

**TUMOR DE WILMS, DISTRIBUCIÓN DE PATRONES
HISTOLÓGICOS Y FRECUENCIA DE ANAPLASIA.**

**UNA REVISIÓN RETROLECTIVA DE LA EXPERIENCIA DE TREINTA
AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

INF⁺
**CENTRO DE INFORMACIÓN
& DOCUMENTACIÓN**

Investigador principal:

● BEATRIZ DE LEÓN BOJORGE*

Investigadores asociados:

● CARMEN MEJIA HERNANDEZ*

● THELMA RIZO PICA (tesista)*

* DEPARTAMENTO DE PATOLOGÍA INF

**TUMOR DE WILMS, DISTRIBUCIÓN DE PATRONES
HISTOLÓGICOS Y FRECUENCIA DE ANAPLASIA**

**UNA REVISIÓN RETROELECTRIVA DE LA EXPERIENCIA DE
TREINTA AÑOS EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

● Director de Enseñanza:


Dr. Pedro A. Sanchez Márquez

● Jefe del Departamento
de Pre y Posgrado:


Dr. Luis Heshia N.

● Profesor titular del curso:

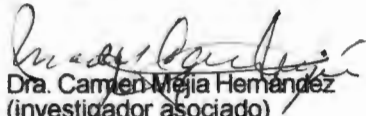

Dr. Eduardo López Corella

● Tutor (es) del trabajo de
investigación:


Dra. Beatriz de León Bojorge

● Asesor en metodología
y bioestadística:

Dr. Jose Luis Pablos Hach.


Dra. Carmen Mejía Hernández
(investigador asociado)

AGRADECIMIENTOS

*De la inmensidad del universo a la partícula
subatómica*

*Solo una palabra sencilla ¡GRACIAS! por lo creado,
tangible e intangible*

Gracias a los demás

Amorosas presencias que me acompañan en este tránsito por la vida

- * Al esposo y colaborador más cercano Dr. Nelson Coiscou
Por existir
- * A Ramón (papá), Thelma (mamá) y Fabiola (hermana)
*En mi corazón presentes y en mi trabajo inspiradores,
correctores de este trabajo*
- * A mi familia Rizo Pica
Por la unidad que tenemos
- * A mis tías
*Que vieron en mi vocación, me obsequiaron con su amor y
mis primeros «juguetes» médicos*
- * A mis tíos
Por su cuidado y fortaleza
- * A mis primas
Por su ejemplo de tenacidad, estudio y dedicación
- * A mis primos
Por los buenos ratos
- * A mis sobrinos
Besos
- * A mis amigos
- * A mis compañeros de la Paz
Ligeros de equipaje como los hijos del mar
- * Al Ingeniero José Luis Pablos Hach
Por su valiosa colaboración en estadística, y arduo trabajo
- * Al Químico Francisco García Vázquez
Por su colaboración en inmunohistoquímica
- * Al Dr. Joaquín Camillo
Que me animo a seguir adelante

Dedicada a

*Todos los niños con cáncer, seres magníficos, de
luz y de sonrisa mágica, que contribuyeron a este
estudio*



CONTENIDO

INF
CENTRO DE INFORMACION
DOCUMENTACION

● RESUMEN	01
● ANTECEDENTES	02
● OBJETIVOS	06
● METODOLOGIA	07
● RESULTADOS	10
● DISCUSION	17
● CONCLUSIONES	19
● ILUSTRACIONES	20
● BIBLIOGRAFÍA	23
● ANEXOS	26



RESUMEN.

Objetivo: a la luz de la nomenclatura actual, describir las características demográficas, patrones histológicos y presencia de anaplasia, en los tumores de Wilms del Instituto Nacional de Pediatría (INP) entre los años de 1970 y 2000.

Metodología: Se estudiaron todos los casos de nefrectomía con diagnóstico de tumor de Wilms.

Diseño: Estudio descriptivo, retrolectivo, observacional y transversal.

Resultados: De 207 de nefrectomía estudiados entre 1970 a 2000, 182 tuvieron tumor de Wilms con una frecuencia de 87.9%, fueron 58.7% de niñas y 47.3% de niños con edad promedio de 33.3 meses, el lado más frecuentemente afectado el derecho, el peso promedio del tumor fue 662gr y el tamaño 10.8cm.

Se encontró 2.7% con anaplasia difusa, en el componente blastematoso con promedio de edad de 43.7 meses, con una relación femenino/masculino de 1.5:1, extensamente invasivo incluyendo el uretero y la pélvis renal, en estadios III y IV, consistentemente se observó hematuria tumor renal e invasión de la pelvecilla en los casos de anaplasia. Se le realizaron reacciones de inmunohistoquímica a los casos de anaplasia y mitosis atípicas frecuentes (nuclear unrest) para oncoproteínas genes de proliferación celular y oncogenes como bcl-2, p53, c-fos, c-jun, Ki-67 y Rb. En todos los casos con anaplasia difusa la proteína p53 se expresó fuertemente, no así el resto de las inmunoreacciones.

De los 182 casos, 9 de ellos (4.9%) se observaron restos nefrogénicos todos intralobares. Se presentaron en 32% restos heterólogos.

Conclusiones: La frecuencia de anaplasia difusa en tumor de Wilms en el Instituto Nacional de Pediatría es similar a lo informado en el norte de la India y menor a lo informado por la SIOP y NWTS (5%). Conforme a lo informado en Norte América los casos de anaplasia difusa presenta expresión inmunohistoquímica para la proteína p53. La presencia de p53 se asoció con recurrencia, metástasis y progresión de la enfermedad.



ANTECEDENTES.

