

# Tumor de Wilms. Manejo multidisciplinario

ROBERTO RIVERA LUNA\*  
GUILLERMO MARTINEZ GUERRA  
JOSE RUANO AGUILAR  
ROCIO CARDENAS CARDOZ  
TERESA LANCHE GUEVARA

*Fueron estudiados en total 115 niños con diagnóstico histopatológico de tumor de Wilms. La edad media fue tres años. El tumor abdominal fue la manifestación clínica más frecuente; predominó la etapa clínico-patológica II. La etapa clínica y la subvariedad histopatológica fueron los factores pronósticos más importantes. El período de cinco años libres de enfermedad fue sumamente favorable para las etapas tempranas. Por otro lado, etapas avanzadas e histopatología desfavorable constituyeron factores de mal pronóstico. Según nuestra experiencia en las etapas I y II con histología favorable se debe omitir radioterapia y administrar quimioterapia breve. La sobrevida global a cinco años fue del 82 por ciento. Todos los pacientes con histología desfavorable ocupaban las etapas III y IV. Se comparó la sobrevida libre de enfermedad entre las etapas I y II con la III y IV observándose una diferencia estadísticamente significativa (p 0.01). También se demostró diferencia significativa entre histología desfavorable versus favorable (p 0.01). Se enfatiza el manejo multidisciplinario para este tipo de neoplasias malignas.*

**PALABRAS CLAVE:** Tumor de Wilms, tratamiento, pronóstico.

## SUMMARY

*A total of 115 children with a histopathological diagnosis of Wilms' tumor were studied. The average age was three years. An abdominal tumor was the most frequent clinical manifestation, with a predominating clinico-pathological stage II. The most important prognostic factors were the clinical stage and histological subvariety. A five year disease free period during the early stages was very favorable. On the other hand, advances stages and unfavorable histopathology established a poor prognosis. In our experience, stages I and II and favorable histology should not receive radiotherapy but instead brief chemotherapy. The global five year survival was 82%. All the patients with an unfavorable histology occupied stages III and IV. A comparison of disease free survival between stages I and II against III and IV showed statistical significance (p 0.01). Statistical significance also appeared upon comparison between unfavorable versus favorable (p 0.01) histology. Emphasis is placed upon multidisciplinary management of this type of malignant neoplasias.*

**KEY WORDS:** Wilms' tumor, treatment, prognosis.

Trabajo de ingreso del doctor Roberto Rivera-Luna presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 14 de noviembre de 1990.

\* Académico numerario.

Todos los autores. Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud.

## Introducción

El tumor de Wilms es una neoplasia maligna del parénquima renal propia de la infancia. En nuestro país es el tumor más frecuente en el retroperitoneo,<sup>1,2</sup> en los países industrializados el neuroblastoma es el más común.<sup>3</sup>

Por un lado, los esfuerzos de numerosos investigadores han permitido identificar factores genéticos y subvariedades histopatológicas;<sup>4,5</sup> por otro, los trabajos en instituciones de varias partes del mundo han mejorado el pronóstico del tumor de Wilms.<sup>6</sup> Históricamente, el advenimiento de nuevas modalidades de tratamiento además de la cirugía ha permitido que en el momento actual ésta sea una de las neoplasias con el más alto índice de curación. En 1920 la sobrevida era únicamente de 20 por ciento mientras que a finales de la década de 1980 ascendió a casi 90 por ciento. Sin embargo, los resultados de años recientes no nada más están en relación con una cirugía más depurada, radioterapia más conservadora y quimioterapia con menor morbilidad, sino con el mayor conocimiento de la biología del tumor y la identificación de factores pronósticos que permiten al oncólogo ofrecer tratamientos más razonables y mejores posibilidades de éxito. Además contribuye de manera importante la creación de grupos cooperativos multidisciplinarios<sup>7</sup> que han permitido trazar metas definidas y por lo tanto establecer conductas de manejo dirigidas a que la mayoría de los niños con esta neoplasia maligna puedan alcanzar la curación.

## Material y métodos

En forma retrospectiva se analizaron los expedientes con diagnóstico histopatológico de tumor de Wilms en el Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría, Secretaría de Salud, entre octubre de 1975 y enero de 1989.

Sólo se incluyeron casos que no hubiesen abandonado el tratamiento y/o que habían pasado a la etapa de vigilancia durante cuando menos seis meses.

Se investigó tiempo de evolución, edad, sexo, pérdida de peso, dolor abdominal, anorexia, fiebre, dificultad respiratoria, disuria así como los hallazgos a la exploración clínica original. Los datos de laboratorio incluyeron biometría hemática, cuenta de plaquetas, examen general de orina, urea, creatinina, ácido úrico, transaminasas oxalacética y pirúvica. Los estudios de gabinete incluyeron telerradiografía de tórax en proyección postero-

anterior y lateral, serie ósea metastásica, urografía excretora, venocavografía y ultrasonido renal; cuando hubo sospecha de tumor bilateral se efectuó arteriografía renal.

