

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

50

**UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA Y
DE LA BIOPSIA RENAL PERCUTANEA EN NIÑOS
MEXICANOS CON TUMOR DE WILMS, ATENDIDOS EN
UNA INSTITUCION DE TERCER NIVEL**

'TRABAJO DE INVESTIGACION

QUE PRESENTAN:

DRA. GLORIA MARIA FLORES CABRERA

DRA. ADRIANA ZARAZUA RANGEL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:

P E D I A T R I A

283132



INP

MEXICO, D. F.

2000



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

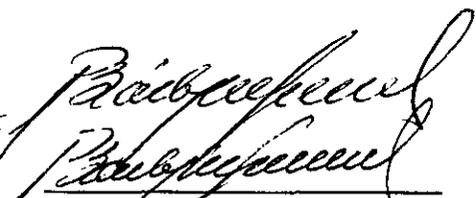
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA Y DE LA BIOPSIA RENAL PERCUTANEA EN NIÑOS MEXICANOS CON TUMOR DE WILMS, ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION DE TERCER NIVEL

APROBACION DE TRABAJO DE TESIS



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQU EZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



DRA. ARACELI CASTELLANO TOLEDO
ONCOLOGA PEDIATRA ADSCRITA AL
SERVICIO DE ONCOLOGIA
TUTORA DEL TRABAJO DE INVESTIGACION



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
TUTOR DEL TRABAJO DE
INVESTIGACION

FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Servs. Escolares
ISET. 19 2000
Unidad de Servicios Escolares
BP de [Posgrado]



Agradecer es poco por todo lo obtenido y todo lo ganado en estos tres años :

Disfrutar la vida con un sonrisa y alegría es lo que mis niños me han enseñado a pesar de su gran sufrimiento se muestran siempre sonrientes ante la adversidad, me han demostrado que es mucho mejor a dar que recibir, con sus risas y llantos compartidos, con su alegría , sus tristezas y su muerte me han mostrado que solo hay una sola vida y hay que vivirla al máximo, nunca los olvidare especialmente a tí * OSCAR*, que con gran cariño te recordaré siempre.

Cada momento de mi vida he encontrado a personas buenas en mi camino gracias a todos mis compañeros y amigos que estuvieron a mi lado cuando más los necesite (Con gran cariño a Mi mejor amiga Gaby S. Noe, Donaji, Marco, Secundino, Maribel, Sara y todos los demás).

Para mis papás y hermanos, les dedico mi triunfo.

GLORIA

A mis papás Chema y Sara, por su apoyo incondicional.

A mis hermanos , Marisol, Chema, y Zaira por demostrarme su cariño,

A Lolita que siempre me a brindado su apoyo.

A todos mis amigos de la residencia, siempre los recordaré.

ADRIANA

Un especial agradecimiento a los Doctores ARACELI y PEDRO que no solo con su dedicación nos dieron las armas necesarias para enfrentar este reto, si no que además nos dieron su amistad.

**UTILIDAD DE LA QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA Y DE LA BIOPSIA
RENAL PERCUTANEA EN NIÑOS MEXICANOS CON TUMOR DE WILMS,
ATENDIDOS EN UNA INSTITUCION DE TERCER NIVEL**

* Gloria Maria Flores Cabrera, * Adriana Zarazúa Rangel, ** Araceli Castellanos Toledo, *** Carlos Calderón Esmir, ** Rocio Cardenas Cardós, **** Roberto Rivera Luna, ***** Pedro Gutierrez Castellón.

* Residente de pediatría, ** Departamento de Oncología, *** Departamento de Cirugía Oncológica, **** Subdirector de Investigación, ***** Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación.

RESUMEN

Antecedentes: En México, el tumor de Wilms es el tumor sólido maligno abdominal más frecuente en la infancia, el cual con tratamiento adecuado tiene un alto porcentaje de sobrevida. Existen estudios bien establecidos los cuales muestra que la nefrectomía es el procedimiento de elección para diagnóstico y tratamiento del mismo. Se menciona a la biopsia renal percutánea solo para casos especiales al igual que a la quimioterapia preoperatoria.

Objetivos: 1) Demostrar que la biopsia renal percutánea con aguja tru-cut y/o aguja fina guiada por ultrasonido, es un método adecuado de diagnóstico para descartar tumor de Wilms en los pacientes con masa renal. 2) Demostrar que la quimioterapia preoperatoria reduce el tumor y los riesgos de ruptura, así como de contaminación durante la nefrectomía.

Material y Métodos: Estudio clínico retrospectivo, se revisaron los expedientes de 50 pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms que consultaron en el servicio de Oncología en el periodo comprendido de Enero de 1991 a Diciembre de 1997. Se consideraron a todos los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea (BAAF) y que recibieron quimioterapia preoperatoria, así como a los sometidos a nefrectomía en el Instituto Nacional de Pediatría

Resultados: El 38% (19) de los pacientes fueron sometidos a biopsia renal percutánea (BAAF) confirmándose el diagnóstico en el 83.3%, del los cuales el 100% recibió quimioterapia preoperatoria, este grupo mostró un sobrevida de 61.11% a 76 meses. En el 62% (31) restante se realizó nefrectomía con una sobrevida global de 93.75% a 88 meses.

Conclusiones: La quimioterapia preoperatoria demostró ser igual de efectiva para la reducción de las complicaciones quirúrgicas que implica la resección de tumores renales voluminosos que la nefrectomía primaria, la biopsia renal percutánea no mostró tener mayor utilidad diagnóstica ya que demostró ser un método para descartar más que para confirmar al tumor de Wilms. La biopsia renal percutánea para uso de quimioterapia preoperatoria no se justifica actualmente en nuestro Instituto Nacional de Pediatría, ya que no aumenta la sobrevida de los estadios avanzados con respecto a la población de los pacientes con nefrectomía primaria.