El tumor de Wilms o nefroblastoma es una de las neoplasias renales características de la edad pediátrica, ocupa el 6.1% y corresponde al 5º lugar en la distribución del cáncer en niños en Estados Unidos de Norteamérica. Su incidencia por millón en la población norteamericana es de 9 en varones y 11 en niñas. De los tumores renales en los niños es el más frecuente, correspondiendo al 85%, con una más alta incidencia en afro-americanos. El 90% ocurre antes de los 9 años de edad, el promedio para la presentación unilateral es de 41 meses para niños y 47 meses para niñas, la presentación bilateral es de 29 meses para varones y 33 para niñas. (1)

En los Estados Unidos Mexicanos un estudio sobre causas de mortalidad infantil en 1986 mostró que las neoplasias malignas ocupan el decimoséptimo lugar con 130 defunciones en 60516 muertes y una tasa de 5.1 en 1000,000 nacidos vivos registrados.

En el Hospital Infantil de México de un total de 1137 casos de neoplasias estudiadas entre 1985-1989, 46 fueron de riñón.

En el Departamento de Patología del INP de 2852 casos de neoplasias estudiadas entre 1971 y 1990, el tumor de Wilms, ocupó el 5º lugar, antecedida por neoplasia linfohematológicas (666), tumores del sistema nervioso central (443), retinoblastoma (328) y tumores óseos malignos (216).

En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, de 241 neoplasias estudiadas, 14 fueron de riñón y vías urinarias (4).

El tumor de Wilms clínicamente se presenta con masa abdominal en el 84%, hipertensión (63%), dolor abdominal (40%), hematuria (23%), abdomen agudo (12%).

El tumor de Wilms frecuentemente es encapsulado, blanco y sólido al corte, con áreas irregulares de hemorragia y necrosis (5). Generalmente es unilateral aunque puede ser bilateral o encontrarse en otros sitios como útero, ovario, vejiga (6,7).



En el desarrollo embrionario del riñón normal, la yema ureteral induce la diferenciación del blastema metanéfrico hacia el estroma primero, después la diferenciación tubular y por último la maduración glomerular, a través de factores de crecimiento.

En la oncogénesis se han propuesto una detención en la maduración y diferenciación del blastema metanéfrico, y los estudios genéticos han demostrado varios genes involucrados como el WT1 (11p13), que es un gen supresor, WT3 (16q) asociado a peor pronóstico y WT2 (11p15) solamente expresado en alelo paterno o materno asociado a factores de crecimiento embrionario. El tumor de Wilms familiar se encuentra asociado a WT1 y WT2, recientes estudios han descrito una tercera mutación WT-S.

En el tumor de Wilms con anaplasia, en el 86% se ha encontrado mutación de p53, mientras que en el de histología favorable solo el 0.8% (8).

El tumor de Wilms tiene 3 componentes histológicos (trifásico):

Blastematoso con células de aspecto primitivo redondas con núcleos de cromatina homogénea y escaso citoplasma, que se distribuyen en patrón difuso, organoide, serpenteado, nodular o basaloide.

Epitelial, son células de aspecto primitivo un poco más grandes con más citoplasma que tratan de formar túbulos, glomérulos, papilas, o glándulas. Puede tener diferenciación heteróloga hacia epitelio mucinoso, escamoso, neural o neuroendocrino.

Estromal o mesenquimatoso, con células pequeñas redondas y azules con escaso citoplasma fusiforme y muy poco diferenciadas, o bien de aspecto fibroblástico, mixoide, con diferenciación a músculo liso y músculo estriado. Puede haber diferenciación heteróloga hacia cartílago, osteoide o hueso, tejido adiposo y parecido a células de Schwann.

Cuando cualquiera de los elementos heterólogos ocupan el 50% o más del tumor se le designa como Wilms teratoide. (8y9).



El tumor de Wilms se imbrinca con lesiones benignas y hamartomatosas como la displasia quística renal, (cuando se trata de un tumor de Wilms quístico y con componentes epiteliales bien diferenciados), mientras que en el extremo poco diferenciado o blastematoso, el diagnóstico diferencial se debe hacer con sarcomas como el de células claras o el tumor rabdoide.

Se ha asociado a diferentes síndromes como Aniridia, síndrome de Drash, Beckwith-Wideman, síndrome de Bloom, Esclerosis Tuberosa, Neurofibromatosis, Nevo sebáceo linear y tumor de Wilms familiar.

Hay dos grupos principales para el estudio del tumor de Wilms, el National Wilms Tumor Study (NWTS) y la International Society of Paediatric Oncology (SIOP).

Ambos han propuesto los criterios de histología favorable (sin anaplasia) y desfavorable (con anaplasia difusa) (12,13).

La anaplasia difusa tiene importante significado clínico, ya que hay una dramática diferencia en la sobrevida a los 4 años en los estadios IV, ya que es de 4%, a diferencia del tumor de Wilms etapa clínica IV sin anaplasia difusa en donde la sobrevida a 4 años es del 100%. Aún en etapas clínicas II y III se observan notables diferencias ya que los pacientes que presentan tumor de Wilms con anaplasia difusa tienen sobrevida a 4 años de 50-56%; mientras que de los pacientes con tumor de Wilms con las mismas etapas clínicas, pero sin anaplasia difusa tienen una sobrevida de 92-100% (26-27).

Se define como anaplasia (14,15):

- 1.- Presencia de figuras mitóticas multipolares.
- 2.- Núcleo 3 veces más grandes que el de las células vecinas.
- 3.- Marcado hiperchromatismo.

Hay algunos casos de T de Wilms que tienen numerosas mitosis (nuclear uniest) pero no cumplen con todos los criterios histológicos ya mencionados para anaplasia, y por lo tanto no se deben designar como T de Wilms anaplasico (14)



En las revisiones del NWTS observó que solamente la anaplasia difusa modifica el pronóstico cuando la etapa clínica es temprana.