Todos los pacientes con tumor unilateral fueron sometidos a una nefrectomía con biopsia de ganglios pre-renales y biopsia de áreas macroscópicamente sospechosas de metástasis retroperitoneales, hepáticas, etcétera. En el mismo tiempo quirúrgico el cirujano revisó el riñón contralateral (Figura 1).

Dentro de las primeras 72 horas del período postoperatorio se obtuvo el reporte de histopatología describiendo límites del tumor, si se encontraba encapsulado, su permeación vascular, ruptura de la cápsula y presencia de metástasis en el material enviado. Con estos hallazgos los pacientes fueron estadificados de acuerdo con el sistema de etapificación del estudio nacional del Tumor de Wilms<sup>5</sup> (Cuadro I).

La figura 2 muestra la ruta crítica del manejo para estos pacientes. El cuadro II señala el tratamiento escogido ante histología favorable y según la etapa. Todos los pacientes con histología desfavorable fueron tratados durante dieciocho meses excepto los de etapa I. El tratamiento con quimioterapia se inició dentro de las primeras 72 horas del post-operatorio agregándose radioterapia al lecho tumoral exclusivamente en las etapas III y IV de histología favorable, etapas II, III y IV de histología desfavorable y en todas las etapas V de cualquier histología. La radioterapia se administró a través de Cobalto 60. La dosis promedio según la edad del paciente fue de 2000 cGy. En los pacientes con metástasis a campos pulmonares no se administró radioterapia; para su manejo se utilizó exclusivamente quimioterapia (Cuadro III).

La valoración del paciente durante su tratamiento consistió cada tres semanas y antes de administrarse la quimioterapia en una biometría hemática completa con cuenta de plaquetas, examen general de orina, cada seis semanas se practicó una telerradiografía de tórax. Se efectuó una fracción de eyeción ventricular con tecnecio por el Departamento de Medicina Nuclear al inicio del tratamiento, y cada tres meses durante la administración de aquellos niños que recibieron adriamicina. Al finalizar el esquema terapéutico en este grupo de pacientes también se practicó estudio de fracción de eyeción ventricular.

La valoración de la respuesta terapéutica durante el tratamiento se efectuó con exámenes rutinarios cada seis semanas, así como con ultrasonido abdominal en aquellos casos en los que se sospechó de tumor metastá-

TUMOR DE WILMS

— Ruta de Estudio —  
MASA ABDOMINAL.

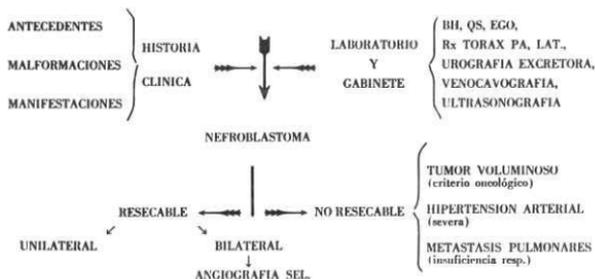


Figura 1. Ruta crítica de estudio para la valoración inicial en niños con sospecha de tumor de Wilms

Cuadro I. CLASIFICACIÓN POR ETAPAS CLINICOPATOLÓGICAS EN EL TUMOR DE WILMS\*

Etapa	Descripción
Etapa I	Tumor limitado al riñón y completamente resecado. La superficie capsular está intacta. No hay tumor residual aparente más allá de los márgenes de resección.
Etapa II	Tumor más allá del riñón, pero completamente resecado. Extensión tumoral regional: penetración capsular a tejidos peritoneales. Trombos tumorales en los vasos del hilio. Biopsia o ruptura en el mismo flanco tumoral.
Etapa III	Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen, ejemplo: ganglios de hilio renal, para-aórticos u otros positivos, biopsia o ruptura con derrame del tumor más allá del flanco tumoral implantados en el peritoneo. Tumor más allá de los márgenes quirúrgicos macro o microscópicos o infiltración a estructuras vitales.
Etapa IV	Metástasis hematógenas más allá de la etapa III, tales como A: pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc.
Etapa V	Tumor renal bilateral al diagnóstico. Se deberá intentar una estadificación de cada lado antes de tomar biopsia.

\* D'Angio CJ y col. NWT III, Biology and Management of Wilms' Tumor. Ed: Levine AS, ed. Cancer in the Young. Nueva York: Masson Publ Inc 1982: 646.

Cuadro II. PRINCIPIOS GENERALES PARA EL MANEJO DE TUMOR DE WILMS PARA HISTOLOGÍA FAVORABLE

Etapa	Radioterapia	Quimioterapia	Duración
I*	NO	Vincristina + Actinomicina D	10 semanas
II	NO	Vincristina + Actinomicina D	6 meses
III	SI (lecho tumoral)	Vincristina + Actinomicina D + Adriamicina	9 meses
IV**	SI (lecho tumoral)	Vincristina + Actinomicina D + Adriamicina	12 meses

\* Se incluye etapa I HD+ = Histología desfavorable.