ANTECEDENTES

El nefroblastoma o tumor de Wilms representa del 5% al 6% de los tumores malignos de la infancia (1). En México es el tumor sólido maligno abdominal más frecuente en la edad pediátrica (2), y es la quinta neoplasia en menores de quince años (3); siendo más frecuente entre los dos y tres años de edad (4). Existe un ligero predominio del sexo femenino en menores de dos años, pero para el resto de las edades la relación para ambos sexos es de 1:1 (5).

La presencia de tejido embrionario en el tumor y su asociación con anomalías congénitas específicas implican la presencia de un factor genético en el origen de esta neoplasia (6). Especialmente en el nefroblastoma multifocal y en el bilateral existe una fuerte asociación con ciertas anomalías congénitas como la aniridia, hemihipertrofia y malformaciones genitourinarias; principalmente en el sexo masculino (7). Muchos de los pacientes con el tumor de Wilms son genotípicamente normales, con aniridia congénita frecuentemente tienen una delección constitucional en el locus 11 p 13(8).

Los estudios de los pacientes con nefroblastoma bilateral y antecedentes familiares de esta neoplasia, así como en los casos que se asocian con anomalías congénitas han demostrado patrones consistentes con el modelo de la teoría de la doble mutación de Knudson y Strong (6) que sugieren la existencia de una forma hereditaria de este tumor (9,10).

Se considera a el tumor de Wilms derivado del blastema metanéfrico primitivo, expresando una variedad de tipos celulares y patrones de distribución histológica vistos en el desarrollo normal del riñón; conteniendo tejidos no encontrados en el metanefros normal, como músculo esquelético, cartilago y epitelio escamoso (8). Lo anterior reviste especial importancia en el contexto de la terapia moderna en donde el pronóstico esta estrechamente relacionado con la histología del tumor (11).

El tumor de Wilms clásico ocupa un polo renal, es una lesión encapsulada o subencapsulada intrarrenal que frecuentemente surge de la periferia de la corteza renal y se extiende interna y externamente; es de consistencia blanda, de aspecto

lobulado y de color grisáceo; puede tener áreas focales de hemorragia y de necrosis (12).

Aproximadamente el 25% de los nefroblastomas son multifocales unilaterales y el 5% son bilaterales (13,14), estos tumores multifocales y los bilaterales están asociados con nefroblastomatosis en un 25% a un 40% de los casos (13,15). La nefroblastomatosis es la persistencia posnatal de los restos del blastema metanefrogénico que ante la presencia de un evento mutagénico, se convierten en verdaderas neoplasias malignas (1).

Microscópicamente el tumor de Wilms clásico tiene un patrón histológico trifásico compuesto de blastema, epitelio y estroma que pueden ser diferenciados o indiferenciados. El patrón de estroma puede recordar su contraparte no maligna con aspecto de tejido fibroso, adiposo, músculo liso o esquelético, cartilago u osteoide; en el caso del músculo esquelético puede recordar rabdomioblastos fetales o células gigantes rabdomyosarcomatosas (1).

No es infrecuente el patrón bifásico o monofásico, que en los estudios iniciales se relacionaron con mejor pronóstico (16,17). Las revisiones patológicas de los tres primeros Estudios Nacionales del Tumor de Wilms (NWTs), han demostrado que el único hallazgo histológico con significado pronóstico es la presencia de anaplasia (18), actualmente designada como histología desfavorable.

Su presentación clínica es invariablemente con distensión abdominal y la presencia de la masa palpable en alguno de los flancos. Generalmente es asintomático al inicio pero existen signos que lo pueden acompañar y que orientan a su diagnóstico, como la hematuria en el 28% y la hipertensión arterial en el 35% de los casos (19). El dolor abdominal se presentan en el 25% al 30% de los casos y pueden indicar hemorragia dentro del tumor (20). La fiebre puede presentarse y se relaciona con la hemorragia o necrosis dentro del tumor.

Los estudios iniciales de imagen deben estar orientados a demostrar una lesión intrarrenal, con la presencia de un riñón contralateral normal y funcionando; establecer que la vena renal y la vena cava inferior (VCI) estén libres de trombo tumoral y valorar la presencia o no de metástasis pulmonares (21). Además deben proporcionar información para el tratamiento quirúrgico y de radioterapia posterior.

La radiografía simple de abdomen, la urografía excretora y el ultrasonido de tiempo real cuidadosamente realizado son suficientes para estos propósitos (8).

La tomografía axial computarizada es especialmente útil para valorar los tumores bilaterales y en los casos de extensión intraabdominal, también puede revelar la extensión precisa del tumor dentro de la VCI (1).

Los patrones de diseminación del tumor a partir del sitio primario son la invasión directa de los tejidos contiguos, la extensión linfática hacia los ganglios regionales y la vía hematogénea principalmente hacia los pulmones.

La extensión de la enfermedad al diagnóstico y en el momento quirúrgico son de valor pronóstico. Varios sistemas de estadificación han sido propuestos para incorporar los elementos clinicopatológicos considerados como indicadores pronósticos importantes. El método de agrupación usado por el NWTS en el tercer y cuarto ensayos clínicos incluyen el sistema de estadificación que se usa actualmente (1, 21).

El tratamiento moderno del tumor de Wilms es el ejemplo clásico del valor de una adecuada coordinación de un grupo multidisciplinario en el abordaje de una enfermedad específica. La cirugía, radioterapia y la quimioterapia son las tres modalidades mayores de tratamiento en los niños con nefroblastoma (22).

La nefrectomía es un procedimiento esencial en el tratamiento del tumor de Wilms muchos autores proponen que la cirugía debe ser realizada inmediatamente con el propósito de confirmar el diagnóstico y de remover el tumor lo más pronto posible (22), con el objeto de determinar una adecuada estadificación y planeación del tratamiento, se debe precisar la extensión de la enfermedad dentro del abdomen y movilizar el tumor sin ruptura de la cápsula, además de permitir la exploración y observación directa del riñón contralateral (1). En los casos de trombo tumoral en VCI debe evitarse la embolización durante la nefrectomía.

