



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA DEL NEFROBLASTOMA A
LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2014-2019**

**PRESENTADA POR
MONICA VILLAFUERTE ROZAS**

**ASESOR
DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA
PATOLOGICA**

**LIMA – PERÚ
2019**



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SECCIÓN DE POSGRADO**

**RESPUESTA HISTOPATOLÓGICA DEL NEFROBLASTOMA A
LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE INSTITUTO NACIONAL
DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2014-2019**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN ANATOMIA PATOLÓGICA

PRESENTADO POR

MONICA VILLAFUERTE ROZAS

ASESOR

DRA. GEZEL RAQUEL VÁSQUEZ JIMÉNEZ

LIMA, PERÚ

2019

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción del problema	1
1.2 Formulación del problema	2
1.3 Objetivos	3
1.4 Justificación	3
1.5 Viabilidad y factibilidad	4
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	5
2.1 Antecedentes	5
2.2 Bases teóricas	9
2.3 Definición de términos básicos	21
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	24
3.1 Formulación de la hipótesis	24
3.2 Variables y su operacionalización	24
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	25
4.1 Diseño metodológico	25
4.2 Diseño muestral	25
4.3 Técnicas y procedimientos de recolección de datos	26
4.4 Procesamiento y análisis de datos	27
4.5 Aspectos éticos	27
CRONOGRAMA	28
PRESUPUESTO	29
FUENTES DE INFORMACIÓN	30
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción del problema

El tumor de Wilms o nefroblastoma es una neoplasia originada en células blastemales nefrógenas, estos tumores replican histológicamente diversos estadios de maduración renal (1).

En el mundo el diagnóstico de nefroblastoma se da en aproximadamente uno de 8000 a 10000 niños, siendo ligeramente mayor en americanos y africanos y menor en asiáticos; es considerado, en algunos lugares, como el tumor más frecuente de la edad pediátrica. El 98% de los casos se presenta en menores de 10 años, siendo el promedio de edad al momento del diagnóstico 3.0 años en varones y 3.5 años en mujeres. No presenta predilección por algún sexo, ocurriendo con la misma frecuencia en ambos (2).

La incidencia del tumor de Wilms es de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años, esta es relativamente estable en las diversas áreas geográficas lo que parece indicar que los factores ambientales no juegan un rol significativo en el desarrollo de este cáncer; en los EE.UU. se diagnostican aproximadamente entre 500 a 600 casos nuevos al año, siendo de mayor riesgo los afro-americanos y de menor riesgo los asiáticos (2) (3).

Tanto en países americanos como europeos el pronóstico y sobrevida de este tumor ha mejorado considerablemente debido al manejo multidisciplinario y a los mejores esquemas terapéuticos que disminuyen la toxicidad de muchas de las drogas usadas como parte de la quimioterapia. La quimioterapia neoadyuvante se emplea cuando los casos son inoperables en primera instancia y nos ayuda a reducir la masa tumoral volviendo un paciente inoperable en un candidato a cirugía, mejorando así su sobrevida (6).

En el Perú se diagnostican un promedio de 30 casos nuevos por año y el pico de incidencia se da entre los 3 y 4 años, presentándose la mayoría de casos con una masa abdominal asociada a dolor y en mayor o menor medida hematuria (4) (5).

Es importante determinar los tipos histológicos del nefroblastoma (epitelial, estromal, blastemal, mixto, anaplásico) ya que, la clasificación de riesgo de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP) está dada en base a estos últimos; es conocido que el tipo más agresivo de tumor es el que presenta anaplasia difusa, sin embargo, el tipo blastemal es generalmente el que menos responde a la terapia neoadyuvante. Estos hallazgos nos brindan información acerca del pronóstico y tratamiento adyuvante para el paciente (7).

El Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas al ser un centro de referencia oncológico recibe gran cantidad de casos, muchas veces en estadios avanzados, por lo que son tributarios a quimioterapia neoadyuvante; sin embargo, no se cuenta con una data actual acerca de la incidencia, datos epidemiológicos ni de los hallazgos histopatológicos de estos tumores en nuestra población. Esta información nos ayudaría a estimar cual es el tipo histológico de mayor prevalencia en nuestros pacientes y así evaluar cuál es la mejor opción terapéutica y cómo debería ser el seguimiento de los pacientes.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la respuesta histopatológica en los pacientes con nefroblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019?