\*\* Toda histología desfavorable etapas II, III y IV se tratará por 18 meses como etapa IV

sico (hígado). Y una vez terminado el tratamiento de quimioterapia se efectuó una nueva urografía excretora, gamagrafía hepática, serie ósea metastásica y una telerradiografía de tórax, posteriormente el seguimiento fue mensual durante doce meses en el primer año de vigilancia. Consistió en exámenes físicos rutinarios y telerradiografía de tórax. Posteriormente el segundo año de vigilancia se efectuó cada tres meses con el

TUMOR DE WILMS

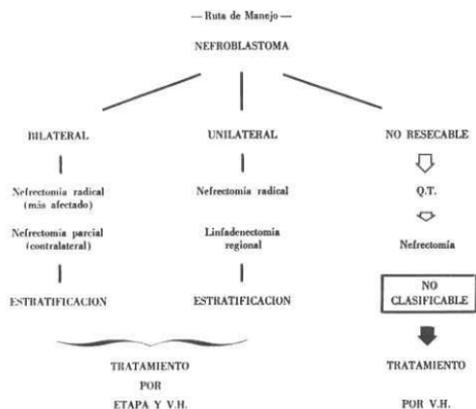


Figura 2. Ruta crítica de manejo en pacientes con tumor de Wilms

Cuadro III. MEDICAMENTOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DEL TUMOR DE WILMS\*

Agente	Dosis	Vía	Aclaración
Vincristina	2 mg/m <sup>2</sup>	endovenosa	2 mg máx./dosis
Actinomicina D	15 mcg/kg	-	500 mcg máx./dosis
Adriamicina	40 mg/m <sup>2</sup>	-	450 mg dosis total en el tratamiento completo

\* En las etapas III y IV se administra vincristina día 1 con cinco días de actinomicina D alterándose cada tres semanas con vincristina y adriamicina por una dosis

mismo examen de gabinete, y a partir del tercer año la visita a consulta externa se efectuó cada seis meses durante tres años.

Se anotaron los efectos, complicaciones y toxicidad al evento quirúrgico inicial, radioterapia y quimioterapia respectivamente.

### Resultados

Se analizaron un total de 115 pacientes valorables en un período de 14 años, de los cuales 56 fueron del sexo masculino y 59 del sexo femenino. La edad fluctuó

de los dos meses a los 114 meses (9.5 años), con una media de 37 meses (3.1 años). El tiempo de evolución antes de acudir a la institución fue de uno a ocho meses con una media de dos meses. En 83 por ciento de estos niños, fue la madre quien primero sospechó de la presencia de un "tumor" en su hijo.

El cuadro IV muestra los hallazgos clínicos al momento del diagnóstico, observándose que en la casi totalidad de esta población la manifestación más ostensible fue la presencia de tumor abdominal. Las anomalías asociadas a estos niños en 4.4 por ciento (5 pacientes) correspondieron a alteraciones genitourinarias, observándose doble sistema pielocaliceal y reflujo vesicouretral, hemihipertrofia completa en 2.9 por ciento (3 pacientes), aniridia en un paciente. Y un niño con síndrome de Beckwith-Wiedeman.

Las únicas pruebas de laboratorio iniciales que mostraron alguna anomalía fue la biometría hemática, la cual en 30 por ciento se documentó anemia regenerativa; el examen general de orina en 18 por ciento se reportó con hematuria macro o microscópica. La teleradiografía de tórax en 20.8 por ciento (24 pacientes) mostró metástasis pulmonares, de los cuales en 10 pacientes eran unilaterales (predominio de parénquima

Cuadro IV. SIGNOS Y SÍNTOMAS AL DIAGNÓSTICO EN NIÑOS CON TUMOR DE WILMS

Hallazgo	%
Tumor abdominal	99
Fiebre (mayor de 38 °C)	43
Pérdida de peso (durante la evolución antes del diagnóstico)	41
Dolor abdominal	38
Anorexia	32
Anemia	30
Hematuria	18
Disnea	10
Disuria	6
Hipertensión arterial sistémica	4

derecho) y en el resto se observaba en forma bilateral. Dentro de este último grupo de pacientes dos niños además de metástasis pulmonares se notó la presencia de metástasis a parénquima hepático, a través de ultrasonido abdominal y gammagrafía hepática, las cuales se observaron posteriormente al momento de efectuar laparotomía.