La radioterapia debe iniciarse luego de la nefrectomía para destruir el tumor residual obvio o microscópico y así disminuir el riesgo potencial de recaída local (22).

Desde sus estudios iniciales, los primeros tres NWTS se han enfocado a identificar los grupos de alto y bajo riesgo para la intensificación y duración del tratamiento

(23). En general para los grupos de bajo riesgo las etapas I, II, III, IV con histología favorable se emplean los regímenes de quimioterapia menos intensos que en los casos con histología desfavorable (23).

La contaminación peritoneal por ruptura tumoral durante la nefrectomía tiene implicaciones pronósticas adversas alterando en consecuencia la terapia. Si una contaminación ocurre deben hacer esfuerzos para delimitar el área de contaminación peritoneal. La contaminación local que ocurre durante la biopsia o remoción del tumor de la vena renal no altera el pronóstico. Sin embargo la contaminación gruesa peritoneal puede aumentar el riesgo de recurrencia intraabdominal (1,21). La radioterapia preoperatoria ha demostrado tener un efecto significativo en la reducción de la incidencia de contaminación por derrame tumoral transoperatorio, pero no se proporciona ninguna mejoría en la sobrevida libre de enfermedad (SLE), cuando se compara con los pacientes sin radioterapia preoperatoria (22,24).

El quinto estudio de la Sociedad de Oncología Pediátrica (SIOP) concluye que la quimioterapia preoperatoria con Vincristina (VCR) y Actinomicina-D (AMD) es tan efectiva como la radioterapia preoperatoria para disminuir la incidencia de la ruptura tumoral transoperatoria; probablemente el mayor beneficio de la quimioterapia preoperatoria es proporcionar mayor SLE al ejercer un control temprano de la micrometástasis (25,26,27).

Actualmente el uso de la quimioterapia preoperatoria esta indicado para tumores voluminosos unilaterales con alto riesgo de ruptura y contaminación transoperatoria; en los casos de trombo tumoral en la VCI y en los tumores renales bilaterales (8). En base a lo antes citado, y a que el nefroblastoma es un tumor muy frágil, la quimioterapia preoperatoria reduce el tamaño del tumor haciendo que de esta manera la nefrectomía sea más fácil y segura (22), además esta modalidad terapéutica logra la completa erradicación del trombo en la VCI (8).

La biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido es un método bien establecido y efectivo para el diagnóstico de neoplasias malignas (28). En el nefroblastoma debe realizarse antes de producirse cambios histológicos en el tumor con la quimioterapia prequirúrgica (29); aún a pesar de la posibilidad de obtener una

muestra inadecuada, la simplicidad del procedimiento con relativa poca mortalidad lo convierte en una opción atractiva de abordaje inicial, (28) en los pacientes con sospecha de nefroblastoma e indicaciones de quimioterapia preoperatoria.

JUSTIFICACION DEL ESTUDIO

En la actualidad son pocos los reportes en la literatura que señalen la experiencia de la biopsia percutánea en el tumor de Wilms, en México no se conocen estudios publicados al respecto, ni de la experiencia con el uso de quimioterapia preoperatoria. Los pocos estudios reportados señalan a la biopsia renal percutánea como el método útil para la realización del diagnóstico en tumores renales voluminosos y para la utilización de quimioterapia preoperatoria en el tumor de Wilms con el objetivo de disminuir las complicaciones quirúrgicas y consecuentemente evitar riesgos de recaída local posteriormente.

OBJETIVOS

1. Demostrar la utilidad de la biopsia renal percutánea con aguja tru-cut y/o aguja fina guiada por ultrasonido como método diagnóstico para tumores renales voluminosos.
2. Demostrar la efectividad de la quimioterapia preoperatoria como modalidad terapéutica para el tratamiento de los pacientes con tumor de Wilms voluminosos.
3. Determinar en pacientes con tumor de Wilms unilateral, la utilidad de la quimioterapia prequirúrgica para facilitar la nefrectomía y evitar la contaminación peritoneal.
4. Reconocer el grado de respuesta histopatológica a la quimioterapia preoperatoria.
5. Determinar la morbilidad-mortalidad asociada a la realización de biopsia renal percutánea y a la administración de quimioterapia preoperatoria.
6. Comparar la sobrevida en pacientes con biopsia renal percutánea y quimioterapia preoperatoria contra aquellos nefrectomizados al diagnóstico.

HIPOTESIS

1. La biopsia renal percutánea es un método altamente sensible y específico para el diagnóstico en el tumor de Wilms.
2. El uso de la quimioterapia preoperatoria en el tumor de Wilms disminuye el tamaño, facilita la nefrectomía y evita la contaminación peritoneal.
3. Existe relación entre el grado de respuesta a la quimioterapia preoperatoria y el tipo histológico demostrado por la biopsia del tumor.
4. La biopsia renal percutánea y el uso de la quimioterapia preoperatoria en el tumor de Wilms tiene un porcentaje mínimo de mortalidad , no comprometen la vida del paciente y eleva el porcentaje de la sobrevida comparados con el grupo de pacientes con nefrectomía primaria y estadios avanzados.

MATERIAL Y METODOS

Tipo De Estudio

Retrospectivo, longitudinal, clínico, comparativo, descriptivo y analítico

Poblacion Objetivo

Se ingresaron al estudio todos los pacientes pediátricos con sospecha clínica y radiológica de un tumor renal voluminoso unilateral, bilateral y/o con trombo tumoral de la VCI, que fueron atendidos en el Departamento de Oncología de Enero de 1991 a Diciembre de 1997, que fueron sometidos a biopsia renal percutánea con aguja de Tru – Cut y/o aguja fina, por abordaje lumbar y guiada por ultrasonido y todos los pacientes en los que se realizó el diagnóstico histológico de tumor de Wilms por la misma biopsia percutánea y que recibieron quimioterapia preoperatoria con VCR y AMD, y que posteriormente se les realizó nefrectomía.