1.3 Objetivos

Objetivo general

Evaluar la respuesta histopatológica en los pacientes con nefroblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

Objetivos específicos

Establecer características epidemiológicas en los pacientes con diagnóstico de nefroblastoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

Determinar los tipos histológicos hallados en los pacientes con nefroblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

Identificar los tipos histológicos de menor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los nefroblastomas evaluados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

1.4 Justificación

Actualmente, el nefroblastoma tiene un mejor pronóstico debido al enfoque terapéutico multidisciplinario y mejores esquemas de quimioterapia. En Perú el tratamiento es también apoyado, por las diferentes ramas oncológicas como la radioterapia, quimioterapia y el área quirúrgica, lamentablemente el poco acceso a la salud de algunas zonas por limitaciones geográficas o culturales entre otras hacen que se retrase el diagnóstico y por lo tanto en muchos casos el tratamiento quirúrgico de primera instancia no pueda realizarse. La terapia neoadyuvante en este tipo de pacientes ayuda a controlar y reducir el volumen tumoral haciendo que, en un porcentaje de pacientes, se obtenga opción quirúrgica posterior, aumentando así su sobrevida.

El establecer, en nuestra población, los tipos histológicos hallados en pacientes con diagnóstico de nefroblastoma después de recibir terapia neoadyuvante, nos ayudaría a comparar nuestro estudio con otras poblaciones y evaluar las terapias más usadas y con mejor respuesta; del mismo modo, podríamos identificar la prevalencia de pacientes con nefroblastoma que presentan anaplasia, que como se sabe, es el hallazgo histológico relacionado con una mayor agresividad tumoral, nos ayudaría a predecir cuál es el comportamiento del nefroblastoma en nuestra población y así proponer medidas de prevención que permitan el diagnóstico en un

estadio más temprano logrando así más éxito terapéutico. Esto podría tener un impacto en el pronóstico y sobrevida de la enfermedad.

1.5 Viabilidad y factibilidad

El presente estudio es viable ya que se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, el cuál por ser centro de referencia recibe casos de diversas regiones geográficas de nuestro país, teniendo así la población adecuada para su realización, además se cuenta con la autorización de la jefatura de departamento para obtener el material de patología y revisión de historias clínicas.

Así mismo, es factible ya que se cuenta con los recursos económicos, humanos y el tiempo necesario para llevar a cabo la investigación.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En el 2018 Illade L, et al. realizaron un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de revisar su experiencia en tumores de Wilms en un lapso de 15 años incluyo 40 niños con nefroblastoma tres de ellos con nefrectomía inicial, tres con biopsia seguida de quimioterapia y 34 pacientes con quimioterapia neoadyuvante, fueron seguidos por 6.75 años y en los resultados observaron que solo dos pacientes fallecieron por progresión de enfermedad y no hubo muertes relacionadas con el tratamiento. Su sobrevida y sobrevida libre de eventos a 5 años fue de $94,6. \pm 3.7\%$ y $89.4 \pm 5\%$. Concluyeron que el tratamiento actual del tumor de Wilms es un éxito ya que actualmente alcanza una tasa de supervivencia del 95% en esta serie (8).

En 2017 Taskinen S, et al. publicaron un estudio analítico retrospectivo con el objetivo de evaluar el uso de la biopsia previa a la quimioterapia (Qt) neoadyuvante y su efecto sobre la histopatología del nefroblastoma, incluyó 64 pacientes y en sus resultados la biopsia fue diagnóstico en 59 nefroblastomas; las proporciones de los componentes blastemal, estromal y epitelial fueron 55%, 28% y 2% en biopsias y 5% ,15% y 15% en nefrectomías, la necrosis tumoral fue 80% y se correspondía al componente blastemal ($p= 0.008$); su conclusión fue que el componente blastemal responde bien a la quimioterapia y se asocia con un tumor con mayor porcentaje de necrosis en la nefrectomía, sin embargo; no recomendaron el uso rutinario de biopsias por el riesgo de extensión de enfermedad (9).

En 2017, Vujanić G, et al. hicieron un estudio analítico retrospectivo con el objetivo de evaluar restos nefrogénicos (RN) en tumores de Wilms tratados con Qt. preoperatoria, incluyeron una cohorte obtenida de la Sociedad Internacional de Pediatría Oncológica (SIOP), se identificaron RN en el 40% de los tumores de Wilms unilaterales (25% perilobares, 9% intralobares, 5% ambos y 1% de nefroblastomatosis) y en los tumores bilaterales en el 93%; los RN intralobares se

asociaron a histología estromal, a una edad de presentación temprana y anomalías congénitas relacionadas a la mutación WT1; los RN perilobares se encontraron en pacientes con síndromes de crecimiento excesivo; concluyeron que la prevalencia de los RN en los tumores tratados con quimioterapia neoadyuvante y los no tratados es similar y su epidemiología apoya al menos dos vías de tumorigénesis del tumor de Wilms (10).