La urografía excretora inicial fue sugestiva de tumor de Wilms en 9.6 por ciento de los casos (105 pacientes), manifestándose principalmente por desplazamiento del parénquima renal hacia abajo en los casos de tumor en el tercio superior del parénquima renal, distorsión del sistema pielocaliceal y desplazamiento del parénquima renal hacia afuera de la línea media cuando el tumor se localizó en el tercio medio y raramente el desplazamiento del parénquima renal hacia arriba y afuera cuando el tumor se localizó en el tercio inferior. Por otro lado en 91.6 por ciento de positividad a este estudio, sólo 28.5 por ciento (32 niños) mostraron una urografía con exclusión renal.

En el aspecto quirúrgico y con la descripción anatomopatológica 57 pacientes presentaron tumor en el riñón izquierdo (48.8 %), 51 pacientes (44.4 %) en el riñón derecho y siete pacientes presentaron tumor en ambos riñones (6.8 %).

El reporte histopatológico reveló que 105 pacientes (91 %) tuvieron una histología favorable, de los cuales 89 niños (77.3 %) presentaron un patrón epitelial y 16 pacientes (13.9 %) una imagen blastematosas. Por otro lado aquellos con histología desfavorable (anaplasia difusa) fueron 10 niños (8.5 %). Ninguno de los pacientes con enfermedad bilateral (etapa V) tuvieron histología desfavorable.

El cuadro V muestra la etapa clínico-patológica de los 115 pacientes, en el cual se nota el franco predominio de los pacientes en etapa II.

Cuadro V. FRECUENCIA POR ETAPAS EN NIÑOS CON TUMOR DE WILMS

Etapa	Número de pacientes	%
I	11	9.5
II	47	40.8
III	26	22.6
IV	24	20.8
V	7	6.3
Total	115	

Únicamente siete pacientes recibieron quimioterapia preoperatoria con sulfato de vincristina en forma semanal a la dosis de 2 mg/m<sup>2</sup> (2 mg dosis máxima), administrándose en forma endovenosa directa por dos ocasiones. Dentro de este grupo tres pacientes presentaban etapa III, dos niños en etapa II y dos en etapa IV. De estos siete pacientes cuatro tenían histología favorable y tres desfavorable. El razonamiento para la administración de la quimioterapia preoperatoria consistió en cinco casos con tumor voluminoso que rebasaba la línea media y que a juicio del cirujano no eran fácilmente extirpables. El sexto paciente presentaba hipertensión arterial severa incontrolable y el séptimo niño presentaba metástasis pulmonar bilateral que condicionaba insuficiencia respiratoria y por lo tanto un riesgo anestésico. En estos siete pacientes la respuesta a la quimioterapia fue favorable, sobre todo en aquellos niños con tumores voluminosos, reduciéndose el tumor significativamente.

La figura 3 muestra dos curvas de sobrevida actuarial<sup>9</sup> en pacientes con histología favorable y desfavorable. Al compararse los dos grupos de pacientes existe en forma definitiva una diferencia estadísticamente significativa (p 0.01).

En la actualidad el periodo libre de enfermedad a cinco años para la etapa I es de 100 por ciento, para la etapa II de 90 por ciento, para la etapa III de 66 por ciento, para la etapa IV de 55 por ciento y para la etapa V de 66 por ciento. Por otro lado, los pacientes con histología desfavorable presentaron etapa III (2 pacientes) o etapa IV (8 pacientes). Se comparó la sobrevida libre de enfermedad de las etapas I y II con las etapas III y IV, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (p 0.01). El índice de sobrevida global a cinco años para todos los estadios y todas las histologías correspondió a 82 por ciento. La tasa global de mortalidad fue de 18 por ciento.

No se documentaron complicaciones del procedi-

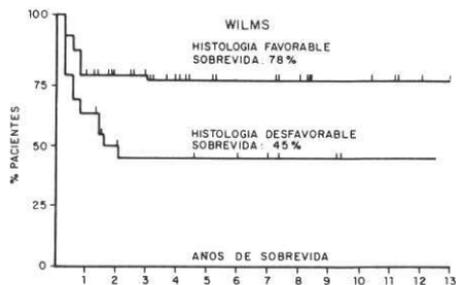


Figura 3. Curva de sobrevida actuarial en pacientes con tumor de Wilms y sus dos variantes histológicas

miento quirúrgico (nefrectomía). Sólo tres pacientes menores de dos años presentaron una radiodermatitis durante el tratamiento de radioterapia, la cual fue reversible.

Las complicaciones a la quimioterapia fueron transitorias y en todos los casos reversibles documentándose en 23 pacientes (20.6 %) de esta serie. Dentro de este grupo 13 niños (12 %) presentaron arreflexia persistente por más de dos meses, sin haber sido necesario suspender el tratamiento. En los casos de leucopenia inducida por la actinomicina D ésta se observó en tres niños (2.6 %); además presentaron trombocitopenia y anemia, obligando el internamiento para manejo de sostén. A pesar de que estos pequeños tuvieron cifras hasta de 500 leucocitos por milímetro cúbico además de fiebre, todos los cultivos bacterianos fueron negativos. La recuperación eventual de estos pacientes se presentó. Por lo que respecta a la adriamicina, cinco pacientes (4.3 %) presentaron leucopenia moderada con un nadir a los ocho días de haberse administrado, notándose la recuperación completa en todos los casos. Ninguno de los pacientes que recibieron adriamicina presentaron efecto cardiotoxicógeno. Dos pacientes (1.7 %) con histología desfavorable (uno en etapa III y otro en etapa IV) presentaron elevación anormal de las transaminasas hepáticas, alteración que cedió al momento de suspender la actinomicina D por un ciclo.

