

ORIGINAL

Tumor de Wilms: revisión de nuestra experiencia en los últimos 15 años



Laura Illade^a, Carmen Hernandez-Marques^a, Maria Cormenzana^a,
Álvaro Lassaletta^{a,*}, Maitane Andión Catalán^a, David Ruano^a,
Victoria Fioravanti^a y Luis Madero López^b

^a Unidad de Onco-hematología Pediátrica, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

^b Servicio Unidad de Oncohematología Pediátrica, Hospital Niño Jesús, Madrid, España

Recibido el 28 de enero de 2017; aceptado el 27 de marzo de 2017

Disponible en Internet el 3 de mayo de 2017

PALABRAS CLAVE

Tumor renal;
Wilms;
Nefroblastoma;
Niños

Resumen

Introducción: El tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente en la edad pediátrica. Su tratamiento es multimodal: incluye quimioterapia y cirugía, con o sin radioterapia. La supervivencia de estos pacientes es excelente, superando el 90%. Presentamos la experiencia de nuestro centro en el tratamiento del tumor de Wilms durante los últimos 15 años.

Pacientes y métodos: Se ha realizado un estudio retrospectivo de 40 pacientes pediátricos diagnosticados de forma consecutiva de nefroblastoma entre 2002 y 2016 en el Servicio de Hemato-Oncología pediátrica del Hospital Niño Jesús de Madrid. Se analizaron las características clínicas, los métodos diagnósticos, el tratamiento realizado y la evolución posterior.

Resultados: De los 40 pacientes, 23 eran niños con una mediana de edad al diagnóstico de 2,5 años (rango, 4 meses-15 años). A 3 pacientes se les realizó nefrectomía inicial, 3 recibieron una punción aspiración con agua fina, seguida de quimioterapia y 34 pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria directamente. La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 6,75 años (rango, 10 meses-13,92 años).

Dos pacientes fallecieron de progresión de su enfermedad. Ningún paciente falleció de toxicidad en relación con el tratamiento. La supervivencia global y la supervivencia libre de evento a los 5 años fue del $94,6 \pm 3,7\%$ y $89,4 \pm 5\%$, respectivamente.

Conclusión: El tratamiento del tumor de Wilms es un éxito de la medicina moderna, consiguiendo en la actualidad una supervivencia que en nuestra serie alcanza el 95%.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alassaletta.hnjs@salud.madrid.org (Á. Lassaletta).

KEYWORDS

Renal tumour;
Wilms;
Nephroblastoma;
Children

Wilms' tumour: A review of 15 years recent experience**Abstract**

Introduction: Wilms' tumour is the most frequent renal tumour in children. Multi-modal treatment includes chemotherapy and surgery, with or without radiotherapy. The survival is excellent, with rates exceeding 90%. A review is presented on our experience over the last 15 years of treating Wilms' tumour in Hospital Niño Jesús, Madrid.

Patients and methods: A retrospective study was conducted on 40 consecutive paediatric patients diagnosed with nephroblastoma between 2002 and 2016 in the Hospital Niño Jesús in Madrid. The clinical characteristics, diagnostic methods, treatment, and follow-up were analysed.

Results: Of the 40 patients, 23 were boys, with a median age at diagnosis of 2.5 years (range, 4 months-15 years). Three patients underwent initial nephrectomy, three received a fine needle aspiration biopsy, followed by chemotherapy, and 34 patients started pre-operative chemotherapy directly. The median follow-up of the patients was 6.75 years (range, 10 months - 13.92 years).

Two patients died from disease progression. There were no treatment-related deaths. Overall survival and event-free survival at 5 years was $94.6 \pm 3.7\%$ and $89.4 \pm 5\%$, respectively.

Conclusion: Wilms' tumour treatment is a success of modern medicine, currently achieving a survival rate of 95% in our series.

© 2017 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El tumor de Wilms o nefroblastoma es el segundo cáncer intraabdominal más común de la infancia y la quinta neoplasia maligna más frecuente en la edad pediátrica. Representa aproximadamente el 6% de todos los cánceres pediátricos y es el tumor renal más frecuente (más del 95% del total de tumores renales pediátricos)^{1,2,3}. El diagnóstico diferencial del tumor de Wilms incluye el neuroblastoma y otras neoplasias renales pediátricas, como el sarcoma de células claras, tumor rabdoide maligno y el carcinoma de células renales, cuyo pronóstico es menos favorable^{1,4}.

Los pacientes con diversas anomalías congénitas, como el síndrome de WAGR, el síndrome de Denys-Drash, el síndrome de Beckwith-Wiedemann o la hemihipertrofia de forma aislada, tienen un mayor riesgo de desarrollar tumor de Wilms³.

El pico de incidencia del nefroblastoma se produce entre los 2 y 5 años de edad, siendo el 95% de los niños diagnosticados antes de los 10 años⁵. El signo más frecuente es el hallazgo incidental de una masa abdominal, seguido de la presencia de hematuria. En algunos casos, puede asociar hipertensión arterial por isquemia renal secundaria a la presión ejercida sobre la arteria renal. En ocasiones, estos pacientes pueden presentar clínica constitucional con astenia, anorexia, pérdida de peso y fiebre³. Entre el 10 y el 25% de los pacientes pueden presentar diseminación a distancia, que suele ser pulmonar⁶.