En 2017 Lamb M, et al. realizaron un estudio descriptivo con el objetivo de revisar las características clínicas, patológicas y radiológicas de tumores renales en niños menores de 12 meses entre 1949 y 2014; se incluyeron 89 pacientes del Hospital Nacional De Niños de Columbus; de ellos, el 73% fue tumor de Wilms, en ninguno se halló anaplasia; la sobrevida a 5 años fue de 88% y solo 6 recurrieron; concluyeron que en este grupo etario el buen pronóstico es multifactorial y puede incluir el diagnóstico temprano por los chequeos que se hacen como parte de bienestar en el niño el primer año de vida e histología favorable, lo que hace que la mayoría sean de bajo riesgo y pueden ser tratados solo con resección quirúrgica (11).

En 2016 Boix J, et al. publicaron un reporte de caso con el objetivo de evaluar la morfología, inmunohistoquímica y genética de un caso de nefroblastoma con diferenciación rabdomioblástica; se observó un tumor mixto (tres componentes) con diferenciación rabdomioblástica identificada por pruebas de inmunohistoquímica. En la genética molecular, mostró una pérdida de heterocigosidad sin cambios en el número de copias en el área epitelial/mesenquimal (cromosoma 11 locus WT2) y el área blastemal (2 zonas distintas: p15.5-p15.1 y p15.1-p14.1) además, de una ganancia en el brazo largo del cromosoma 8 (12).

En el 2016 Apelt N, et al. desarrollaron un estudio analítico de tipo caso-control con el objetivo de evaluar la asociación de sobreexpresión de FOXM1 con la histología desfavorable y mal pronóstico en el tumor de Wilms; se analizaron 46 muestras y se encontró que el 15% de los tumores fue de tipo blastemal, 7% epitelial, 2% estromal y 2% tenían anaplasia focal o difusa, además se vio que la histología de alto riesgo (blastemal y anaplasia) se relacionaba con la expresión de FOXM1;

concluyeron que la expresión alta de FOXM1 predice el desarrollo de un tumor indiferenciado y por ende de mal pronóstico (13).

En 2016 Radhika O, et al. publicaron un estudio analítico prospectivo con el objetivo de evaluar si la expresión de Ki67 y P53 por inmunohistoquímica en el tumor de Wilms está relacionado con el tipo histológico y el estadio de presentación, se incluyeron 31 resecciones quirúrgicas de nefroblastomas; en los resultados evidenciaron que la expresión de Ki 67 era alta en tumores de estadios avanzado a diferencia del P53; llegaron a la conclusión que el porcentaje de Ki67 era de utilidad pronostica (14).

En el 2001 Weirich A, et al. realizaron un estudio analítico prospectivo con el objetivo de evaluar el impacto clínico de los subtipos histológicos en los nefroblastomas no anaplásicos tratados, según el ensayo SIOP-9; incluyo 329 casos de nefroblastomas (258 con Qt previa y 71 con nefrectomía primaria); la mediana de edad de diagnóstico fue 0.93 años y en la respuesta a la quimioterapia los tumores presentaron diferenciación estromal 0-14%, mixto 45.1-29.4%, blastemal 39.4-9.3%; el 37.6% de nefroblastomas fueron predominantemente regresivos, 6.6% completamente necrótico, no hubo buena respuesta a la Qt en los más diferenciados (86% de estromal, 75%epitelial) pero fueron estadios tempranos y ninguno recayó; concluyeron que se podría usar quimioterapia más leve en los tumores diferenciados en etapas iniciales y terapias más agresivas en los de tipo blastemal (15).

En el 2000 Boccon-Gibod L, et al. desarrollaron un estudio analítico prospectivo con el objetivo de evaluar si la necrosis completa post Qt neoadyuvante en el tumor de Wilms es un indicador de bajo riesgo, incluyo 599 pacientes del estudio SIOP-9; el análisis patológico reveló que sólo un 10% de los tumores fue completamente necrótico, 98% de ellos no tenían evidencia de enfermedad a los 5 años frente al 90% para el resto del cohorte ($P < 0.05$); la investigación concluyó que los pacientes con nefroblastoma unilateral no anaplásico, completamente necrótico post-Qt neoadyuvante, tuvieron un pronóstico excelente y deberían beneficiarse de

tratamientos postoperatorios menos agresivos dejando la posibilidad de estudio para los nefroblastomas con <10% de viabilidad post-Qt tumor viable (16).