Se designa también como anaplasia difusa cuando además de presentar las características histológicas ya mencionadas de anaplasia se presentan en:

- 1.- Cápsula tumoral.
- 2.- Vasos intra y extra renales.
- 3.- Las metástasis o siembras en el mismo riñón.
- 4.- Cuando hay anaplasia en la biopsia renal.

La NWTS informó en 1998 que de 1700 casos estudiados, el 5% mostraron anaplasia difusa. En un estudio de 1999, el grupo europeo de la SIOP encontró en 2304 pacientes, 5.5% de anaplasia (16).

Estos hallazgos contrastan con lo informado en Nueva Delhi y norte de la India con un 2.5% de anaplasia en 287 casos estudiados (15). En este mismo subcontinente en un estudio del sur (Vallore) con pacientes hindúes y de Arabia Saudita, encontraron 12% con anaplasia, que son las cifras más altas de la literatura mundial (17).

Con esto observamos cambios poblacionales en la presencia de anaplasia en el tumor de Wilms.

Es conocido por europeos y norteamericanos que las células con anaplasia sobreviven a la quimioterapia múltiple para el tumor de Wilms habitual (18, 19 y 29), esta sobre vivencia se cree que es debido a la presencia del gene MDR1 que es una glucoproteína ATP-asa dependiente, que no permite la entrada de las drogas a las células neoplásicas, presentado así una respuesta diferente a la quimioterapia (21).

El grupo Canadiense postula que la sobrevivencia de la anaplasia a la quimioterapia se debe a mutaciones en p53 (24). En un estudio en los países bajos (29) se demostró la presencia de anaplasia.



JUSTIFICACION.

Dado que el concepto y criterios de anaplasia son relativamente recientes, los casos de Wilms diagnosticados en el pasado no fueron clasificados de acuerdo a esta nomenclatura y es de suponer que todos fueron tratados con el mismo esquema terapéutico.

El departamento de Patología cuenta con un archivo de 30 años de tumores de Wilms que no han sido revisados ni reclasificados de acuerdo a los conceptos actuales en relación con los patrones histológicos, lesiones precursoras y frecuencia de anaplasia.

Con la información de los resultados se podrán realizar estudios clinicopatológicos, de biología molecular y citogenética posteriormente.

OBJETIVOS.

Objetivo general: Describir en forma retrolectiva, las características demográficas, patrones histológicos de bilateralidad, presencia de restos nefrogénicos y de anaplasia difusa a la luz de la nomenclatura actual, en los tumores de Wilms del Instituto Nacional de Pediatría entre 1970-2000.

Objetivos específicos:

- 1.-Describir las características demográficas del tumor de Wilms en el Instituto Nacional de Pediatría.
- 2.-Describir las características morfológicas del tumor de Wilms en el Instituto Nacional de Pediatría.
- 3.-Identificar los casos de pacientes con Tumor de Wilms y anaplasia difusa.



TIPO DE ESTUDIO.

Retrolectivo, observacional y transversal.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Todos los casos de nefrectomía que tengan en el informe de Patología el diagnóstico de tumor de Wilms o nefroblastoma que fueron estudiados entre 1970 y 2000; y que tengan, cuando menos, 4 laminillas con cortes histológicos del tumor, ya que es la cantidad mínima referida para afirmar anaplasia en el 98% de los casos (8).

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Los casos de nefrectomía que tengan en el informe de Patología como diagnóstico tumor de Wilms o nefroblastoma que después de la revisión con los criterios actuales ya descritos (8 y9), no correspondan a este diagnóstico.

- 1.- Se revisarán los archivos de patología quirúrgica para obtener todos los casos de nefrectomía con diagnóstico de tumor de Wilms entre 1970 y 31 de diciembre del 2000.
- 2.-Se revisarán los informes de patología quirúrgica para recabar los datos de los pacientes y la descripción macroscópica del tumor.
- 3.- Se revisarán todas las laminilla con cortes histológicos de casos con diagnóstico de tumor de Wilms. Las laminillas serán revisadas por 3 patólogos en forma ciega, sin conocer el informe previo y utilizando para su interpretación los criterios actuales de la NWTS-4 y la SIOP (15,20).
- 4.- Toda la anterior información se plasmará en la hoja de recolección de datos (ver anexo1).
- 5.- Se excluirán los casos que no correspondan a Tumor de Wilms.



6.- Se seleccionaran todos los casos con tumor de Wilms y anaplasia de acuerdo a los criterios ya descritos.

7.-Se les realizará estudios de inmunohistoquímica por el método de avidina biotina para genes de proliferación celular, oncoproteínas y oncogenes para p-53, c-fos, c-jun, Rb, bcl-2, ki-67 y c-myc.

8.-Se revisarán todos los expedientes de los niños con tumor de Wilms y anaplasia. Se revisará el expediente clínico para conocer, la evolución de los pacientes. (ver Anexo 2).

9.- Se agruparan los casos con nuclear unrest y se les harán las mismas preguntas que a los casos con anaplasia.

10.-Se realizará en la hoja de cálculo de Excel, un banco de datos con la información obtenida.

11.-Se procesaran en el programa SPSS versión 8 los datos obtenidos para estadística descriptiva.

Definiciones operacionales:

Tumor de Wilms clásico: Es el que presenta en proporciones similares células primitivas de blastema, estructuras epiteliales primitivas y mesénquima inmaduro.

Actividad nuclear acentuada (nuclear unrest): es índice mitótico acentuado y núcleos 2 veces más grandes pero que no corresponden a anaplasia.

Restos nefrogénicos: Remanentes de tejido primitivo renal con maduración variable. Por su localización pueden ser perilobares o intralobares y por sus características histológicas pueden ser esclerosantes, latentes u obsoletos.

Wilms teratode: componentes heterólogos en 50% o más.

Componente heterólogo: Cualquier otro componente histológico que no sea parte de Wilms clásico (9).



ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó estadística descriptiva:

- Recolección de datos en hojas de cálculo.
- Tablas para la descripción de los hallazgos morfológicos.
- Gráficas para los datos de demografía.
- Aritmética para todos los datos
- Medidas de tendencia central como promedio mediana y moda para los datos de demografía y morfológicos.

Se realizó análisis estadístico descriptivo gráfico mediante cajas de Box y gráficas de Partel con un descriptivo numérico. En el se observó la media de desviación estandar para las variables de invasión a cápsula, vasos sanguíneos, ganglios linfáticos, adrenal, pelvecilla y uretero. Para las variables numéricas de edad, sexo y peso del tumor se realizó una comparación de medias mediante la técnica del análisis de varianza. Mendenhall (1971).

Se determinó la evidencia de asociación en las variables mediante la prueba de independencia de Pearson, para las variables de anaplasia con invasión a cápsula, vasos sanguíneos, ganglios linfáticos, adrenal, pelvecilla renal y uretero, la presencia de restos nefrogénicos y los cambios xantomatosos, fibrosis, necrosis, hemorragia y calcificaciones. Para la dependencia de las variables de nuclear unrest con mitosis y sitios afectados se utilizó Mendenhall 1971 (28).



RESULTADOS

De 207 casos de nefrectomías estudiados, 182 correspondieron a tumor de Wilms es decir el 87.9 %. El resto correspondió a otras neoplasias renales como sarcoma de células claras, rhabdomyosarcoma y nefroma mesoblático.

En éstos casos la edad promedio de los niños es de 40 meses, que corresponde a 3.3 años. El género que predominó fue el femenino con 107 niñas y 75 varones. El lado afectado más frecuentemente fue el derecho con 172 casos (53.2%), el izquierdo se presentó en 66casos (36.2%) y 9 fueron bilaterales (4.9%).

TABLA NUM. 1
TUMORES RENALES

Wilms	Sarcoma de células claras	Adenofibroma	Rabdomiosarcoma	PNET	Total
182	15	2	6	2	207
87.9%	7.2%	0.9%	3.2%	1%	100%

* El universo total de tumores renales con diagnóstico de tumor de Wilms es de 264 casos.

* Se aplicó criterios de exclusión a 57 casos que corresponde a 21.5%.

* El universo del estudio es de 207 casos a lo cual estan ajustados %.

O clásico 62%

O no clásico 48%

TABLA NUM. 2
ANAPLASIA DIFUSA

4año	5años	Femenino	Masculino	E-III	E-IV	Vivo	Defunción
4 casos	1 caso	4 casos	un caso	3 casos	2 casos	un caso	4 casos
80%	20%	80%	20%	60%	40%	20%	80%

El peso del riñón varió de 2345g a 54g, con una media de 660 y un promedio de 574gr. El tamaño del tumor de Wilms varió de 3.7 a 20cm de diámetro. Con una media de 9.8cm. Macroscópicamente 153 (84%) fueron de aspecto sólido, 20 (10.9%) con componente quístico y 3 (1.6) necrótico-hemorrágicos.

El número de laminillas estudiadas fue de un mínimo de 4 cortes, a un máximo de 30, con un promedio de 12 laminillas por caso.

El estudio histopatológico de los 182 tumores de Wilms mostró que 95 casos fueron de tipo clásico trifásico, (52.1%). El resto se distribuyó como sigue: 52 casos fueron de predominio blastematoso (28.5%), 22 casos fueron de predominio mesenquimatoso (12%), 13 casos fueron de predominio epitelial (7.1%); como observamos el componente predominante fue el blastematoso.

De los 182 casos, 9 (4.5%) presentaron restos nefrogénicos, todos ellos fueron intralobares. El promedio de mitosis fue de 20, con un máximo de 50 y un mínimo de 4 mitosis por campo a seco fuerte (40x).

Hubo 14 casos con mitosis frecuentes (nuclear unrest) y todos ellos presentaron invasión a la cápsula; sus edades oscilaron entre 1 y 8 años, con una media de 5 años, la relación niño-niña fue de 1:1 y los estadios clínicos fueron I, II y III.



Con los criterios histopatológicos previamente referidos para anaplasia difusa, encontramos que cinco casos (2.74%), cumplían con éstos requisitos, 4 de ellos se presentaron a los 4 años de edad (75%), y solamente uno de ellos a los 5 años (25%). Cuatro de los casos fueron niñas (75%) y uno fue niño (25%).

En los cinco casos la anaplasia difusa se localizó en el componente blastematoso. El peso del riñón vario en los pacientes de 950gr a 218 gr. con una media de 660g. Los cinco casos fueron extensamente invasores (cápsula, pelvicilla, vasos y ganglios), con extensión a la adrenal en 4 casos, y en uno de ellos además con invasión al uretero.

ANAPLASIA DIFUSA:

	E.U.	Europa	India N	India S	INP
%	5%	5.5%	2.5%	12%	2.7%
Edad	50m	48m	39m	40m	43.7m
Sexo	Fem.	Fem.	Masc.	Masc.	Fem.

ANAPLASIA EN EL INP:

Género	Edad	Estadio
Fem.	4 años	III
Fem.	4 años	III
Masc.	4 años	III
Fem.	5 años	II
Fem.	4 años	II

Estos cambios estaban inmersos en el componente blastematoso del seno de la masa tumoral. Tres de los cinco se encontraron en estadio III y dos en estadio IV. Tres de los cinco niños murieron antes de concluir el tratamiento



de quimioterapia con VCR y AMD, uno de ellos diagnosticado en 1971 recibió además radioterapia sin éxito. Los dos niños restantes recibieron quimioterapia con VCR, AMD, Cosmigen y Oncovin en 1997 y en el 2000, respectivamente. Una de las niñas se encontraba en estadio III al diagnóstico, se dio de alta concluida su quimioterapia, con actividad tumoral en ganglios y pulmón en 1998, posiblemente muerta ya que no regresó a consulta. El único niño se encontró en estadio IV, actualmente en quimioterapia.