El tratamiento de los tumores renales ha experimentado un avance espectacular desde la introducción del tratamiento multimodal, que incluye quimioterapia y cirugía con o sin radioterapia. Con una tasa de supervivencia a los 5 años que ha aumentado dramáticamente en las últimas 3 décadas, del 25% en la era prequimioterapia de finales de 1960 y principios de 1970, al 90% en la década de 1990^{3,4,7}.

Dos grandes grupos cooperativos se han involucrado en el desarrollo e investigación del tumor de Wilms: el Nacional Wilms Tumor Study Group (NWTSG) en Estados Unidos y la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) en Europa. Ambos difieren en el momento en que realizan la cirugía. El NWTSG defiende la nefrectomía inmediata para asegurar el diagnóstico histológico y la estadificación precisa⁸⁻¹². El Grupo de Estudio de Tumores Renales de la SIOP defiende la quimioterapia preoperatoria para promover la reducción del tumor y de este modo facilitar la cirugía —evitando rupturas de la cápsula tumoral—, realizando la estadificación tras la misma^{1,3,8}. Ambos enfoques producen tasas de supervivencia global similares^{11,13,14}. La realización de biopsia confirmatoria prequimioterapia en los casos de tumor de Wilms con características clínicas y radiológicas típicas no forma parte de la práctica habitual de los protocolos de la SIOP, ya que se han realizado estudios en los que se comparaban muestras de biopsia prequimioterapia con la nefrectomía realizada posteriormente a estos mismos pacientes, obteniéndose un 99,5% de concordancia¹³.

Dada la alta tasa de supervivencia alcanzada, el objetivo principal en el momento actual es individualizar el tratamiento de acuerdo con una correcta estratificación según los grupos de riesgo, con el fin de alcanzar los más altos índices de curación, disminuyendo la frecuencia y la intensidad de la toxicidad aguda y tardía derivada del tratamiento⁵.

Sobre la base de la correlación entre las características histológicas y la supervivencia, la SIOP ha definido 3 grupos pronósticos: bajo riesgo, riesgo intermedio y tumores de alto riesgo^{5,15}. El marcador pronóstico desfavorable más importante es la histología anaplásica. Otras histologías incluidas en el grupo de alto riesgo son la blastematosa, el sarcoma de células claras y el tumor rabdoide renal^{10,13}. El segundo factor más importante es el estadio del tumor. Como en la

Tabla 1 Estadificación de la SIOP de los tumores renales de la infancia (2001)

Estadio I	El tumor está limitado al riñón No hay células tumorales en el margen quirúrgico Los vasos del seno renal no están implicados Los vasos intrarrenales pueden estar involucrados la cápsula, los tejidos adyacentes, vasos del seno renal y vena cava
Estadio II	El tumor se extiende fuera del riñón pero es totalmente reseccionado: la cápsula, los tejidos adyacentes, vasos del seno renal y vena cava pueden estar implicados
Estadio III	Resección incompleta: – afectación de ganglios linfáticos intraabdominal – rotura del tumor antes o durante la cirugía – afectación del peritoneo/implantes peritoneales – trombo tumoral presente en los márgenes de resección Diseminación hematogena (pulmón, hígado, hueso...)
Estadio IV	Afectación de ganglios extra-abdominales
Estadio V	Tumor renal bilateral (cada riñón debe ser estadificado por separado)

mayoría de los tumores, el estadio más bajo presenta mejor pronóstico.

Otros factores que contribuyen a la estratificación del riesgo del tumor de Wilms son la edad del paciente, el tamaño del tumor y la respuesta al tratamiento¹⁶. La determinación de estos factores incluirá al paciente en uno de los 3 riesgos y de esa forma será tratado^{2,7}.

La supervivencia de los pacientes con tumor de Wilms es generalmente excelente, superando el 90%². Para los pacientes en estadio I y II es del 95%, en estadio III es del 75-80% y en estadio IV un 65-75% (tabla 1). Solo el 15% de los pacientes con histología favorable tienen enfermedad recurrente, en comparación con una tasa del 50% en aquellos con histología anaplásica. Incluso los pacientes con enfermedad en recaída tiene una tasa de supervivencia alta, entorno al 60%⁷. Los sitios más comunes de recaída son los pulmones, pleura, lecho del tumor y el hígado. Entre los pacientes metastásicos, aquellos con afectación hepática tienen un peor pronóstico que aquellos con afectación pulmonar⁵.