En 1996 Beckwith J, et al. realizaron un estudio descriptivo retrospectivo con el objetivo de analizar la histología agresiva del tumor de Wilms y su capacidad de respuesta a la terapia, en esta revisión se vio que los tumores de patrón epitelial eran en un 85% de estadios tempranos (estadio I) lo que explica su alta tasa de curación, sin embargo; cuando este patrón está presente en etapa avanzada es resistente a la terapia y presenta recaídas, su mortalidad es incluso mayor a la de patrones más agresivos como el blastemal que se asocia a gran agresividad pero alta supervivencia; llegaron a la conclusión que la agresividad histológica y capacidad de respuesta son factores independientes (17).

En 1991 Breslow N, et al. realizaron un estudio analítico retrospectivo con el objetivo de evaluar los factores pronósticos de nefroblastomas no metastásicos con histología favorable; se incluyeron de 1466 casos incluidos en el tercer Estudio Nacional de Tumores de Wilms (NWTs-3); en sus resultados vieron que el compromiso de ganglios linfáticos, la edad al momento del diagnóstico y el tamaño tumoral fueron los factores pronósticos más importantes en este grupo, además de que los RN intralobares se relacionaron con una mayor sobrevida a pesar de presentarse a edades más tempranas (18).

En 1982, Bracken B, et al. desarrollaron un estudio descriptivo prospectivo cuyo objetivo fue identificar los cambios histológicos y clínicos en pacientes con tumores de Wilms que recibieron Qt neoadyuvante; incluyeron 19 casos catalogados de irreseables tratados con Vincristina y Actinomicina; en los resultados, 16 casos mostraron reducción tumoral notable haciéndolos tributarios de nefrectomías, 1 de ellos necesitó radioterapia adicional para poder ser resecado y solo dos no pudieron ser escisionados; en la histología lo más resaltante fue la desdiferenciación del componente estromal y la reducción del componente blastemal; concluyeron que la Qt neoadyuvante en los nefroblastomas produce una marcada y rápida reducción tumoral sin problemas de toxicidad (19).

2.2 Bases teóricas

El cáncer en edad infantil

El cáncer en la niñez es un diagnóstico poco frecuente, pero es una de las causas principales de mortalidad en esta edad. La incidencia en países desarrollados es aproximadamente 140 casos por millón de niños menores de 15 años; en los países de mediano y bajo ingreso per cápita es usualmente menor; en India por ejemplo la incidencia llega a 64.4 casos por millón, esto puede deberse a exposiciones ambientales y/o genéticas, pero las medidas de salud pública de cuidados y control del niño sano, las técnicas diagnósticas y los registros epidemiológicos juegan un rol importante en esta variación de incidencia (20).

En Perú entre los años 2010-2012 la incidencia fue 152.7 casos nuevos por millón, siendo las neoplasias más frecuentes las linfo-hematopoyéticas, tumores del sistema nervioso central, sarcomas, tumores renales y blastomas; estos varían en frecuencia según rangos de edad y sexo. En el grupo etario de 0 a 4 años los tumores más frecuentes son los blastomales como el nefroblastoma y el retinoblastoma además de los sarcomas y neoplasias cerebrales, en la mayoría se sabe que no hay un rol importante de los factores ambientales, la etiología está más relacionada a factores genéticos (4).

Figura 1: Distribución de neoplasias malignas por edad y sexo.



Fuente: Payet E, et al. Registro de Cáncer de Lima Metropolitana (4)

El nefroblastoma.

El nefroblastoma o tumor de Wilms es una de las neoplasias más frecuentes en infantes y niños, es un tumor blastemal cuya histología resemblance los diversos estadios de maduración de un riñón, su origen se atribuye a defectos en la histogénesis renal y a una falla en la maduración de los tejidos blastemales metanefricos (1).

Epidemiología del nefroblastoma.

El Nefroblastoma se diagnostica en aproximadamente uno de 8 000 a 10 000 niños y es considerado, en muchos lugares del mundo, el tumor más frecuente de la edad pediátrica; el 98% de los casos se presenta en menores de 10 años, siendo el promedio de edad al momento del diagnóstico 3.0 años en varones y 3.5 años en mujeres. No presenta predilección por algún sexo, ocurriendo con la misma frecuencia en ambos (2).