Se realizó estudio con inmunohistoquímica en los 5 casos de tumores de Wilms con anaplasia para proteína p-53 y en los 5 se encontró positividad intensa y difusa en el núcleo. Los 5 casos con tumor de Wilms mitoticamente activo (nuclear unrest) la proteína p-53 fué negativa.

Los niños con tumor de Wilms en el Instituto Nacional de Pediatría mostraron algunas diferencias en comparación con lo informado en la literatura.

La edad de presentación en el momento del diagnóstico fue mas temprana en nuestros pacientes con 3.3 años, mientras que lo referido es de 5 años.(1,6)

Las niñas presentaron mas tumores de Wilms que los niños con una relación de 1.5:1.

El tumor de Wilms con anaplasia difusa se presentó con menor frecuencia en nuestro material (2.7%), que lo referido por el NWTS y la SIOP (5%), pero semejante a lo informado por el grupo del norte de la India (15).

De los casos con anaplasia difusa, 4 de 5 de los pacientes fueron niñas, éste dato es significativo ($p < 0.05$). La edad de los casos con anaplasia fue mayor (43. meses) al promedio del grupo con Wilms (33.3 meses es significativo ($p < 0.005$).

Es muy llamativo el hallazgo de que todos los casos con anaplasia difusa fueron extensamente invasores, y excepto un caso estudiado recientemente (año 2000), todos han muerto.



Otro dato diferente es nuestra baja frecuencia de restos nefrogénicos (4.9%), comparada con lo informado en la literatura a pesar de que contamos con suficiente tejido renal para encontrarlos. Estas cifras también coinciden con lo informado por el grupo del norte de la India.

Se realizaron:

bcl-2 se codifica en un gen del cromosoma 18q21 cerca del locus de las cadenas pesadas de inmunoglobulinas, este gen puede estar desplazado al cromosoma 14q32. Por mecanismos no aclarados totalmente la proteína bcl-2 evita la muerte celular programada (apoptosis), por lo tanto alarga la vida celular. La expresión excesiva de bcl-2 permite que sobrevengan otras mutaciones que afectan a los protooncogenes y a los genes supresores del cáncer, se puede encontrar esta proteína en forma anómala en la membrana mitocondrial, en el retículo endoplásmico y en la cubierta nuclear. No está totalmente esclarecido el mecanismo del bcl-2, se sabe que la apoptosis ocurre por lesiones letales causadas por especies reactivas de oxígeno por lo que esta proteína inhibe la apoptosis regulando una vía metabólica antioxidante.

p53. Se localiza en el cromosoma 17p13.1 es la más frecuente alteración genética en el cáncer humano. La pérdida homocigota de p53 se encuentra en numerosos tumores, la pérdida homocigota y pérdida en línea germinal, también dan origen a neoplasias. La p53 es una fosfoproteína que regula la replicación del ADN, la proliferación y muerte celular. Se cree que actúa como un gen supresor del tumor o policía molecular que impide la propagación de células dañadas genéticamente. Fisiológicamente tiene una vida media muy corta de minutos, a través de modificaciones posteriores a la transducción p53 se estabiliza, se acumula en el núcleo. La mutación en p53 inmoviliza a este elemento para estabilizar el DNA fuera de combate el policía ocurren más mutaciones sin sentido, si a esto agregamos el efecto de virus que ligan el p53 anormal se dan las neoplasias, no solo esto sino que algunas formas de p53 anómala se ha visto que se unen a p53 normal inactivándola actuando como un oncogen, (dominantes negativas). Lo que se observa en la inmunohistoquímica es la reacción a la p53 mutada.



C-fos y C-jun son proteínas cinasas dependientes de GDP que actúan como factores de transcripción, es llamado también genes del crecimiento precoz regulado, su ARNm comienzan a aumentar, mucho antes de la mitad de la fase G1, incluso en el límite

Ki-67 Es una proteína que se utiliza para cinética celular, es parte de las ciclinas de proliferación celular se expresa en las fases G1, S, G2 y fase M del ciclo celular, indica como factor pronóstico agresividad

	bel-2	p-53	c-fos	c-jun	ki-67	Rb
B-79-2029-A	-	+	-	-	-	+
B-77-2094-B	-	-	-	-	-	-
B-71-150-A	-	+	-	-	-	-
B-81-1225	-	-	-	-	-	-
B-82-55-D	-	-	+	-	-	-
B-91-595-D	-	4+	?	-	-	-
B-91-518-F	-	-	-	-	-	-
B-97-107-H	-	4+	-	-	-	-
B-98-1138-P	-	-	-	-	-	-
B-00-2158-E	-	3+	-	-	-	-

TABLA NUM. 3

RESULTADOS DE INMUNOHISTOQUÍMICA

Rb se encuentra localizado en el cromosoma 13q14 se puede ver cuando es grande como delección 13q14. Los dos loci de Rb deben estar impactados. El producto del gen Rb es una fosfoproteína celular que regula el ciclo celular, se sabe que Rb sirve como freno para el paso de las células desde la fase G0 a G1 y fase S del ciclo celular. Cuando las células se estimulan para dividirse Rb es inactivada por fosforilasas. Rb se encuentra factores de transcripción estos incluyen a productos de c-myc y la proteína E2F. Cuando las células no se dividen son estimuladas por factores de crecimiento u otras señales mitogénicas cinasas dependientes de ciclina fosforilan al Rb y hacen que liberen factores nucleares esenciales para la proliferación celular.



PROTEINA P 53 EN EL TUMOR DE WILMS
CASOS DE LOS PAISES BAJOS (29).

ESTADIO I	8 pacientes	1+	p53
ESTADIO II	6 pacientes	1+	p53
ESTADIO III	2 pacientes	2+	p53
ESTADIO IV	4 pacientes	3+	p53
ANAPLASIA	4 pacientes	4+	p53



DISCUSION.