## Discusión

Es indudable para el médico de primer contacto que cuando se enfrenta a un niño por debajo de cinco años con un tumor en retroperitoneo esté obligado

a pensar en tumor de Wilms hasta no probarse lo contrario. Máxime que en más de la mitad de estos niños tanto en nuestra experiencia como en la de otros,<sup>12</sup> el paciente presenta un buen estado general. Sin embargo, es la sospecha de tumor de Wilms en forma temprana la que conduzca a un manejo oportuno y un buen pronóstico. Tanto en series nacionales<sup>1</sup> como en internacionales<sup>5</sup> se menciona el alto grado de hematuria e hipertensión arterial observada en estos niños, situación que en nuestra experiencia fue menor a lo reportado. Pero aun así en presencia de tumor de retroperitoneo el facultativo debe de estar orientado a practicar una urografía excretora, la cual en más de 90 por ciento de estos niños el resultado será sugestivo de proceso ocupativo intrarrenal. En aquellas situaciones en las que se sospecha de tumor bilateral es imperativo efectuar una arteriografía renal o bien una tomografía axial computada simple y con contraste para permitir evaluar la extensión tumoral en cada riñón. Sin embargo, consideramos que la arteriografía permite al cirujano visualizar en forma definitiva el riñón que va a resear y aquél en el cual va a efectuar únicamente una heminefrectomía.

Es importante que el cirujano que intervenga al niño con sospecha de tumor de Wilms efectúe la nefrectomía procurando no romper la cápsula si es que ésta se encuentra intacta, que revise la vena cava por la posibilidad de un trombo tumoral, que se puede llegar a desprender y causar mayores problemas. Así también, debe efectuar la biopsia de los ganglios prerrenales y de todo aquello con sospecha de actividad tumoral. Es necesario revisar el riñón contralateral a pesar de que la urografía excretora no haya mostrado alteraciones y por último revisar el parénquima hepático para descartar la posibilidad de metástasis.

Con el manejo rutinario quirúrgico es posible etapificar correctamente al paciente. Se han propuesto varios sistemas de etapificación.<sup>10</sup> Sin embargo, consideramos que el propuesto desde su inicio por el "Estudio Nacional del Tumor de Wilms",<sup>7</sup> es el que más correlación clínico-patológica puede brindar. En años recientes este grupo de estudio modificó la etapificación original clasificando en una etapa más avanzada a todo aquel paciente que presentaba ganglios prerrenales positivos.<sup>5</sup> Esta situación vino a modificar el pronóstico en forma significativa. En nuestra serie hicimos notar esta correlación.

Otro de los factores de suma importancia lo constituye en años recientes<sup>5</sup> el cambio y reclasificación de los patrones histopatológicos, los cuales nos han per-

mitido el conocer más sobre aquellos pacientes que por causas aparentemente sin explicación recaían tempranamente. No hay duda al respecto en la actualidad que la sobrevida de aquellos niños con histología favorable su pronóstico es mucho mejor.<sup>11</sup> Dentro de otros factores pronósticos que la literatura ha señalado están la edad, raza, peso del tumor, ruptura de la cápsula al momento de la resección, afección por trombo tumoral en la vena cava o renales.<sup>5</sup> Sin embargo, el peso de todos estos factores se reduce en presencia de lo que nosotros y todos los autores en la materia<sup>6</sup> consideran como la piedra angular pronóstica del tumor de Wilms, estos dos son etapa e histopatología. En este contexto en nuestra experiencia demostramos que las etapas tempranas por lo general tienen histología favorable y un buen pronóstico, por el otro lado las etapas avanzadas y además con histología desfavorable tienen un pronóstico sumamente adverso.

Por los factores expuestos en el párrafo anterior, el consenso de grupos cooperativos es que el tratamiento para etapas tempranas, independientemente de la edad pero con histología favorable, no debe incluir radioterapia, lo cual pudimos corroborar en nuestra serie. Por otro lado, en etapas avanzadas —y sobre todo con histología desfavorable—, el consenso<sup>5</sup> es el de administrar radioterapia dentro de los primeros 10 días después de la cirugía,<sup>5</sup> y tratar al paciente con un esquema de quimioterapia de tres medicamentos.