La incidencia del tumor de Wilms es de 7.1 casos por millón de niños menores de 15 años, esta es relativamente estable en las diversas áreas geográficas lo que

parece indicar que los factores ambientales no juegan un rol significativo en el desarrollo de este cáncer; en EE.UU. se diagnostican aproximadamente entre 500 a 600 casos nuevos al año, siendo de mayor riesgo los afro-americanos y de menor riesgo los asiáticos (2) (3).

En el Perú se diagnostican un promedio de 30 casos nuevos por año y el pico de incidencia se da entre los 3 y 4 años (4) (5).

Presentación clínica

El nefroblastoma suele presentarse de manera similar en niños y niñas, sin embargo; en el Registro de Cáncer de Lima Metropolitana se muestra una ligera predilección en los tumores renales en niñas sobretodo entre 1 a 4 años. En cuanto a la lateralidad no se ha reportado una mayor frecuencia para algunos de los dos riñones, pero en casi un 10% puede presentarse bilateral o multifocal (4).

La presentación clínica más común es una masa abdominal, que es detectada por los padres o en los controles de crecimiento y desarrollo del niño sano, en menos del 30% de pacientes, esta masa ocasiona dolor, aunque se han descrito casos de presentación abrupta de abdomen doloroso agudo por ruptura y sangrado del tumor. La hematuria es otra de sus presentaciones y se da en el 25 % de casos usualmente como hematuria microscópica y en raras ocasiones como hematuria macroscópica. En algunos casos puede presentarse asociado a hipertensión arterial, que se debe al incremento de la síntesis de renina (21).

Otras formas de presentación que se dan en poco porcentaje son síntomas constitucionales como anorexia, fiebre, pérdida de peso (22).

El tumor de Wilms se puede dar en el contexto de algunos síndromes enumerados en el siguiente cuadro (23).

Tabla 1: síndromes asociados a nefroblastoma

Síndromes asociados con mayor riesgo de nefroblastoma
Síndrome de (WAGR) Wilms-Aniridia-Anomalía genital-Retardo. Síndrome de Beckwith-Wiedemann Hemihipertrofia Síndrome de Denys-Drash Nefroblastoma familiar
Condiciones también asociadas con nefroblastoma
Síndrome de Frasier Síndrome de Simpson-Golabi Behmel Malformaciones renales o genitales. Nevus cutáneos, angiomas Trisomía 18 Síndrome de Klippel-Trenaunay Neurofibromatosis Síndrome de Bloom Síndrome de Perlman Síndrome de Sotos Gigantismo cerebral

Fuente: Perlman E, et al. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours.(23)

Diagnóstico y estudios complementarios.

El diagnóstico del nefroblastoma se realiza por datos clínicos e imagenológicos, no es recomendado realizar una biopsia de la tumoración, ya que podrían encontrarse en estadios tempranos y al hacer la biopsia expandir las células malignas a cavidad abdominal empeorando el pronóstico del paciente.

En Finlandia, el 2017, se realizó un estudio para evaluar la utilidad de la biopsia con aguja previa al tratamiento para diagnosticar la neoplasia y predecir la evolución de la histología durante la quimioterapia preoperatoria, en ella se determinó que el componente blastemal era el que más respondía a la quimioterapia prequirúrgica, pero no recomendaron el uso rutinario de la biopsia por el riesgo de expandir la enfermedad. Además el hecho que estos tumores sean tan heterogéneos hace que en una biopsia previa al tratamiento no se tome en cuenta características histológicas desfavorables, como lo es la anaplasia (9).

En la ecografía se puede ver típicamente una masa abdominal sólida o heterogénea que ocasiona distorsión del parénquima renal y el sistema colector; sin embargo, la imagen de elección es la tomografía con contraste o una resonancia magnética en donde se puede determinar con mayor precisión el origen renal de la tumoración y si se trata de un tumor uni o bilateral, también permite determinar si hay compromiso de vena renal, que se presenta en un 11% de los casos o trombo de vena cava que se puede ver en un 4% de las neoplasias (24).

Como parte del estudio complementario del paciente de debe estudiar si hay compromiso pulmonar, ya que es el sitio más frecuente de metástasis, para ello lo ideal es el estudio de tomografía de tórax que detecta lesiones más pequeñas que una radiografía convencional, también es importante un examen clínico detallado para descartar probables síndromes genéticos (24).

El estudio clínico detallado y las imágenes ayudaran la evaluación de los pacientes antes de una decisión terapéutica, cabe resaltar que la rotura tumoral, gran tamaño neoplásico, compromiso de otras estructuras y/o trombos venosos se consideran como inoperables y es preferible que se les de quimioterapia neoadyuvante, es decir previa al tratamiento quirúrgico (25).

Hallazgos histopatológicos.

Macroscopía:

Los nefroblastomas son por lo general masas únicas solitarias, aunque en un pequeño porcentaje (menos de 10%) pueden ser bilaterales o multifocales, tienen un color pardo blanquecino y márgenes bien delimitados que demarcan bien el límite del tumor con el parénquima adyacente, presentan una pseudocápsula fibrosa y son de consistencia blanda, en raras ocasiones pueden ser casi completamente quísticos. (23)

Histología:

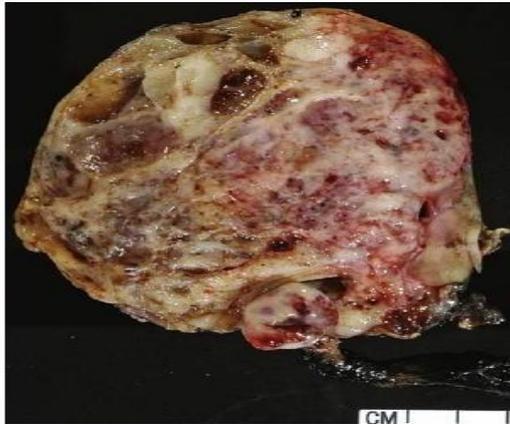
Los tumores de Wilms suelen ser heterogéneos y en su mayoría son trifásicos, es decir, tienen componente epitelial, estromal y blastemal.

El componente blastemal está dado por células de pequeño tamaño con escaso citoplasma, basófilas, ovals y discohesivas, que se orientan en sabanas, trabéculas o cordones de núcleos sobrepuestos con frecuentes figuras mitóticas y un patrón invasivo y que empuja la pseudocápsula (23).

El componente epitelial reproduce los diferentes estadios de una maduración renal normal, así podemos encontrar desde células de aspecto epitelial inmaduras dispuestas en formaciones tipo rosetas, hasta estructuras papilares o tubulares típicas, en este componente puede aparecer una diferenciación heteróloga epitelial como epitelio escamoso o mucinoso (1).

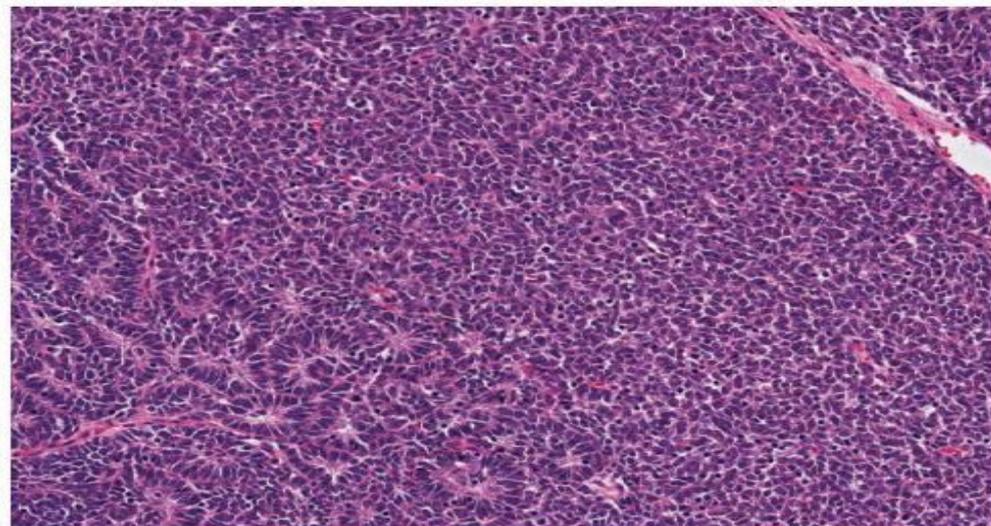
El componente estromal muestra células mesequimales poco diferenciadas dispuestas de manera compacta, presenta diferenciación heteróloga y la forma más común es la diferenciación muscular esquelética, también se puede ver músculo liso, tejido adiposo, hueso, cartílago, células ganglionares entre otros; cuando el componente estromal se presenta solo y no tiene elementos heterólogos puede ocasionar dificultad para diferenciarlo de tejido estromal no tumoral, en especial en los tumores que han recibido quimioterapia previa (7).

Figura 2: Microscopía de tumor de Wilms, con superficie parcialmente quística, zonas de necrosis y trombo en vena renal.



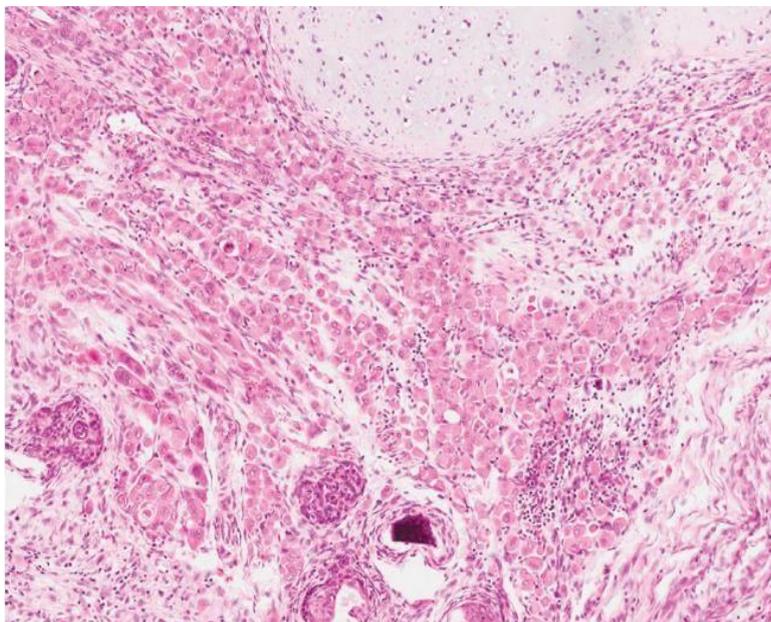
Fuente: Zhou M et al. Uropathology (1).

Figura 3: Corte histológico de tumor de Wilms, el componente blastemal en la parte superior derecha y el componente epitelial en la parte inferior izquierda.



Fuente: Popov Set al. Wilms' tumour pathology (7).

Figura 3: Componente estromal del nefroblastoma con elementos heterólogos tejido condroide y extensa diferenciación a músculo esquelético



Fuente: Popov Set al. Wilms' tumour pathology (7).

Los cambios histológicos post quimioterapia.

Los tumores que son en inicio inoperables son sometidos a regímenes de quimioterapia neoadyuvante que reduce la masa tumoral y posteriormente operados, las piezas quirúrgicas muestran, desde la macroscopía, áreas de necrosis que es importante evaluar y hacer un muestreo adecuado para determinar su porcentaje, ya que, con ello daremos un dato relevante al clínico en cuanto a la respuesta del tumor a la quimioterapia; dentro de los cambios histológicos también se pueden ver fibrosis, hemorragia, histiocitos espumosos con hemosiderina y maduración de los componentes blastemal, epitelial y estromal y lo más frecuente es hallar diferenciación a músculo esquelético. Así los tumores que muestren mayor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, después de la cirugía y dependiendo de su estadio, no serán sobretratados (2).

En el estudio realizado por Takisnen S, et al. se evaluaron biopsia por aguja fina de tumores de Wilms previas al tratamiento quimioterápico, esto les permitió

corroborar, lo que ya en varios estudios previos publicados en los Estudios Nacionales de Tumor de Wilms/ Grupo oncológico de niños (NTWS/COG) y por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), se mencionó; el componente blastemal es el más agresivo por sus patrones de invasión; sin embargo, es el que mejor responde a la quimioterapia neoadyuvante (9).

En un artículo de revisión publicado por Popov S, et al. concuerda con lo publicado por Takisnen y mencionan también que los componentes más maduros como el epitelial y el estromal no responden tan bien a la quimioterapia, sin embargo suelen mostrar maduración y una disminución en las características citológicas de malignidad, sobretodo la parte estromal (7).

Anaplasia:

se define como tal, a características pleomórficas de las células neoplásicas que consisten principalmente en tres características: incremento del tamaño nuclear por lo menos tres veces mayor a un núcleo no anaplásico, hipercromasia y figuras mitóticas aberrantes que se dan como resultado de metafases anormales (2).