Material y métodos

Durante un periodo de 15 años (1 de enero del 2002 a 1 junio del 2016), 40 pacientes fueron diagnosticados y tratados de nefroblastoma en el Servicio de Hemato-Oncología pediátrica del Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. A esta serie añadimos 2 pacientes más, que fueron derivados

Tabla 2 Clasificación revisada de la SIOP de los tumores renales de la infancia (2001)

<i>Tumores de bajo riesgo</i>
Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado
Nefroblastoma completamente necrosado
<i>Tumores de riesgo intermedio</i>
Nefroblastoma tipo epitelial
Nefroblastoma tipo estroma
Nefroblastoma tipo mixto
Nefroblastoma tipo regresivo
Nefroblastoma con anaplasia focal
<i>Tumores de alto riesgo</i>
Nefroblastoma tipo blastematoso
Nefroblastoma con anaplasia difusa
Sarcoma de células claras del riñón
Tumor rabdoide del riñón

a nuestro centro tras recaer de su enfermedad y que se incluyen en el análisis de los pacientes con recaídas.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes para obtener información sobre edad, sexo, clínica al diagnóstico, histología, estadio tumoral, supervivencia global y supervivencia libre de evento. Se evaluaron además, el tratamiento recibido, el tipo de recaída y el tratamiento de la recaída.

Las investigaciones incluyeron análisis de sangre, determinación de la creatinina y electrolitos en sangre y la función hepática. Estos test se realizaron antes de comenzar y durante el tratamiento quimioterápico. Se completó el estudio con ecografía abdominal y radiografía o TAC pulmonar. Se realizó RM en la mayoría de los casos o TAC abdominal para evaluar el tamaño tumoral, el estadio y la operabilidad.

En todos los pacientes se realizó clasificación histológica y estadificación según el protocolo de la SIOP (tablas 1 y 2).

Todos los pacientes recibieron tratamiento según el protocolo para nefroblastoma de la SIOP 2001. De acuerdo con el mismo, los pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía, excepto 3 pacientes en los que se realizó nefrectomía directamente al diagnóstico. En 3 ocasiones se realizó punción-aspiración con aguja fina de la lesión previo a iniciar tratamiento (ya que se desaconseja la biopsia excisional pues puede aumentar la estadificación tumoral), por su presentación clínica o radiológica inusual. En todos ellos se obtuvo confirmación histológica de nefroblastoma tras la cirugía.

Los pacientes con enfermedad localizada recibieron 4 semanas de quimioterapia estándar con actinomicina D y vincristina. Los pacientes con enfermedad avanzada recibieron 6 semanas de un régimen de 3 fármacos con actinomicina D, vincristina y doxorubicina. Tras la quimioterapia inicial, se realizaron una TAC o RM para evaluar la respuesta tumoral y programar la cirugía. La respuesta tumoral se valoró en relación con la disminución del diámetro tumoral máximo entre las imágenes pre y posquimioterapia.

En relación con el tratamiento poscirugía, 3 pacientes pertenecían al estadio I de bajo riesgo, por lo que no precisaron más tratamiento. El resto recibió quimioterapia poscirugía entre 4 y 34 semanas. El régimen de quimioterapia se basó en el estadio tumoral y la histología.

Los pacientes con enfermedad limitada al órgano con histología favorable recibieron actinomicina D y vincristina durante 4 semanas. Los pacientes con enfermedad más avanzada recibieron actinomicina D, y vincristina con o sin doxorubicina durante 27 semanas. En los pacientes con hallazgos histológicos desfavorables, la quimioterapia intensiva consistió en etopósido, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina, durante 34 semanas.

Resultados

En las [tablas 3 y 4](#) se muestran las características de los pacientes. El rango de edad de los pacientes varía desde los 4 meses hasta los 15 años, con una mediana de 2,5 años. De ellos, 23 pacientes (57,5%) eran varones. El síntoma de presentación más frecuente fue la presencia de una masa abdominal (21 pacientes), seguido de dolor abdominal y hallazgo incidental (ambos 6 pacientes), hematuria y fiebre (ambos 3 pacientes) y, por último, en un paciente con síndrome de predisposición al cáncer —síndrome de WARG— durante un screening para la detección del cáncer precoz (un paciente).

En nuestra serie, 4 pacientes asociaban anomalías congénitas: 2 síndrome de WARG, uno hemihipertrofia aislada y otro ataxia-telangiectasia. Tres de ellos presentaron buena respuesta al tratamiento y se encuentran en primera remisión completa. La paciente con ataxia-telangiectasia presentó recaída local y metastásica (pulmonar y hepática), siendo refractario a la quimioterapia y falleciendo a los 2 meses de la recaída. La mala evolución de esta paciente podría estar asociada con la necesidad de reducción de dosis de la quimioterapia en un 25%, así como de evitar la administración de radioterapia, debido a su enfermedad de base.

Solo 3 pacientes precisaron biopsia por tener una presentación clínica- radiológica atípica: uno era menor de un año al comienzo (11 meses) y los otros 2 por presentar clínica de infección del tracto urinario. Ningún paciente presentó complicaciones relacionadas con la biopsia.

La quimioterapia preoperatoria fue administrada en 37 pacientes, siendo muy bien tolerada, con una reducción media del volumen tumoral de 250 ml. Únicamente un paciente presentó toxicidad (neutropenia febril) con la quimioterapia.

El tratamiento local de todos los pacientes consistió en nefrectomía radical. En 3 pacientes esta se realizó directamente sin quimioterapia preoperatoria. En un caso de tumor de Wilms bilateral se realizó nefrectomía del riñón más afectado y resección parcial del otro riñón en un segundo tiempo. Otro paciente fue considerado inicialmente un estadio IV con restos nefrogénicos en el riñón contralateral, siendo diagnosticado de tumor de Wilms bilateral tras la cirugía, en la que se realizó nefrectomía de un riñón y toma de biopsia del riñón contralateral (paciente número 10). Este paciente recibió tratamiento como si se tratase de un estadio IV, con un régimen de poliquimioterapia con 3 fármacos, así como radioterapia en el flanco afectado y en el riñón contralateral.

La distribución por estadios fue la siguiente: estadio I, 18 pacientes (45%); estadio II, 9 pacientes (22,5%); estadio III, 9 pacientes (22,5%); estadio IV, 2 pacientes (5%), y estadio V, 2 pacientes (5%).

En relación con la histología, según la clasificación revisada de la SIOP de los tumores renales de la infancia (2001), el subtipo histológico más frecuente fue el de riesgo intermedio con 28 pacientes (11 mixtos, 9 regresivos, 7 estromales y uno epitelial), solo 3 pacientes eran de bajo riesgo (uno quístico, 2 necrosados) y 9 pacientes fueron de alto riesgo (7 blastematosos, una anaplasia difusa y una sarcoma de células claras).

Sólo 10 pacientes recibieron radioterapia: 8 recibieron radioterapia exclusivamente en el flanco del riñón afectado, uno recibió radioterapia en el flanco y en el riñón contralateral, y otro recibió radioterapia abdominal (por presentar diseminación peritoneal). Ningún paciente recibió radioterapia pulmonar en primera línea de tratamiento.

La mediana de seguimiento de los pacientes fue de 6,75 años (rango, 10 meses-13,92 años). Dos pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad. Ningún paciente falleció de toxicidad en relación con la quimioterapia o la cirugía. La supervivencia global a los 5 años del fue $94,6 \pm 3,7\%$ y la supervivencia libre de evento a los 5 años del $89,4 \pm 5\%$ ([fig. 1](#)).

El 15% de los pacientes (6 de 40) presentaban enfermedad metastásica al diagnóstico, 5 en forma de metástasis pulmonares y uno que asociaba metástasis pulmonares, pleurales y peritoneales. Dos de ellos tuvieron recidiva de la enfermedad (local y metastásica), siendo ambos rescatados con tratamiento de segunda línea y permaneciendo en segunda remisión completa en el momento del último seguimiento.

En relación con las recaídas de la enfermedad ([tabla 4](#)), nuestra serie incluye 6 pacientes, 4 seguidos en nuestro centro desde el diagnóstico y 2 pacientes derivados de otros hospitales tras presentar recaída. La mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la recaída fue de 14 meses (rango 7-17 meses). Los pacientes en recaída recibieron tratamiento con quimioterapia, cirugía, radioterapia y trasplante autólogo. Dos pacientes fallecieron por progresión de su enfermedad: uno tras su 3.^a y otro tras su 1.^a recaída, a los 28 y 11 meses del diagnóstico inicial, respectivamente. El primero de ellos presentaba histología blastematosa desde el diagnóstico inicial, así como ataxia-telangiectasia, lo que impidió la administración del tratamiento completo que le correspondía según su grupo de riesgo (ya comentado en párrafos anteriores). El segundo paciente era de tipo regresivo al diagnóstico, desarrollando histología blastematosa en la primera recaída. Los otros 4 pacientes siguen vivos en el momento del estudio, con una mediana de seguimiento desde la recaída de 45 meses (rango 26-60 meses). Por lo tanto, en nuestra serie, el 66% de los pacientes que presentaron una recaída continúan en segunda remisión completa.

Discusión

En el presente artículo evaluamos nuestra experiencia en el manejo del tumor de Wilms durante los últimos 15 años. El nefroblastoma tiene muy buen pronóstico; el mayor desafío actual es alcanzar la curación con la menor toxicidad posible y preservar una adecuada función renal¹⁷⁻²⁰. El tratamiento en Europa consiste en quimioterapia precirugía, seguido de extirpación quirúrgica con o sin quimioterapia/radioterapia postoperatoria en función del estadio y la histología de la enfermedad^{17,21}.