De acuerdo a la hipótesis del doble golpe de Knudson, el primer impacto es heredado, el segundo impacto es por mutación en una célula previamente dañada es decir una célula primitiva nefrogénica «nace» con alguna de las mutaciones en WT-1, WT-2 y WT-S que son genes supresores del cáncer que se encuentran codificados en 11p13, esta célula sufre un daño posterior probablemente la mutación en p53 fosfolípido que se encarga de la estabilidad del genoma que se codifica en los genes 17p13.1, estos cambios nos dan un fenotipo anaplásico y comportamiento biológico diferente al Wilms tradicional mostrando alta invasividad, capacidad metastásica y de recurrencia al mismo tiempo que resistencia a la quimioterapia habitual. En nuestros casos la anaplasia presentó mutaciones en p53 en todos los casos y no así los cambios por mitosis atípicas frecuentes o nuclear unrest.

Es importante que la p53 es consistente en la anaplasia, esto le confiere un valor clínico pronóstico además de abrir un campo a las teorías fisiopatológicas.

Otro dato interesante respecto a la frecuencia de anaplasia es la variabilidad geográfica en diferentes partes del mundo probablemente esto puede deberse a factores genéticos ya que nuestra muestra y las de las series consultadas son representativas. Lo que abre el campo para identificar el tipo de mutación en WT que se presenta en nuestra población de tumor de Wilms con anaplasia.

Nuestro material muestra también diferencias en la cantidad de restos nefrogénicos encontrados, aunque nuestros niños en promedio tienen una edad menor a los informados en otros países, por lo que esperaríamos mayor cantidad de restos nefrogénicos, presentándose lo contrario.

En nuestros casos hay gran cantidad de componentes heterólogos 32% aún más alto que en los países europeos (21%) en donde el tratamiento protocolizado incluye quimioterapia previa a la resección quirúrgica.



Todos nuestros casos de anaplasia tienen datos consistentes clínicamente de masa abdominal, hematuria e histológicamente invasión a la pelvecilla con un P 0.049, por lo que en nuestra población estos datos pueden hacer sospechar de anaplasia.



CONCLUSIONES.

Conocer las características del tumor de Wilms en nuestra institución, reveló interesantes diferencias con los grupos de la NTWS y la SIOP. En cuanto a demografía, la edad en el momento del diagnóstico fue más temprana, las niñas presentaron más tumores de Wilms que los niños. Los pacientes con anaplasia difusa tuvieron una edad característica de 4 años, con un rango de edad pequeño (4 y 5 años), lo que puede sugerir que en nuestra población 4 años es la edad más peligrosa para la presentación de anaplasia en el tumor de Wilms. Nuestra frecuencia de anaplasia fue de 2.7% menor a la SIOP y NTWS, pero igual al grupo Hindú de Mishra, lo que nos hace pensar si la presentación de anaplasia tiene que ver algo con las características raciales.

Cuatro de los 5 casos fueron niñas. Consistentemente los 5 casos presentaron invasión a la pelvis renal y hematuria.

- 1.- Nuestra frecuencia de anaplasia es de 2.7% menor a lo informado en E.U, Europa y semejante al Norte de la India.
- 2.- Todos nuestros casos con anaplasia difusa expresaron la mutación en p53 con inmunohistoquímica.
- 3.- Todos los casos con anaplasia tienen hematuria e invasión a la pelvecilla renal con una $p = 0.049$.
- 4.- Hay alta frecuencia de componentes heterólogos.
- 5.- Hay baja frecuencia de restos nefrogénicos.
- 6.- Nuestros niños con tumor de Wilms son en promedio de menor edad a lo informado en la literatura.



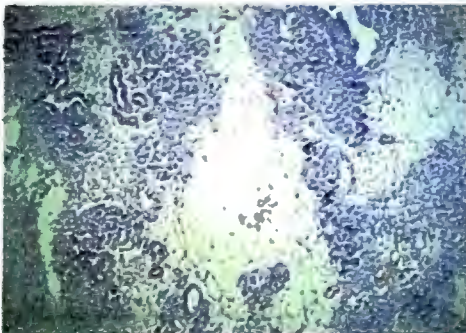
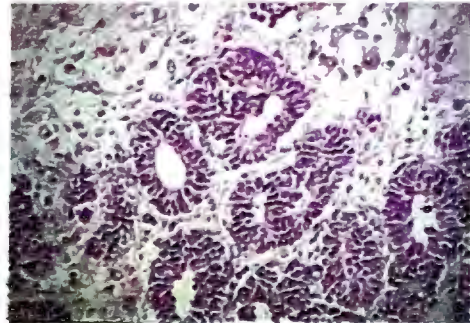
ILUSTRACIONES

● WILMS SÓLIDO CORTE TRANSVERSAL

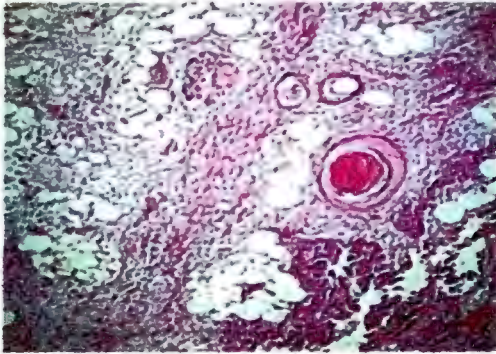


● WILMS QUISTICO

● COMPONENTE EPITELIAL DE TUMOR DE WILMS



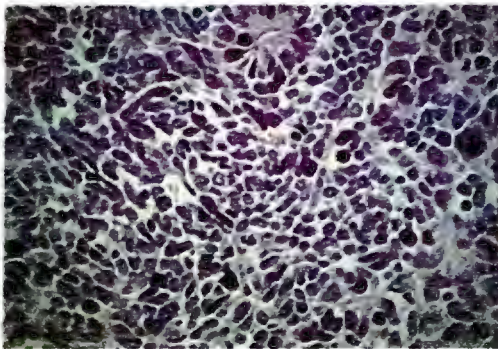
● COMPONENTE BLASTEMATOSO EN EL TUMOR DE WILMS