En aquellas situaciones en las que el tumor es sumamente voluminoso y a juicio del cirujano el tumor no se puede extirpar, nosotros optamos por administrar quimioterapia preoperatoria. Sin embargo, consideramos que en la actualidad esta tendencia no debe de convertirse en un procedimiento rutinario, ya que pensamos que aquellos niños con etapas tempranas sobre todo estadios II de histología favorable tienen el riesgo de que con la quimioterapia se tornen en etapas I y por lo tanto se acorte el tratamiento postoperatorio, modificando desfavorablemente su pronóstico. Por otro lado un grupo cooperativo europeo<sup>12</sup> piensa que esto no es el caso y administra quimioterapia preoperatoria en todos sus pacientes a fin de cuentas su pronóstico a largo plazo es similar al del "Estudio Nacional de Wilms",<sup>5</sup> el cual nuestro manejo es semejante al de este último grupo.

En aquellos pacientes con tumor bilateral el consenso general<sup>5</sup> menciona la nefrectomía del riñón más afectado y heminefrectomía del riñón menos comprometido. Sin embargo, algunos autores<sup>13</sup> comienzan a ver resultados con la administración de quimioterapia

después de biopsias de cada riñón y sin nefrectomía. Indiscutiblemente que este manejo conservador pueda en un futuro no muy lejano ofrecer la posibilidad de dejarle a estos pequeños dos riñones con buena función, máxime que se ha mencionado que en los pacientes que a largo plazo son nefrectomizados por tumor unilateral existe una mayor frecuencia en la edad adulta de desarrollar hipertensión arterial que en la población general.<sup>5</sup>

Consideramos que la respuesta global a cinco años y por etapas es semejante a lo reportado en la literatura.<sup>7,11</sup> Sin embargo, los resultados obtenidos en nuestra serie con etapas V son desalentadores, especialmente si se compara con series internacionales<sup>12</sup> en las que la sobrevida para estas etapas se reporta de 87 por ciento, resultados muy superiores a los que documentamos para etapas III y IV.

En conclusión, pensamos que —de acuerdo con la tendencia actual—, el tumor de Wilms es una neoplasia con alto grado de curabilidad, para lo cual es necesaria la participación activa de cirujanos, patólogos, radioterapeutas y oncólogos pediátricos. No perdemos de vista que en un futuro no muy lejano tal vez baste con efectuar exclusivamente la biopsia del riñón afectado y el paciente sea sometido únicamente a quimioterapia.

## Referencias

1. Silva-Sosa M, González-Cerna JL. Wilms' tumor in children. *Prog Clin Cancer* 1966; 2: 323.
2. Rivera LR, Martínez GG. The problem of childhood cancer in a developing country. *Bull Inter Ped Ass.* 1986; 7: 411.
3. Young JL, Miller RW. Incidence of malignant tumors in US children. *J Pediatr* 1975; 86: 254.
4. Koufos A, Hansen MF, Lampkin BC, Workman ML, Copeland NC, Jenkins NA, Cavene WK. Loss of alleles at loci on human chromosome 11 during genesis of Wilms' tumour. *Nature.* 1984; 309: 170.
5. D'Angio CJ, Evans A, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Leape L, Sinks L, Sutow W, Wolff J, Berdon W, Palmer N. Biology and management of Wilms' Tumor. En Levine AS(ed): *Cancer in the young.* Nueva York Masson Publ Inc, 1981; 633.
6. Sutow WW, Breslow NE, Palmer NF, D'Angio GJ, Takashima J. Prognosis in children with Wilms' tumor metastases prior to or following primary treatment. *Am J Clin Oncol.* 1981; 5: 339.
7. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N. The treatment of Wilms' tumor: results of the National Wilms' tumor study. *Cancer.* 1976; 38: 633.
8. Martínez GG. Tumor de Wilms. En Rivera, LR, y Martínez GG. (eds): *Protocolos de Quimioterapia en Hemato-Oncología Pediátrica.* México Farmitalia, 1987; 87.
9. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Statist Assoc.* 1958; 53: 457.
10. Fleming I, Pinker D. Clinical staging of Wilms' Tumor *J Pediatr.* 1969; 74: 324.

11. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumor: results from the first National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41: 1937.
12. Lemerle J, Voute PA, Torunade MF, Rodary C, Delamarre JFM, Sarrazin D, Burges JMV. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983; 1: 604.
13. Haddy TB, Bailie MD, Bernstein J, Kaufman DB, Rous SN. Bilateral, diffuse nephroblastomatosis. Report of a case managed with chemotherapy. *J Pediatr* 1977; 90: 784.

## COMENTARIO

JAIME G. DE LA GARZA-SALAZAR\*

Deseo agradecer a la mesa directiva de la Academia Nacional de Medicina la distinción de comentar el trabajo de ingreso del doctor Roberto Rivera Luna (primeramente debemos complacernos de haberlo aceptado para ocupar un sitio en el área de oncología). La Academia requería de un especialista en oncología médica en pediatría. Durante muchos años hemos contado con la experiencia del académico doctor Mario Silva y Sosa, Departamento de Medicina, área pediátrica, quien es pionero mexicano en el manejo de neoplasias malignas en pediatría. Considero que con estas dos personalidades nuestra Academia cumple con los objetivos de tener en su seno a los profesionales más distinguidos en nuestro medio, además de ser médicos con un merecido reconocimiento internacional.

El trabajo del doctor Rivera Luna es de gran importancia clínica ya que, como lo menciona, el tumor de Wilms es la neoplasia maligna del niño con la mayor frecuencia en nuestro país y gracias a los avances en biología molecular y microscopía electrónica se han podido identificar factores genéticos y subvariedades histológicas que han venido a beneficiar a estos enfermos en lo que respecta al pronóstico y además así utilizar un tipo de estrategia terapéutica multidisciplinaria.

En 1960 Sidney Farber utilizó en Boston actinomicina "D" y radioterapia en niños con tumor de Wilms metastásico y por primera vez logró curaciones. Este tipo de tumor ha servido como modelo ideal para desarrollar la terapéutica adyuvante y neoadyuvante en pacientes adultos con neoplasias malignas.

En la clínica Mayo Burgert y colaboradores reportaron en 1967 que el uso de actinomicina "D" era efectiva como tratamiento adyuvante a la cirugía.

\* Académico numerario. Instituto Nacional de Cancerología.

D'Angio reportó en 1976 la superioridad terapéutica de la actinomicina "D" y vincristina como terapia de apoyo. Al principio se utilizaron estos agentes antineoplásicos en combinación con la radioterapia. Sin embargo, en la actualidad, como bien lo dice el doctor Rivera, la radioterapia se utiliza cada vez menos.

Basados en estos conceptos multidisciplinarios, el doctor Rivera Luna y su grupo de investigadores exponen una parte de la experiencia en el manejo de este tumor en el Instituto Nacional de Pediatría. En un período de catorce años analizaron 115 pacientes de dos meses a nueve y medio años de edad (media 3.1 años), y un tiempo de evolución de la enfermedad de uno a ocho meses (media 2 meses) destacando que la madre del niño fue la que sospechó la presencia del tumor abdominal. El cuadro clínico se manifestó por tumor abdominal en 99 por ciento, la fiebre y el dolor en casi la mitad de los casos, así como pérdida de peso. Ningún hallazgo en exámenes de laboratorio fue diagnóstico, sólo 18 por ciento presentó hematuria; radiológicamente la urografía fue sugestiva y quizás diagnóstica en un número importante de pacientes: 91.6 por ciento (105 pacientes).

Los resultados observados en etapa I (100 %) y etapa II (90 %) (respuesta global 95 %), hablan por sí solos de la efectividad de una terapéutica oncológica multidisciplinaria en etapas tempranas de cualquier neoplasia maligna.

En oncología médica del adulto utilizamos con muy buenos resultados la quimioterapia neoadyuvante en padecimientos malignos de testículo, ovario, cabeza y cuello, mama, sarcoma y otros más. En lo que respecta al tumor de Wilms y en lo reportado por el doctor Rivera, utilizan actinomicina "D", vincristina y adriamicina, así como radioterapia en las etapas III y IV; sólo en siete pacientes se utilizó la quimioterapia preoperatoria y los resultados fueron satisfactorios, sobre todo en aquellos niños con tumores de gran volumen.

La toxicidad fue de tipo transitorio y sólo en tres niños hubieron leucopenias severas que ameritaron hospitalización para el manejo de las complicaciones.

En resumen, algunas consideraciones al trabajo del doctor Rivera Luna son:

- Niño menor de cinco años con tumor en el retroperitoneo tiene tumor de Wilms hasta no demostrar lo contrario.
- El diagnóstico temprano brinda un alto porcentaje de curación con métodos multidisciplinarios.
- La histología favorable (tumor encapsulado, sin

permeación vascular y talla de metastásis), es un factor pronóstico importante.

- La quimioterapia neoadyuvante debe ser utilizada con mayor frecuencia en etapas tempranas.
- La toxicidad hematológica se podría limitar mediante factores estimulantes de colonias.

Espero que nuevos fármacos y nuevas combinaciones de quimioterapia utilizadas como tratamiento inicial puedan evitar en un futuro la cirugía radical y el uso de la radioterapia.

Nuevamente felicito al doctor Rivera Luna y le doy la mejor de la bienvenida a nuestra Academia.