Criterios De Inclusión

1. Edad menor de 17 años
2. Cualquier género
3. Sospecha clínica y radiológica de tumor de Wilms

4. Haber sido sometidos a realización de biopsia por aspiración con aguja fina
5. Haber recibido quimioterapia preoperatoria con VCR y AMD
6. Haber sido sometidos a nefrectomía

Criterios De Exclusión

Pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico y/o médico fuera del INP.

Material y métodos

Se revisaron todos los expedientes de los pacientes registrados en el archivo clínico del INP; que fueron sometidos biopsia renal percutánea con abordaje lumbar y guiada por ultrasonido, por sospecha de tumor renal y aquellos con el diagnóstico de tumor de Wilms realizado por la misma biopsia renal percutánea y los sometidos a quimioterapia prequirúrgica; durante el periodo comprendido de Enero de 1991 a Diciembre de 1997. Los resultados obtenidos se capturaron en formato de recolección de datos estructurada para los fines del estudio y se sometieron posteriormente al análisis estadístico correspondiente.

Variables de impacto

Sexo, Edad, Procedimiento quirúrgico (BAAF y Nefrectomía), Riesgos de recaída (por ruptura y contaminación peritoneal), quimioterapia preoperatoria, Sobrevida Global, Sobrevida libre de enfermedad.

ANALISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS

- Las posibilidades de significancia de las variables pronósticas se obtuvieron por la Chi cuadrada y la estimación del riesgo más intervalos de confianza al 95% a través de la prueba de Mantel – Haenzel.
- El nivel de significancia estadística fue <0.05 , se realizó la comparación de una prueba diagnóstica (biopsia renal percutánea) versus un estándar de oro, en éste caso, el producto de la nefrectomía y/o tumorectomía.

- Estudio de frecuencia y medianas para las variables de interés : sexo, edad, hematuria, hipertensión arterial, presencia de metástasis al diagnóstico, procedimiento quirúrgico al diagnóstico, indicación de biopsia renal percutánea, histología de la biopsia, histología de la nefrectomía primaria y secundaria, presencia de anaplasia en la BAAF, cursos de quimioterapia preoperatoria, toxicidad, tiempo entre biopsia y nefrectomía ruptura tumoral, contaminación peritoneal, infiltración ganglionar y causa de muerte.
- Sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, exactitud global de la prueba diagnóstica (BAAF) contra una estándar de oro, nefrectomía
- Estudio de concordancia entre histología pre y posquirúrgica.
- Cálculo de riesgos para la recaída, disminución de la sobrevida libre de enfermedad, ruptura tumoral, contaminación peritoneal para los grupos de BAAF y nefrectomía primaria.
- Cálculo de riesgos para la recaída y disminución de la sobrevida libre de enfermedad en los grupos con contaminación peritoneal y/o ruptura tumoral.
- Análisis de la probabilidad de sobrevida a través del método de Kaplan – Mayer, para sobrevida global y libre de enfermedad del grupo sometido a BAAF y quimioterapia preoperatoria y los nefrectomizados.
- Cálculo de la probabilidad de sobrevida por el método de Kaplan – Mayer, para la sobrevida global y sobrevida libre de enfermedad por estadios del grupo con nefrectomía primaria.
- Comparación de las curvas de sobrevida global por el test de Log-Rank para: estadios I, II, III, IV de los nefrectomizados al diagnóstico, estadios III y IV (nefrectomía primaria) versus sometidos a BAAF.

renal fueron el de ser, tumor unilateral que cruza la línea media en el 94.7% (18 pacientes) y tumor bilateral en el 5.3% (1 paciente).

Se observó que el 84.2 % (16 pacientes) de los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea no presentaron complicaciones mientras que el 10.5% (2 pacientes) mostraron hipertensión arterial y solo el 5.3% (1 paciente) reveló por ultrasonido abdominal recolección sanguínea en el parénquima renal .

Las histologías reportadas en la biopsia renal percutánea más frecuentes fueron el patrón blastematoso y el trifásico (Tabla 2).

Tabla 2. Patrón histológico en Tumor de Wilms

Patrón histopatológico por biopsia	Frecuencia relativa (%)
Blastematoso	26.3
Trifásico	21.1
Con estroma y blastema	15.8
Diferenciación rabiomioblástica	5.3
T. Wilms sin patrón histológico	26.3
Reporte diferente a tumor de Wilms	5.3
Lesiones anaplásicas	0.0

Se analizó la utilidad diagnóstica de la biopsia renal percutánea como método de diagnóstico para tumor de Wilms, observándose una sensibilidad del 67%, una especificidad del 93% con un valor predictivo positivo del 67% y un valor predictivo negativo del 0.93, por lo que la establece como una herramienta diagnóstica de gran utilidad para descartar la presencia de tumor de Wilms, con una pobre utilidad para el paciente sintomático en el que se desee corroborar el diagnóstico.

El número de ciclos administrados de quimioterapia a los pacientes (Vincristina y Actinomicina D), variaron de un máximo de 12 ciclos en 4.5% (1 paciente), hasta un mínimo de 1 ciclo en el 22.7% (5 pacientes) para 3, 4, y 10 ciclos se aplicaron en el 13.6% (3 pac.), 2 y 5 ciclos se aplicó al 9.1% (2 pac.) y para 6 y 9 ciclos en un 4.5% (1 pac.).

La toxicidad por quimioterapia se observó principalmente a nivel de médula ósea reportándose para la hemoglobina un mediana de 9.3 gr (Mínima 7.6gr, máxima 13gr), con respecto a los neutrófilos se reportó una mediana de 700 cel/10⁶

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 50 pacientes, 21 (42%) del sexo masculino y 29 (58%) del sexo femenino. La edad media al momento del diagnóstico fue de 34 semanas (Mínimo 7 semanas, Máximo 108 semanas).

Del total de pacientes el 98% (49 pacientes) presentaron tumor unilateral y el 2% (1 paciente) presentaron tumor bilateral, con respecto a los datos clínicos observados al momento del diagnóstico, el 50% (25 pacientes) fueron asintomáticos, un 18% presentó hipertensión arterial (9 pacientes), un 18% con hematuria e hipertensión arterial (9 pacientes) y solo un 14% presentó hematuria (7 pacientes) como único síntoma.

Se determinó la existencia o ausencia de metástasis al momento del diagnóstico, observándose que la mayoría de los pacientes no presentaron metástasis (Tabla 1).

Tabla 1. Metástasis al diagnóstico en pacientes con Tumor de Wilms

Tipo de metástasis	Frecuencia Relativa (%)
Sin metástasis	72
Hepáticas	8
Pulmonares	6
Pulmonares y hepáticas	6
Hepáticas y ganglionares	2
Otros	6

Con respecto a la urografía excretora se realizó en 28 (56%) de los pacientes, de los cuales 20 pacientes (71.4%) mostraron exclusión renal, lo que se considera un signo característico del tumor de Wilms (30), los 8 pacientes (28.6%) restantes no presentaron exclusión renal. En 22 pacientes (44%) no se realizó la urografía excretora.

Los procedimientos quirúrgicos de diagnóstico empleados, fueron Biopsia renal percutánea guiada por ultrasonido en un 38% (19 pacientes) y Nefrectomía primaria en un 62% (31 pacientes). Dentro de las indicaciones para la biopsia

(Mínima de 147 cel/10⁶ y máxima de 9480 cel/10⁶), para las cifras de plaquetas la mediana encontrada fue de 300,000 cel/10⁶ (Mínimo de 1000 cel/10⁶ y máximos de 1,027,000 cel/10⁶).

Los procesos infecciosos en el tumor se observaron en un 2% (1 paciente), e infección en otros sitios 8% (4 pacientes) siendo principalmente sepsis abdominal.

La causa de muerte secundarias a toxicidad por quimioterapia se presentó en un 44.4% (4 pacientes) de un total de 9 pacientes que fallecieron, el resto 55.6% (5 pacientes) sin relación a ésta (Tabla 4).

El intervalo de tiempo reportado en semanas, para la realización de nefrectomía a pacientes previamente biopsiados y sometidos a quimioterapia fué una mediana de 9 semanas (Mínimos de 1 semana y máximo de 32 semanas).

Se realizó un análisis comparativo entre la histología obtenida por biopsia renal percutánea y la histología de la nefrectomía secundaria, mostrando una diferencia en los patrones histológicos. Las neoplasias inicialmente diagnosticadas como tumor de Wilms sin patrón histológico fueron clasificadas posteriormente como trifásico (20%), tumor diferente de Wilms (40%) y bifásico con blastema (40%). Las neoplasias diagnosticadas inicialmente como blastematosas fueron posteriormente divididas en epitelial y blastematoso (25%) y sin tumor viables (75%). Las lesiones diagnosticadas como trifásicas fueron divididas en epiteliales (25%), trifásicas (25%), diferenciación rabiomioblástica (25%) y sin tumor viable (25%). Las lesiones clasificadas con estroma y blastema fueron divididas posteriormente en lesiones con diferenciación rabiomioblástica (34%) y sin tumor viable (66%). Las lesiones clasificadas inicialmente como tumor diferente a Wilms fueron clasificadas posteriormente con diferenciación rabiomioblástica en su totalidad. Las lesiones clasificadas inicialmente como diferenciación rabiomioblástica fueron clasificadas posteriormente como Wilms sin patrón histológico en su totalidad.

Se revisaron los reportes histológicos en la totalidad de los pacientes sometidos a nefrectomía (tanto primaria como secundaria) lo cual mostró un predominio de la histología trifásica en el 34.7% (17 pacientes) seguido en frecuencia por el blastematoso 14.3% (7 pacientes), en el 12.2% (6 pacientes) sin tumor viable, en

el 10.2% (5 pacientes) sin patrón histológico de Wilms, en el 8.2%(4 pacientes) con patrón epitelial, en 6.1% (3 pacientes) se reportó como epitelial y blastematoso, el 6.1% (3 pacientes) con diferenciación rabiomioblástica, en el 4.1% (2 pacientes) se reportaron con patrón bifásico con blastema y el 4.1% (2 pacientes) se reportó como otro diagnóstico diferente a tumor de Wilms. Encontrándose reporte de anaplasia focal en el 4% (2 pacientes), anaplasia difusa 2% (1 paciente), sin anaplasia 93% (46 pacientes). Así mismo se revisó la presencia de infiltración ganglionar siendo positiva en el 10.2% (5 pacientes), en el 83.7% (41 pacientes) no se observó y en el 6.1% (3 pacientes) no se realizó.

Se presento ruptura del tumor en el 18.4% (9 pacientes), sin encontrar ruptura en el 81.6% (40 pacientes). El 81.6% (40 pacientes) no presentaron contaminación peritoneal secundaria a la nefrectomía, hubo contaminación en el lecho tumoral en el 12.2% (6 pacientes), y fuera del lecho tumoral en el 6.1% (3 pacientes).

La sobrevida global para el grupo de pacientes sometidos a BAAF fue en el 61.11% a 76 meses, mientras para el grupo sometido a nefrectomía primaria fue en el 93.75 a 88 meses (p .007. x2 log-rank) (fig 1).

Se realizó análisis comparativo de la sobrevida global de los pacientes que fueron sometidos a nefrectomía primaria, de acuerdo al estadio clínico del tumor (I, II, III, IV) obteniéndose una sobrevida del 85.7% a 81 meses para pacientes en estadio I, 100% a 86 meses para estadio II, 100% a 88 meses para el estadio III y 75% a 86 meses para el estadio IV (p 0.22, log rank).

El análisis comparativo entre los pacientes que fueron sometidos a biopsia renal percutánea contra los pacientes sometidos a nefrectomía primaria clasificados como estadios III y IV, mostraron una sobrevida de 63.2 % a 76 meses los pacientes sometidos a biopsia renal percutánea, en comparación con una sobrevida de 92.3 % a 88 meses para los sometidos a nefrectomía primaria (p 0.9, log rank). La sobrevida libre de enfermedad para los pacientes con estadios III y IV fue de 92.3 % a 88 meses, que para los sometidos a biopsia renal percutánea fue de 63.2 % a 76 meses (p 0.09, log rank) (Fig. 2)

Se efectuo análisis de riesgo teniendo como variables predictivas a la nefrectomía primaria, la realización de BAAF, la contaminación peritoneal y la ruptura del tumor

y como variables de respuesta a riesgo de recaída, sobrevida libre de enfermedad, contaminación peritoneal y ruptura del tumor (Tabla 3).

Tabla 3. Análisis de riesgos en el tumor de Wilms en niños

Variable predictiva	Factor de riesgo	Razon de Momios	IC 95% para RM
Nefrectomía primaria	Recaída	.26	.04 a 1.6
	Contaminación Peritoneal	1.1	.99 a 1.2
	Ruptura del tumor	2.3	.43 a 12.7
Realización de BAAF	Recaída	.26	.04 a 1.6
	Disminución sobrevida libre	8.4	1.5 a 47
	Contaminación peritoneal	1.1	.99 a 1.2
Contaminación peritoneal	Ruptura del tumor	2.3	.43 a 12.7
	Recaída	.24	.02 a 3.2
Ruptura del tumor	Disminución sobrevida libre	1.2	1.06 a 1.4
	Recaída	2.6	.4 a 16.9
	Disminución sobrevida libre	1.7	.19 a 15.8

Tabla 4. Causas de muerte en niños con tumor de Wilms

No. paciente	Procedimiento	Quimioterapia (No. ciclos)	Toxicidad	Causa de muerte	Sobrevida (meses)
1	BAAF	Sí (9)	Anemia	Sepsis	10
2	BAAF	Sí (6)	Anemia, Neutropenia , Plaquetopenia.	Sepsis	9
3	BAAF	Sí (1)	Anemia, Neutropenia , Plaquetopenia	Sepsis, Neutropenia severa	0
4	BAAF	Sí (3)	Anemia, Neutropenia	Sepsis	3
5	BAAF	Sí (1)	Anemia	Metástasis a SNC	7
6	BAAF	Sí (1)	Anemia	Sepsis Cardiotoxicidad	1
7	BAAF	Sí (1)	Neutropenia severa	Sepsis	1
8	Nefrectomía	No		Sepsis	0
9	Nefrectomía	No		Metástasis pulmonar	5

ESTA TESIS NO DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

Fig. 1 Analisis de sobrevida global

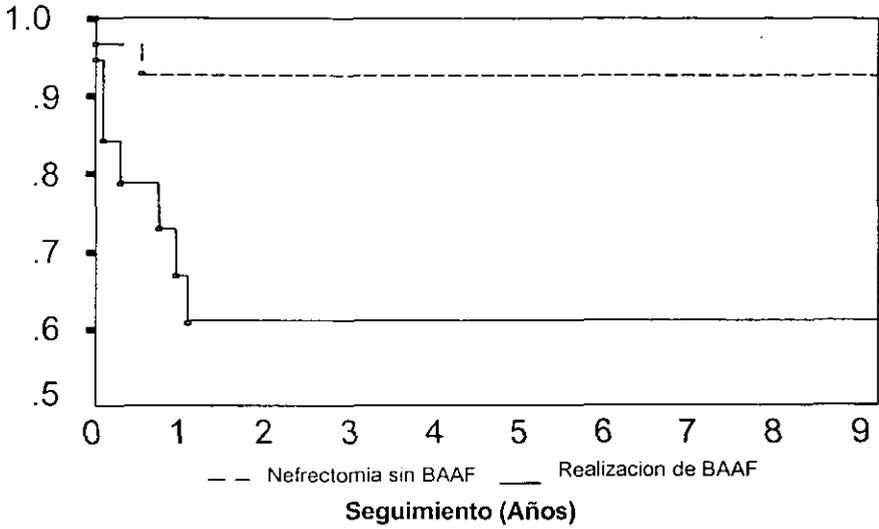
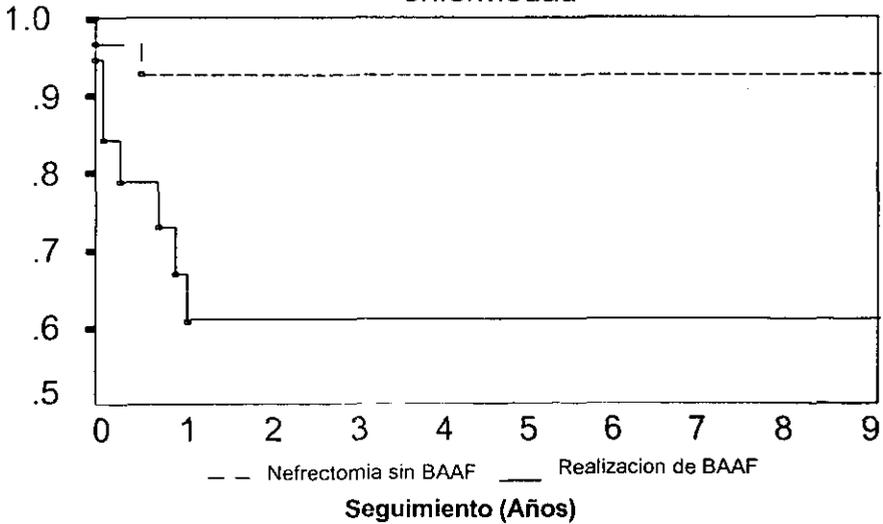


Fig. 2 Analisis de sobrevida libre de enfermedad



DISCUSION Y CONCLUSIONES

En la actualidad el tratamiento y los estudios clínicos multidisciplinarios del tumor de Wilms así como el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas y una oportuna resolución quirúrgica ha mejorado la supervivencia global de los niños con diagnóstico de tumor de Wilms, aunado a esto y con la introducción de agentes citostáticos antitumorales y el uso de la radioterapia preoperatoria, han elevado las tasas de curación y supervivencia, que en décadas pasadas eran muy bajas (20 a 50%) (30).

El tumor de Wilms continúa siendo la neoplasia maligna más frecuente en la primera etapa de la infancia, siendo más frecuente en los primeros años de vida (34 a 108 meses), con mayor predominio en el sexo femenino (5).

Con respecto a las características clínicas al diagnóstico encontradas en nuestro estudio, continúa siendo la masa abdominal en el 98% tumor unilateral y el 2% bilateral, el 50% de los pacientes fueron asintomáticos y la principal sintomatología encontrada fue la hipertensión arterial y hematuria.

El método diagnóstico realizado, que ofreció información para apoyar la sospecha diagnóstica de tumor de Wilms fue la urografía excretora, la cual demostró exclusión renal en el 71.4% de los pacientes (30).

Se ha observado que este tumor por su origen embrionario y sus diferentes componentes celulares, así como su alta sensibilidad a la quimioterapia muestra cambios histológicos, lo que hace que el diagnóstico histológico preciso después de la nefrectomía en pacientes sometidos a quimioterapia preoperatoria no sea preciso, por otro lado el tumor tratado con quimioterapia preoperatoria se considera no clasificado, ya que después de iniciado el tratamiento no debe ser estadificado al realizarse la nefrectomía secundaria por las modificaciones histológicas que sufre, trayendo como consecuencia un sobretratamiento ó subtratamiento. La BAAF es un método quirúrgico usado para hacer el diagnóstico histológico preciso con lo que se obtienen varias ventajas:

1. Permitir el uso de quimioterapia preoperatoria después de establecer el diagnóstico de tumor de Wilms.

2. Disminuir riesgos de ruptura del tumor y contaminación peritoneal en la nefrectomía secundaria, al volver al tumor en un tumor más sólido y encapsulado y disminuir su tamaño.

3. Disminuir riesgos de recurrencia local al disminuir los factores antes descritos. Actualmente la BAAF así como la quimioterapia preoperatoria solo están indicadas para casos específicos (tumor bilateral o tumor voluminoso irreseccable), y se considera que es un procedimiento efectivo de diagnóstico y tratamiento, sin embargo los estudios clínicos a nivel nacional no han mostrado si estos ofrecen mayores ventajas o bien desventajas contra la nefrectomía sola.

En este estudio la BAAF confirmó el diagnóstico de tumor de Wilms en el 83.3% de los casos ($P= 0.01$) siendo altamente específico pero la sensibilidad es baja ya que solamente descarta la presencia de tumor de Wilms. Las complicaciones por este procedimiento fueron bajas.

En los reportes histológicos tanto en la BAAF como en las nefrectomías predominó la histología trifásica, así como la bifásica, siendo semejante que en la literatura (30, 31) y la anaplasia se observó en el 4%, siendo solo reportes de nefrectomía (31).

Se revisaron los reportes histológicos de los pacientes sometidos a BAAF y quimioterapia preoperatoria contra los reportes obtenidos en la pieza quirúrgica de los mismos, evidenciándose cambios en la histología inicial del tumor lo que demuestra la alta sensibilidad del tumor a la quimioterapia.

Se realizó un análisis comparativo de la supervivencia global tanto de los pacientes sometidos a BAAF y a nefrectomía primaria, mostrando que los pacientes sometidos a BAAF tuvieron supervivencias más cortas con respecto a los nefrectomizados en forma primaria, con respecto a la supervivencia libre de enfermedad los pacientes del primer grupo se observaron supervivencias libres de enfermedad más cortas con respecto a los sometidos a nefrectomía primaria.

Los riesgos para la recaída en los pacientes sometidos a BAAF, demostró ser mayor que para los pacientes a los que se realizó nefrectomía primaria, tomando en cuenta el factor ruptura tumoral y contaminación peritoneal, la recaída aumentó en los pacientes con nefrectomía primaria .

Se concluye que la biopsia renal percutánea es un método diagnóstico que descarta la presencia de tumor de Wilms, sin embargo no mejora ni ofrecer sobrevida global ni sobrevidas libres de enfermedad mayores que la nefrectomía primaria por lo que se debe considerar, limitar su uso para casos específicos (tumor bilateral y/o voluminoso e irreseccable) ya que en nuestro estudio se observó mayores recaídas y recurrencias con respecto a los pacientes sometidos a nefrectomía primaria.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fernbach DJ, Hawkins EP, Pokorny WJ: Nephroblastoma and other renal Tumors. En: Fernbach DJ and Vietti TJ, editores: Clinical Pediatric Oncology. 4ª. ed. Mosby Year Book Inc. St. Louis, 1991; 465-489.
2. Rivera – Luna R, Martínez – Guerra G: The problem of childhood cancer in a developing contry. Bull Int Ped. Ass. 1987 ; 7 : 411-419.
3. Rivera – Luna R, Cruz MOJI , Borrego – R R : Panorama actual de la oncología Pediátrica. Anales Médicos 1980 ; 25 : 102.
4. 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.
5. Crist WM, Kun LE : Common solid tumors of childhood . N. Engl. J. Med. 1991; 324 : 1295.
6. Knudson AG, Strong LC : Mutation and cancer : A model for Wilms Tumor of the Kidney, J Natl Cancer Inst 1978 ; 48 : 313 – 324.
7. Pendergrass TW : Congenital anomalies in children with Wilms Tumor : A new survey Cancer 1976 ; 37 : 403 – 408.
8. Green DM , D' Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE , Finklestein JZ, Kelalis P, Thomas PRM: Wilms Tumor (Nephroblastoma, Renal Embryoma) . En Pizzo PA, Poplack DG, editores: Principles and Practice of Pediatric Oncology . 2ª ed. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1993; 713 – 737.
9. Knudson AG, Strong LC: Familial Wilms´ Tumor . Am. J. Hum Genet. 1975 ; 27: 808 – 814.
10. Cordero JF. Li FP, Holmes JB : Familial Wilms´ Tumor . Am J Hum. Genet. 1978; 30: 117A.
11. Beckwith JB, Palmer NF : Histopathology and Prognosis of Wilms´ Tumor. Results from the National Wilms´Tumor Study. Cancer 1978 ; 41: 1937 – 1948.
12. Mostofi FK, David CJ Jr: Tumors and Tumor – like lesions of the Kidney. Curr Probl Cancer 1986; 10: 53 – 55

13. Beckwith JB, The John Lattimer lecture , Wilms' tumor and other renal tumors of childhood : and update . J Urol. 1986; 136 : 320 – 324.
14. Bond JV : Bilateral Wilms' tumor: age at diagnosis , asociated congenital anomalies and possible pattern of inheritance . Lancet 1975 ; 2: 482 – 486
15. Marsden HB, Lawler W : Wilms' tumor and renal dysplasia : an hypothesis. J Clin Pathol. 1982 ; 35 : 1069 – 1075.
16. Eble JN : Fetal rhabdomyomatous nephroblastoma . J Urol 1983; 130 : 541 – 550
17. Joshi VV : Sequential bilateral nephroblastic tumors of different cell types in an infant : possible effect of chemotherapy versus de novo origin. Cancer 1983; 51 : 2209 – 2221.
18. Breslow NE , Churchill G, Nesmith B : Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metatases at diagnosis. Cancer 1986; 58 : 2501 – 2511.
19. Martínez – Guerra G, Borrego – Román R, Rivera – Luna R: Tumor de Wilms: Estudio y manejo. Criterios Pediátricos, Instituto Nacional de Pediatría , México 1986 ; 2: 65
20. Ramsay N , Dehner L , Coccia P : Acute hemorrhage into Wilms' tumor J Pediatric ;1977 ; 91: 763 – 765.
21. National Wilms' Tumor Study – 4 , Therapeutic Trial , D' Angio GJ , Evans AE, Beckwith JB, Thomas PRM, Kelalis P, Green DM, Finklestein JZ, Breslow N, CCSG, 461 , POG 8650, NCI – INT – 0070, Protocol , February 1989.
22. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Delemarre JFM, Jereb B, Ahstrom L, Flamant R, Marchant G: ostoperative radotherapy , single versus multiple courses of Actinomycin D, in the treatment of Wilms' Tumor. Cancer 1976 ; 38 : 647 – 654.
23. D' Angio GJ, Breslow N, Beckwith B, Evans A, Baum E, deLorimier A, Fernbach D, Hrabovsky E, Jones B, Kelalis B, othersen B, Tefft M, Thomas PRM : Treatment of Wilms' Tumor. Results of the third National, Wilms' Tumor Study. Cancer 1989 ; 64 : 349 – 360 .

24. Coppes MJ, Tournade MF, Lemerle J, Weitzman S, Rey A, Burger D, Carl M, Voute PA : Preoperative care of infants with nephroblastoma. *Cancer* 1992 ; 69 : 2721 – 2725.
25. Lemerle J , Voute PA , Tournade MF : Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' Tumor. Results of an International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Clinical Trial . J Clin Oncol* 1983 ; 10 : 604 – 609.
26. Voute PA , Tournade MF, Delemarre JFM : Preoperative chemotherapy (CT) as first treatment in children with Wilms ' tumor : Results of the SIOP Nephroblastoma Trials and Studies. *Proc. Am Soc. Clin. Oncol* 1987; 6 : 223
27. Saarinen UM , Wikstrom S, Koskimies O, Sariola H : Percutaneous needle biopsy preceding preoperative chemotherapy in the management of masive renal tumors in children . *J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 406 – 41
28. Verdeguer A , Castel V, Torres V, Olague R , Ferris J , Esquembre C, Vallcanera A , Muro D: Fine needle aspiration biopsy in children : Experience in 70 cases . *Med Pediatric Oncol* 1988 ; 16 : 98 – 100.
29. Zuppan CK , Beckwith JB , Weeks DA , Luckey DW , Pringle KC : The effect of preoperative therapy on the histologic features of Wilms ' tumor . An analysis of cases from the Third National Wilms' Tumor Study . *Cancer* 1991; 68 : 385 – 394.
30. L.Sierrasesumaga, F.Calvo, I. Villa . Elizaga, J. Cañadell : *Oncología Pediátrica* , Edit. Interamericana McGraw- Hill, 1992; 502-527.
31. Daniel M. Green, Max J. Coppes, Norman E. Breslow, Paul E. Grundy, Michael L. Ritchey, J. Bruce Beckwith, Patrick R.M. Thomas, Ana Giulio J. D'Angio, en *Principles and Practice of Pediatric Oncology* Pizzo. 3ª ed. JB Lippincott Co. Philadelphia, 1997 ; 733-759.