COMPONENTES HETEROLOGOS CON DIFERENCIACIÓN A TEJIDO ADIPOSO Y EPITELIO PLANO CON FORMACIÓN DE QUERATINA

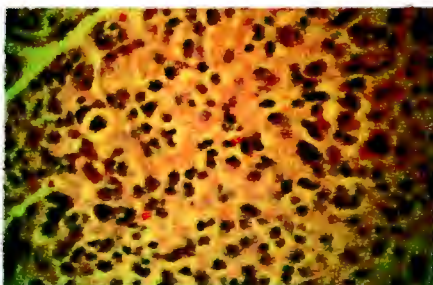
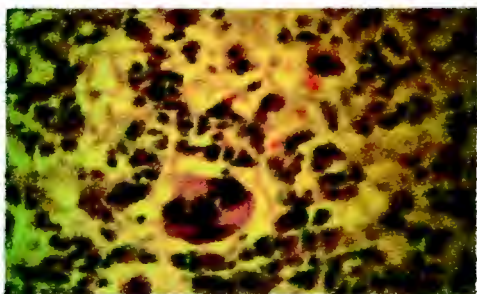
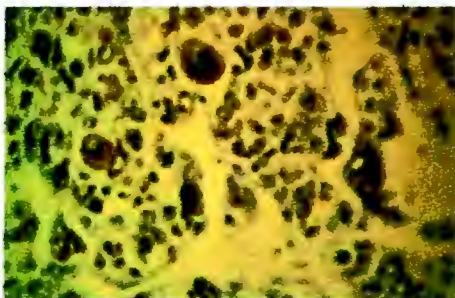


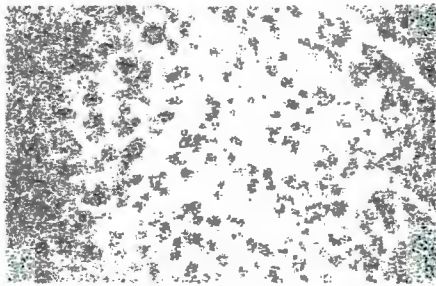
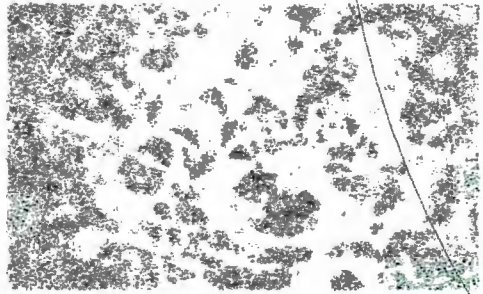
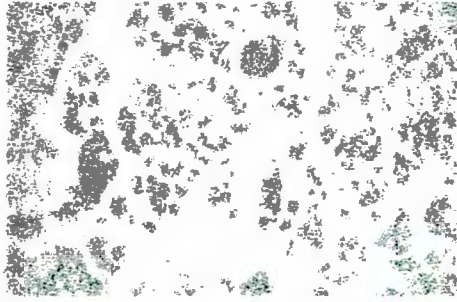
WILMS ANAPLASICO





REACCION POSITIVA
PARA P-53 EN ANAPLASIA







BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Breslow N, Beckwith JB: Epidemiological features of Wilms' Tumor: Results of National Wilms' Tumor Study. J Nat Can Inst 1982, 68 : 429-36.
- 2.- Registro Nacional del Cáncer, SSA: Frecuencia de cáncer en varios Hospitales de la Ciudad de México. 1987.
- 3.- Registro Nacional del Cáncer, SSA: Frecuencia de cáncer en el niño. 1982.
- 4.-Grupo de Patólogos Pediatras Mexicanos: II Curso de Patología Pediátrica México D.F. días del 25-27 de Octubre. 1990.
- 5.-Beckwith JB: Pediatric Neoplastic Disorders of the kidney in: Diagnostics Surgical Pathology. Edit. Stenberg ss Raven Press NY 1997:1331-53.
- 6.- Pochdly C, Braum E : Wilms Tumor. Clinical and Biological manifestacion.Elsvier Press. 1984.
- 7.-Beckwith JB: Wilms tumor and other renal tumors of childhood. Major Probms Pathol 1986 , 18: 313-32.
- 8.-Beckwith JB: Handout Pediatric Renal Neoplasms. United States and Canadian Academy of Pathology. 1991.
- 9.- Magee S A, McFadden DE: Teratoid Wilms Tumor: a report of two cases Histopatology 1992,20:427-431.
- 10.- Manivel JC, Silbey RK, Dhener L: Complete and incomplete Drash syndrome of five casos of dijsontogenic neoplastic complex. Human Pathol. 1987, 18:80.
- 11.-Murphy W, Beckwith JB: Tumors of the kidney, bladder and realated urinary structures AFIP Atlas tumor Pathology serie 3, fasc II, 1994: 42-59.