FREDERICK GOWLAND HOPKINS  
(1861 - 1947)

Hopkins nació el 20 de junio de 1861 en Eastbourne (Gran Bretaña). La desaparición prematura de su padre, hombre de ciencia entusiasta, influyó en su carrera. Trabajó en un laboratorio de química y a los 27 años comenzó a estudiar medicina en el Guy's Hospital de Londres, graduándose en 1894. Su primer trabajo científico versó sobre la pigmentación de las mariposas. Fue llamado a Cambridge en 1898 para promover la enseñanza de la química fisiológica y en 1914 se creó para él una cátedra especial de bioquímica. Diez años más tarde, pudo, gracias a una donación privada, constituir una sección de bioquímica que bien pronto se transformó, bajo su dirección, en un gran laboratorio. En los años 1906 y 1907 Hopkins emprendió minuciosas investigaciones sobre la alimentación de los ratones y llegó a la convicción de que estos animales disminuyen de peso y mueren si sólo se les da alimentos purificados. Gracias a estos trabajos sobre la vitamina de crecimiento, publicados en 1911 y 1912, este campo de la medicina cobró la extensión conocida. Hopkins fue el primero en entrever la importancia primordial de las vitaminas y se le considera en la actualidad como el verdadero fundador de la vitaminología.

J. S. P.

Premio Nóbel de Fisiología y Medicina 1929.



CHRISTIAAN EIJKMAN

(1858 - 1930)

Christiaan Eijkman, fisiólogo holandés, nació en Nijkerk el 11 de agosto de 1858. Realizó sus estudios superiores en la Universidad de Amsterdam, donde tuvo como maestros a Place y Stokvis, graduándose en 1883; en Berlín adquirió su formación como bacteriólogo, y en la propia Facultad de Medicina de Amsterdam trabajó en su laboratorio de fisiología. El mismo año en que concluyó los estudios de medicina marchó como médico militar a las posesiones que su país tenía en las Indias orientales; de regreso dos años más tarde. Eijkman trabaja en Holanda como bacteriólogo. En 1886 ahora formando parte de la Comisión Pekelharing-Winkler para el estudio del beri-beri, retorna a Oriente, y cuando los restantes miembros de la Comisión dan por finalizada la empresa, Eijkman permanece en Batavia la actual Djakarta (Indonesia), como director de un laboratorio de bacteriología y patología, al tiempo que se hace cargo de una escuela médica destinada a la formación de profesionales indígenas. Es en esta etapa de su vida cuando realiza el descubrimiento que le hizo merecedor del Premio Nobel de Medicina y Fisiología 1929. En 1896 vuelve a Holanda, siendo ahora nombrado profesor de higiene en la Universidad de Utrecht, puesto docente que ocupa hasta 1928. Murió Christiaan Eijkman en la ciudad de Utrecht el 5 de noviembre de 1930.

La labor científica de Eijkman incluye diversos logros, figurando entre ellos su estudio de la llamada «anemia tropical», a la que niega entidad propia; investigó también sobre la relación del metabolismo con factores geoclimáticos e ideó un test de fermentación. En su producción escrita figuran las obras *Over gezondheid en ziekte en heete gewesten* (Utrecht, 1898), *Specifieke antistoffen* (Haarlem, 1901), *Onzichtbare smetstoffen* (Haarlem, 1904), *Een en ander over voeding* (Haarlem, 1906) e *Hygienische strijdsvragen* (Rotterdam, 1907).

El capítulo sin disputa fundamental de su obra, por el que obtuvo, compartiéndolo con Frederick Gowland Hopkins, el Premio Nobel, lo constituye el resultado de sus experiencias sobre la etiología del beri-beri, con las que puso realmente las bases de la investigación vitamínica y revolucionó el sistema alimentario. Eijkman mostró que una neuritis de las aves, muy semejante al beri-beri, era provocada por su alimentación exclusiva con arroz descascarillado; su sucesor en el laboratorio de Batavia, Gerrit Grijns, continuó aquella investigación sugiriendo que el beri-beri y la polineuritis experimental de las aves se debería a la ausencia de algún factor presente en la cáscara del arroz, serían, en suma, «enfermedades carenciales»; en fechas posteriores realizaron otras indagaciones sobre el mismo problema William Fletcher (1905) y Henri Fraser y A Thomas Stanton (1909). Las conclusiones que Eijkman quiso deducir de sus propias experiencias las dio a conocer en el trabajo «Polyneuritis bij hoenders», publicado durante los años 1890-1896 y reproducido en versión alemana en el *Archiv für Schiffs und Tropenhygiene* de Leipzig, con los títulos «Polyneuritis gallinarum und Beriberi» (1911; 15: 698-712) y «Ueber die Natur und Wirkungsweise der gegen experimentelle Polyneuritis wirksamen Substanzen» (1913; 17: 328-335).

Históricamente, el hallazgo de Eijkman supone un paso inicial y desde luego decisivo en el conocimiento bioquímico de la nutrición; gracias a Eijkman y a Hopkins se impone la idea de la necesidad vital de ciertos «alimentos accesorios», a los que Casimir Funk dará en 1913 el nombre de «vitaminas»; la dietética adquiere ahora condición, categoría de verdadera ciencia.

J. S. P.

Premio Nobel de Fisiología y Medicina 1929.