Tabla 3 Características de los pacientes al diagnóstico

Pac	Edad	Clínica	Biopsia	Anomalías	Estadio post-Qt	Metástasis	Histología post-Qt	QT pre	Cirugía	QT post
1. M	5 años	Masa abdominal	Sí	No	I	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	-
2. F	2 años	Masa abdominal	No	Warg	I	No	Estromal	Sí	Nefrectomía	AV1
3. M	2 años	Dolor abdominal	No	No	I	No	Blastematoso	Sí	Nefrectomía	AVD
4. M	3 años	Dolor abdominal + fiebre	No	No	II	No	Estromal	Sí	Nefrectomía	AV-2
5. M	2 años	Dolor abdominal + fiebre	No	No	I	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV 1
6. M	1 años	Masa abdominal	No	No	I	No	Estromal	Sí	Nefrectomía	AV1
7. F	1 años	Masa abdominal + fiebre	No	No	I	No	Estromal	Sí	Nefrectomía	AV1
8. M	15 años	Masa abdominal	No	No	I	Pulmonares solo en TC	Anaplasia difusa	No	nefrectomía	AVD
9. M	5 años	Astenia + pérdida de peso + masa abdominal	Sí	No	IV	Pulmonares + pleurales + peritoneales	Regresivo	SI	nefrectomía	AVD
10. M	3 años	Incidental	No	No	V	Pulmonares + restos nefrogénicos en contralateral	Mixto	Sí	Nefrectomía dcha + resección focal izq.	AVD
11. F	4 años	Masa abdominal	No	No	II	pulmonares sólo en TC	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV-2
12. F	2 años	Masa abdominal + irritabilidad	No	No	III	NO	Estromal	Sí	Nefrectomía	AV-2
13. F	1 años	Screening	No	Warg	III	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV -2
14. F	3 años	Hematuria	No	No	I	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	AV1
15. M	9 meses	Fiebre + irritabilidad	No	Hemihipertrofia	I	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	AV1
16. F	2 años	Incidental	No	Ataxia-telangiectasia	III	No	Blastematoso	No	Nefrectomía	VP + CARBO +CICLO + DOXO
17. F	3 años	Hematuria	No	No	III	No	Blastematoso	Sí	Nefrectomía	VP + CARBO + CICLO + DOXO
18. F	4 años	Incidental	No	No	III	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	AVD
19. F	3 años	Masa abdominal	No	No	III	No	Estromal	Sí	Nefrectomía	AVD
20. M	5 años	Masa abdominal	No	No	III	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	AV-2
21. F	3 años	Masa abdominal	No	No	II	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AVD
22. F	1 años	Masa abdominal	No	No	II	No	Sarcoma de células claras	Sí	Nefrectomía	VP + CARBO + CICLO + DOXO
23. M	4 años	Masa abdominal	No	No	I	No	Blastematoso	Sí	Nefrectomía	AVD
24. F	6 años	Fiebre	No	No	I	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV1
25. M	9 meses	Masa abdominal	No	No	I	No	Epitelial	SI	nefrectomía	AV1

Tabla 3 (Continuación)

Pac	Edad	Clínica	Biopsia	Anomalías	Estadio post-Qt	Metástasis	Histología post-Qt	QT pre	Cirugía	QT post
26. F	15 años	Fiebre	No	No	II	No	Blastematoso con anaplasia difusa	NO	nefrectomía	AVD
27. M	4 meses	Hematuria	No	No	I	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV1
28. F	7 años	Masa abdominal	No	No	I	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	AV1
29. F	5 años	Dolor abdominal	No	No	I	No	Regresivo	Sí	Nefrectomía	AV1
30. M	7 años	Dolor abdominal	No	No	III	Pulmonares	Necrosado	Sí	Nefrectomía	AV-2
31. M	11 meses	Dolor abdominal	Sí	No	II	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV2
32. F	2 años	Masa abdominal	No	No	II	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AVD
33. M	3 años	Incidental	No	No	II	No	Regresivo	SI	Nefrectomía	AV1
34. M	2 años	Masa abdominal + fiebre	No	No	II	No	mixto	SI	Nefrectomía	AVD
35. M	4 años	Incidental	No	No	IV	Pulmonares	Blastematoso	Sí	Nefrectomía	VP + CARBO + CICLO + DOXO
36. M	1 años	Masa abdominal	No	No	V	NO	Blastematoso	Sí	Nefrectomía dcha + resección focal izq	VP + CARBO + CICLO + DOXO
37. M	2 años	Incidental	No	No	I	No	Quístico	Sí	Nefrectomía	-
38. F	1 años	Masa abdominal	No	No	III	No	Estromal	Sí	Nefrectomía	AVD
39. M	1 años	Masa abdominal	No	No	I	No	Necrosado	Sí	Nefrectomía	-
40. M	2 años	Masa abdominal	No	No	I	No	Mixto	Sí	Nefrectomía	AV1
Pac	Radioterapia		Status			Tiempo de seguimiento		Recaída		
1. M	-		Vivo			-		No		
2. F	No		Viva			15 meses		No		
3. M	No		Vivo			13 meses		No		
4. M	No		Vivo			10 meses		No		
5. M	No		Vivo			28 meses		No		
6. M	No		Vivo			36 meses		No		

Tabla 3 (Continuación)

Pac	Radioterapia	Status	Tiempo de seguimiento	Recaída
7. F	No	Viva	37 meses	No
8. M	No	Vivo	41 meses	No
9. M	Abdominal	Vivo	48 meses	No
10. M	Flanco + riñón contralateral	Vivo	48 meses	Pulmón
11. F	No	Viva	49 meses	Trombosis vena cava
12. F	Flanco	Viva	52 meses	No
13. F	Flanco	Viva	64 meses	No
14. F	No	Viva	67 meses	No
15. M	No	Vivo	76 meses	No
16. F	No	Defunción	11 meses	Local + metástasis (hígado + pulmón)
17. F	Flanco	Viva	81 meses	No
18. F	Flanco	Viva	85 meses	No
19. F	Flanco	Viva	87 meses	No
20. M	Flanco	Vivo	81 meses	No
21. F	No	Viva	81 meses	No
22. F	Flanco	Viva	89 meses	No
23. M	No	Vivo	97 meses	No
24. F	No	Viva	101 meses	No
25. M	No	Viva	106 meses	No
26. F	No	Viva	112 meses	No
27. M	No	Vivo	112 meses	No
28. F	No	Viva	120 meses	No
29. F	No	Defunción	28 meses	Local
30. M	No	Vivo	120 meses	No
31. M	No	Vivo	127 meses	No
32. F	No	Vivo	128 meses	No
33. M	No	Vivo	130 meses	No
34. M	No	Pérdida	36 meses	No
35. M	No	Viva	144 meses	No
36. M	No	Pérdida	46 meses	No
37. M	No	Vivo	148 meses	No
38. F	Flanco	Viva	148 meses	No
39. M	No	Vivo	154 meses	No
40. M	No	Vivo	167 meses	No

AV1: régimen de quimioterapia que incluye actinomicina D, vincristina; AVD: actinomicina D, vincristina, doxorubicina; CARBO: carboplatino; CICLO: ciclofosfamida; dcha: derecha; DOXO: doxorubicina; Estadio post-Qt: estadio posquimioterapia; F: femenino; izq: izquierdo; M: masculino; Pac: pacientes; Qt post: quimioterapia poscirugía; Qt pre: quimioterapia precirugía; VP: etopósido.

Tabla 4 Características de los pacientes en recaída

Edad Sexo	Estadio post-Qt	Histología post-Qt	Cirugía	Tratamiento post-Cx	Tiempo y lugar recaída ^a	T.º segunda línea	Status	Meses desde la recaída
3 años M	IV metástasis pulmonares y restos nefrogénicos riñón contralateral	Mixto	Nefrectomía dere- cha + resección focal izquierda	AVD + radioterapia	17 meses Pulmón	Qt + Rt + TPH autógeno	Vivo	31 meses
4 años F	II metástasis pulmonares (solo en TAC)	Mixto	Nefrectomía	AV-2	13 meses Trombosis de la cava	Cirugía + Qt + Rt + TPH autógeno	Vivo	26 meses
2 años F	III	Blastematoso	Nefrectomía	VP + CARBO + CICLO + DOXO	9 meses Local y metastásica (hígado y pulmón)	Topotecan + ICE	Defunción	Progresión de la enfermedad: muerte a los 11 meses del diagnóstico inicial
5 años F	I	Regresivo	Nefrectomía	AV1	7 meses Local	Qt + Rt + TPH autógeno	Defunción	2 recaídas posteriores: muerte 28 meses desde el diagnóstico
9 años F	III	Regresivo	Nefrectomía	AVD + radioterapia	15 meses Abdominal	Cirugía+ Qt + Rt + TPH autógeno	Vivo	60 meses
4 años M	I	Epitelial	Nefrectomía	AV1	15 meses Pulmón	Cirugía + Qt + Rt + TPH autógeno	Vivo	58 meses

AV1: régimen de quimioterapia que incluye actinomicina D, vincristina; AVD: actinomicina D, vincristina, doxorubicina; CARBO: carboplatino; CICLO: ciclofosfamida; DOXO: doxorubicina; Estadio post-Qt: estadio posquimioterapia; F: femenino; ICE: ifosfamida + etopósido + carboplatino; M: masculino; Qt: quimioterapia; Rt: radioterapia; TPH autógeno: trasplante autógeno; Tratamiento post-Cx: tratamiento poscirugía; VP: etopósido.

^a Meses desde el diagnóstico hasta la primera recaída.

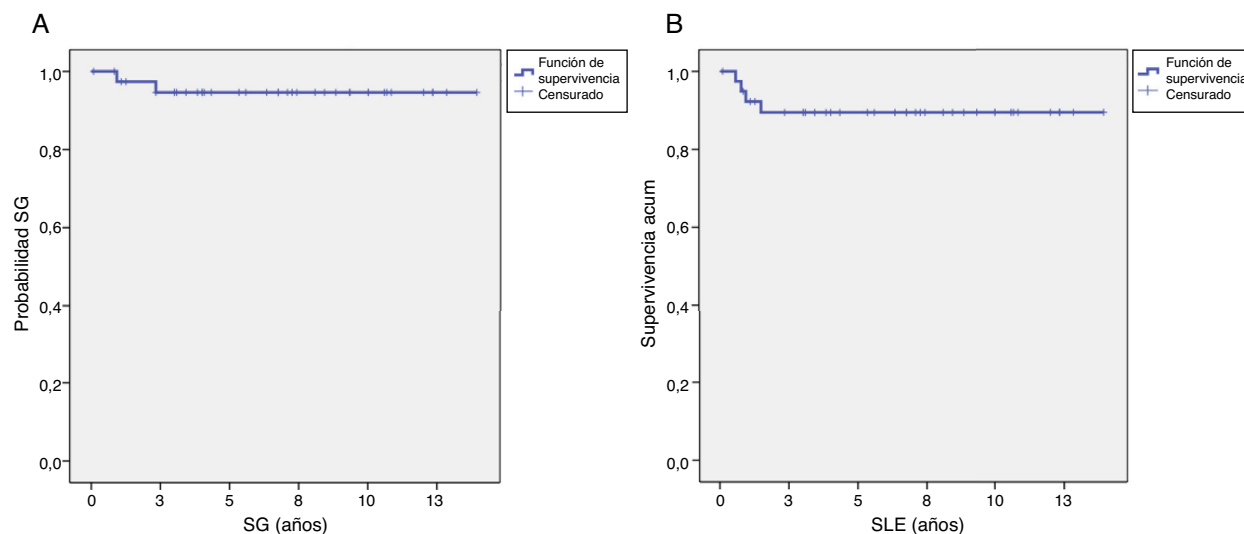


Figura 1 Supervivencia global (A) y supervivencia libre de enfermedad (B) en 40 pacientes con tumor de Wilms tratados en nuestro centro.

El diagnóstico es clínico y radiológico, y la mayoría de las veces no es necesaria la comprobación histológica para iniciar el tratamiento. En nuestra serie, solo 3 pacientes precisaron biopsia previa a iniciar el tratamiento, y en todos ellos se confirmó la sospecha de tumor de Wilms^{11,12}.

La quimioterapia preoperatoria suele conseguir una disminución del volumen tumoral que facilita la cirugía, sin toxicidades importantes. En nuestro estudio se observó poca toxicidad de la misma y una disminución media del tamaño tumoral de 250 ml en el 90% de los pacientes; no se observó respuesta en 4 pacientes.

Los continuos avances en el conocimiento de las bases genéticas y moleculares del tumor de Wilms permitirán establecer en el futuro terapias «adaptadas al riesgo» individualizado de los pacientes, así como identificar nuevas dianas terapéuticas con un perfil de eficacia/toxicidad más favorable comparadas con la quimioterapia estándar⁸. Entre las alteraciones genéticas descritas más importantes se encuentran: la pérdida de heterocigosis de los cromosomas 1 p o 16q⁶, así como la ganancia del cromosoma 1 q (que es la anomalía genética más frecuente, presente hasta en el 30% de los pacientes). Estas anomalías se han asociado con un peor pronóstico, y un mayor riesgo de recaída y muerte.

Otras mutaciones que implican la pérdida de funcionalidad de una serie de genes supresores de tumores y de transcripción incluyen los genes WT1, WT2, p53, FWT1, y FWT2, DROSHA o DICER1. Las mutaciones que provocan la inactividad del gen WT1 o la pérdida de expresión del gen WT2 pueden provocar la persistencia de restos nefrogénicos que, por razones aún no conocidas, se transforman en tumor de Wilms^{8,10,13}.

Pese a todos estos avances en la clasificación de los pacientes, el factor de mal pronóstico más importante continúa siendo la presencia de histología anaplásica⁸.

En nuestra experiencia, la supervivencia global a 5 años, en pacientes con enfermedad tanto localizada como metastásica, fue excelente, en consonancia con otros estudios similares publicados hasta la fecha^{3,4,18,20,21}.

La mayoría de las recaídas de tumor de Wilms ocurren en los 2 primeros años tras el diagnóstico²². Los sitios más frecuentes de recaída son el pulmón, el abdomen y el hígado. Las recaídas tardías de la enfermedad (5 años tras el diagnóstico) son poco frecuentes, pudiendo observarse en el 0,5% de los pacientes, con un pronóstico similar al de las recaídas precoces²³. La supervivencia de las recaídas se estratifica en función de los factores de riesgo (histología tumoral y tratamiento recibido), de forma global en la literatura se sitúa en torno al 34-64% rango entre 15 y 85%^{8,10,22,24}, similar a la observada en nuestra serie de un 66% (4 de 6 pacientes). Los factores que influyen negativamente en la supervivencia de los pacientes son: la mayor edad al diagnóstico, el estadio avanzado de la enfermedad y la histología desfavorable. En cuanto a la edad al diagnóstico, en nuestra serie los 2 pacientes que fallecieron tenían 2 y 5 años. En relación con el estadio avanzado de la enfermedad, todos los pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico se encuentran en remisión completa en la fecha de finalización del estudio; y por último, referido a la histología de la enfermedad, los 2 pacientes que fallecieron presentaban una histología de tipo blastematoso (el paciente con ataxia-telangiectasia) y el otro era de tipo regresivo.

Los pacientes con tumor de Wilms precisan seguimiento indefinido debido a su condición en la mayoría de los casos de monorrenos, por las posibles toxicidades de la quimioterapia y por la posibilidad de aparición de segundos tumores (con un riesgo de un 2 o evento tumoral de entre 5-7% a los 30 años^{4,17,23,25-27}). Es necesario monitorizar la función renal de los pacientes con tumor de Wilms debido a su condición de monorrenos, que les confiere riesgo de presentar insuficiencia renal, tanto por la nefrotoxicidad de la quimioterapia, como por el riesgo de hiperfiltración de las nefronas restantes tras la nefrectomía que se realiza para extirpar el tumor^{2,8,27}. El riesgo de presentar insuficiencia renal terminal a los 20 años del diagnóstico es de un 0,6% en los pacientes con estadios más precoces de la enfermedad, va en aumento en aquellos que presentan enfermedad bilateral

o síndromes genéticos asociados, alcanzando un 74% en los pacientes con síndrome de Denys-Drash^{5,25}.

En conclusión, pese a los grandes avances diagnósticos y terapéuticos alcanzados en las últimas décadas en este tipo de tumores y la alta tasa de supervivencia, no hay que despreciar que los pacientes continúan presentando toxicidades no deseables. En este sentido los esfuerzos deben dirigirse a tratar de minimizar los efectos secundarios del tratamiento, así como a investigar nuevas dianas terapéuticas como los inhibidores del receptor de IGF1, compuestos antiangiogénicos, mTOR, JAK2 o inhibidores de la telomerasa, que pudieran disminuir la toxicidad global del tratamiento¹.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Dome JS, Fernandez CV, Mullen EA, Kalapurakal JA, Geller JI, Huff V, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Renal tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:994-1000.
- Davidoff AM. Wilms Tumor. *Curr Opin Pediatr*. 2010;21:357-64.
- Varan A. Wilms' tumor in children: An overview. *Nephron-Clin Pract*. 2008;108:83-90.
- Levitt G. Renal tumours: Long-term outcome. *Pediatr Nephrol*. 2012;27:911-6.
- Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr*. 2012;59:247-67.
- Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, et al. Wilms tumour: Prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008;38:2-17.
- Balaguer Guill J, Fernández Navarro JM, Cañete Nieto A, Muro Velilla MAD, Hernández Martí M, Castel Sánchez V. Tumores renales en niños menores de un año. *An Pediatr*. 2006;64:433-8.
- Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, et al. Advances in wilms tumor treatment and biology: Progress through international collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33:2999-3007.
- Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: Results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 2006;24:2352-8.
- Graf N, Furtwängler R. Preoperative chemotherapy and local stage III in nephroblastoma. *Transl Pediatr*. 2014;3:4-11.
- Kembhavi SA, Qureshi S, Vora T, Chinnaswamy G, Laskar S, Ramadwar M, et al. Understanding the principles in management of Wilms' tumour: Can imaging assist in patient selection? *Clin Radiol*. 2013;68:646-53.
- Dumba M, Jawad N, McHugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: A. radiological review. *Cancer Imaging*. 2015;15:1-14.
- Acha T, Calvo C, Alfaro J, Galarón P. Wilms tumor: What's new? *Clin Transl Oncol*. 2005;7:81-94.
- Acha Garcia T. Tumores renales. En: Madero L, Lassaletta A, Sevilla J, editores. *Hematología y oncología Pediátricas*. 3.^a ed. Madrid: Editorial Ergon.; 2016. p. 609-20.
- Taran K, Sitkiewicz A, Kobos J. Histoclinical study of nephroblastoma in relation to current and previous SIOP classification of renal renal tumors in childhood. *Pol J Pathol*. 2010:234-9.
- Dome JS, Perlman EJ, Graf N. Risk stratification for wilms tumor: Current approach and future directions. *Am Soc Clin Oncol*. 2014;21:5-23.
- Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, et al. Wilms tumour: Prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008;38:2-17.
- Verschuur A, van Tinteren H, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, de Kraker J. Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30:3533-9.
- Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, van den Heuvel-Eibrink MM, Acha T, Godzinski J, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): An open label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386:1156-64.
- Visser YT, Uys R, van Zyl A, Stefan DC. Nephroblastoma —a 25-year review of a South African unit. *J Med Life*. 2014;7:445-9.
- Fawcner-Corbett DW, Howell L, Pizer BL, Dominici C, McDowell HP, Losty PD. Wilms' Tumor —Lessons and Outcomes —A 25-year single center UK experience. *Pediatr Hematol Oncol*. 2014;31:400-8.
- Furtwängler R, Nourkani N, Alkassar M, von Schweinitz D, Schenk JP, Rube C, et al. Update on relapses in unilateral nephroblastoma registered in 3 consecutive SIOP/GPOH studies —A report from the GPOH-nephroblastoma study group. *Klin Padiatr*. 2011;223:113-9.
- Malogolowkin M, Spreafico F, Dome JS, van Tinteren H, Pritchard-Jones K, van den Heuvel-Eibrink MM<ET_AL>. Incidence and outcomes of patients with late recurrence of Wilms' tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:1612-5.
- Illhardt T, Ebinger M, Schwarze C, Feuchtinger T, Furtwängler R, Schlegel P, et al. Children with relapsed or refractory nephroblastoma: Favorable long-term survival after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation. *Klin Pädiatrie*. 2014;226:351-6.
- Scalabre A, Bergeron C, Brioude F, Dainese L, Cropet C, Coulomb L'hermine A, et al. Is nephron sparing surgery justified in Wilms tumor with Beckwith —Wiedemann syndrome or isolated hemihypertrophy? *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63:1571-7.
- Wong KF, Reulen RC, Winter DL, Guha J, Fidler MM, Kelly J, et al. Risk of adverse health and social outcomes up to 50 years after Wilms tumor: The British Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol*. 2016;34:1772-9.
- Cotton CA, Peterson S, Norkool P, Takashima J, Grigoriev Y, Green DM, et al. Early and late mortality after diagnosis of Wilms tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27:1304-9.