- 12.- Beckwith B Histopatology and prognosis of Wilms tumor the 1st. National Wilms Tumor Study. *Cancer*. 1998,14:1937-48.
- 13.-Craig W, Beckwith JB: Anaplasia in unilateral Wilms Tumor A report for the NTWS. *Human Path*. 1998,19:1119-1129.
- 14.- Zuppan CW, Beckwith JB: Anaplasia in unilateral Wilms Tumor a report from the National Wilms Tumor Center. *Human Path*. 1998,19:1199-1209.
- 15.-Mishra K, Marther M, Lobani K: Precursor lesions of Wilms Tumor in Indian Childrens: multi institucional study. *Cancer*.1998,83:228-32.
- 16.- Vujanic C Harm D: New Definitions of the focal and difuse anaplasia in Wilms tumor. The International Society of Paediatric Oncology (SIOP) experience. *Med and Pead Oncol* .1999,32: 317-323.
- 17.- Sen S, Kadamba P: Results of Wilms tumour management in two tertiary care hospitals in Asia. *Ped Surg*. 1998,13:42-4.
- 18.- Alvarez F, Gavilan N: Preservation of anaplastic features in Wilms Tumor after preoperative chemotherapy. *Oncology*.1989,17: 292-297.
- 19.-Shamberg R, GthriK: Surgery Related factor and local recurrence of Wilms Tumor. National Wilms Tumor Study IV. *Ann Surg*.199927 (5): 422-8.
- 20.- Beckwith JB, Zuppan C: Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms Tumor.*Med Pediatr. Oncol*. 1996, 27(5): 422-8.
- 21.-Willingham M, Bahtimi R: Anaplasia and drug selection independent overexpression of the multidrug resistance gene MDR1 in Wilms Tumor. *Mod Path*.1999,10 (2): 129.36.
- 22.-Bardeesy N, Falkoff D: Anaplastic Wilms Tumor a subtype displaying poor prognosis harbors p53 gene mutation. *Nat Genet* . 1994,7(1):91-7.



- 23.- Green D, Beckwith JB: Treatment of children with stage II y IV anaplastic Wilms Tumor. J Clin Oncol.1994, 12 (10): 2126-31.
- 24.-Bardeesy N, Beckwith JB: Clonal expansion and attenuated apoptosis in Wilms tumors are associated with p53 gene mutations. Cancer Res 1995 15;55 (2):215-9.
- 25.-Faria P, Beckwith JB, Mishra K: Focal versus difusse anaplasia in Wilms Tumor. New definitions, prognosis and significace, NWTS. J Surg Path.1996,20:909-920.
- 26.- Faria P, Beckwith JB: A new definition of focal anaplasia in Wilms Tumor identifics cases meth good autcom.A report the natural Wilms Tumor Study (abstrac). Mod Pathol 1993, 6:3.
- 27.- Green DM, Beckwith JB, Breslow NE: Treatment of clhildren with stage II to IV anaplastic Wilms Tumor.J Clin Oncol 1994,112:126-31.
- 28.- Se utilizó el progrma estadístico computacional Statical Pachege for for the Social Sciences SPSS ver. 8 Mendenhall W. 1971. Introducción to Probability and Statistics. Third Edition. Durby Press. Belmont California. SPSS 1994 Stadisticallll Pacagge for teh Social Science for Windows. SPSS Inc.
- 29.- Lahoti C, Thomer P.: Inmunohistochemical detection of p53 in Wilms tumor corre with unfavorable aoutcome. Am J Pathol -1996 May, 148 (5): 1577-89.
- 30.-Bemrs A.J., Efferth T.: P 53 expression in Wilms tumor possible role as prognostic factor. INT Oncol 2001 Jan, 18 (1): 133-9.
- 31.-Takeuchi S., Bartram C.B.: Mutations of p53 un Wilms tumors. Mod Pathol 1995 , 8 (5): 483-7.
- 32.-Govender D., Harial P.: p53 protein expression in nephroblastomas. a predictor of poor prognosis. Br J Cancer 1998, 77(2): 314-8.



ANEXO 1.

NÚMERO DE ESTUDIO

NÚMERO DE ESTUDIOS PREVIOS:

NOMBRE:

NÚMERO DE EXPEDIENTE:

EDAD: años meses

SEXO: 1.-Femenino 2.-Masculino

DESCRIPCIÓN MACROSCÓPICA

Lateralidad: 1.- Derecho 2.- Izquierdo 3.-Bilateral

Peso:

Medidas:

ASPECTO:

1.-Sólido

2.-Quístico

3.-Necrosis

4.-Hemorragia.

NÚMERO DE LAMINILLAS:

COMPONENTES:

1.-EPITELIAL %

2.-MESENQUIMATOSO %

3.-BLASTEMATOSO %

COMPONENTE HETEROLOGO: 1.-Si 2.-No

ÍNDICE MITÓTICO 10 CAMPOS POR 40X. (seco fuerte):

ANAPLASIA 1.-Si 2.-No

¿EN CUAL COMPONENTE? 1.-epitelial 2.-mesenquimatoso 3.- blastematoso

LOCALIZACIÓN. 1.- focal 2.-difusa

INVASIÓN: 1.-cápsula 2.- pelvecilla 3.- adrenal

4.-vasos sanguíneos 5.-ganglios linfáticos.

NÚMERO DE LAMINILLAS CON RIÑÓN RESIDUAL:

RESTOS NEFROGÉNICOS: 1.-Intratobares 2.-Peritobares.

OTROS:

1.-Necrosis

2.-Hemorragia

3.-Fibrosis

4.-Calcificaciones

5.-Cambios xantomatoso



ANEXO 2

NÚMERO DE CASO.

ESTADIO:

FECHA DE INICIO DE QUIMIOTERAPIA:

RESECCION QUIRÚRGICA:

QUIMIOTERAPIA UTILIZADA: 1.- VCR 2.-ADR 3.- Otros

DIAGNÓSTICO DE ANAPLASIA EN PIEZA QUIRURGICA PREVIO A LA REVISIÓN DE PROTOCOLO. 1.- Si 2.- No.

DIAGNOSTICO DE NUCLEAR UNREST PREVIO A LA RESECCIÓN QUIRÚRGICA.

1.-Si 2.-No

MODIFICO EL TRATAMIENTO:

1.-Si 2.-No

FECHA DE REMISIÓN.

ACTUALMENTE CON ACTIVIDAD:

1.-Si 2.-No

SOBREVIDA:

