilms Tumor Study. Cancer Res 1988. 48:1653-1657.

- 11.Schmidt D, Beckwith JB: Histopathology of Childhood Renal Tumors. Hematology/Oncology Clinics of North America. December 1995.9, 6, December 1995; pp. 1179-1200.
- 12.Beckwith JB: Wilms Tumor and other renal tumors of childhood: A selective review from the National Wilms Tumor Study Pathology Center. Hum Pathol 1983.14: 481-492.
- 13.Bonadio JK, Storer B, Norkool P, et al. Anaplastic Wilms Tumor: Clinical and pathological studies. J Clin Oncol 1985.3: 513-520.
- 14.Zuppan CW, Beckwith JB, Luchey DW: Anaplasia in unilateral Wilms Tumor: A report from the National Wilms Tumor Study. Human Pathol 1988.19: 1199-1209.
- 15.Green DM, Beckwith JB, Breslow NE et al. Treatment of children with stages II to IV Anaplastic Wilms Tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. J Clin Oncol 1994. 12: 2126-2138.
- 16.Breslow NE, Churchill G. Et al. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms Tumor patients with metastases at diagnosis. From the National Wilms Tumor Study Group. Cancer 1986. 58: 2501-2511.
- 17.Weeks DA, Beckwith B, and Luckey DW: Relapse-associated variables in stage I favorable histology Wilms Tumor. A report of the National Wilms Tumor Study. Cancer 1987.60: 1204-1212.
- 18.Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, et al.: Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms tumors. Results of the Third National Wilms Tumor Study. Cancer 1991.11:2345-53.