Esta característica se ha visto en diversos estudios que se presenta entre el 5 al 8% de tumores de Wilms, porcentaje que se incrementa con la edad de presentación del tumor llegando hasta un 13% en niños de 5 años; es considerada una característica histológica desfavorable, esto se vio desde 1969- 1974 en que se publicó el primer estudio nacional de tumor de Wilms (NTWS-1) en que se observó que la anaplasia se relacionaba con tasas altas de recaídas y mayor mortalidad, sin embargo en el NTWS-2 los pacientes fueron tratados con protocolos de acuerdo a su estadio sin tomar en cuenta la presencia de anaplasia, en el NTWS-3 se diferencian los tratamientos para los pacientes con anaplasia dando cursos más agresivos y de mayor duración e incluso asociándolos a radioterapia cuando este estaba llegando a su fin, otro estudio de respuesta la terapia en tumores con anaplasia se juntó a los resultados del NTWS-3 evidenciándose que los pacientes que tienen anaplasia focal muestran sobrevidas similares a los pacientes sin anaplasia, la diferencia estaba en los pacientes con anaplasia difusa e incluso en estos pacientes, si estaban en estadios tempranos (estadio I), no mostraban gran

diferencia que los no anaplásicos, más si, los pacientes con anaplasia difusa en estadios del II-IV (17).

Esto se enfatiza en el NTWS-4 en el que se aleatorizó a los pacientes con anaplasia en estadio I para recibir la misma quimioterapia que los pacientes sin anaplasia, la mayor parte de pacientes en este protocolo tuvieron buenos resultados independientemente de la terapia usada, lo anterior dio evidencias de que la anaplasia no muestra mayor agresividad pero si pobre respuesta a la terapia. En el artículo de revisión de Beckwith J, et al. Se hace nota de estas evidencias y se observó que a favor de esta teoría los tumores de wilms anaplásicos al momento del diagnóstico no son más grandes ni muestran mayor propagación que los no anaplásicos, así mismo no es frecuente la presentación de nefroblastomas anaplásicos metastásicos (17).

Podemos decir entonces que los tumores con anaplasia muestran peor pronóstico solo cuando son difusos y se encuentran en estadios avanzados con extensión fuera del riñón. No hay un acuerdo del porcentaje para considerar anaplasia focal o difusa pero se define como anaplasia focal cuando está presente en solo una o pocas zonas del tumor y siempre que esté confinado al riñón (2).

La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica en base a sus estudios y protocolos estableció grupos de riesgo, la última modificación se publicó el 2001 y los grupos y los estadios se enumeran en las siguientes tablas (26).

Tabla 2: Revisión de la sociedad internacional de pediatría oncológica

Para casos pretratados
Tumores de bajo riesgo Nefroma mesoblástico Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado Nefroblastoma completamente necrótico
Riesgo intermedio Nefroblastoma epitelial Nefroblastoma estromal Nefroblastoma mixto Nefroblastoma regresivo Nefroblastoma con anaplasia focal
Tumores de alto riesgo Nefroblastoma blastemal Nefroblastoma con anaplasia difusa Sarcoma de células claras Tumor rabdoide renal
Para nefrectomías primarias
Bajo riesgo Nefroma mesoblástico Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado
Riesgo intermedio Nefroblastoma y sus variantes no anaplásicas Nefroblastoma con anaplasia focal
Alto riesgo Nefroblastoma con anaplasia difusa Sarcoma de células claras Tumor rabdoide renal

Fuente: Weirich A et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. Annals of Oncology (15).

Tabla 3: Estadiaje del tumor de Wilms para SIOP

<p>Estadio I.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Tumor limitado al riñón o bordeado por pseudocápsula fibrosa, si estuviera fuera de la cápsula renal normal. La cápsula del riñón o pseudocápsula puede estar infiltrada por el tumor, pero sin compromiso de la cara externa y ha sido resecaado en su totalidad (bordes libres). b. El tumor puede protruir el sistema pielocaliceal y llegar hasta el uréter, pero sin infiltrar sus paredes. c. Los vasos del seno renal no están afectados. d. Puede presentarse compromiso de los vasos intrarrenales.
<p>Estadio II.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Tumor con extensión extrarrenal o con infiltración de la cápsula y/o pseudocápsula fibrosa renal en la grasa perirrenal, pero es resecaado completamente (bordes libres). b. Tumor con compromiso del seno renal y/o invade vasos sanguíneos o linfáticos fuera del parénquima renal, pero es resecaado completamente. c. Tumor que infiltra órganos adyacentes o vena cava, pero es resecaado completamente.
<p>Estadio III.</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Extirpación incompleta del tumor, se extiende más allá de los márgenes de sección (restos tumorales macro o microscópicos post-operatorios). b. Compromiso de cualquier ganglio linfático de cavidad abdominal. c. Ruptura tumoral antes o intraoperatoria (sin tener en cuenta otros criterios de estadiaje). d. Tumor que penetra a través de la superficie peritoneal. e. Presencia de implantes tumorales en la superficie peritoneal. f. Trombo tumoral presente en los márgenes de sección de los vasos o del uréter. g. Tumor biopsiado quirúrgicamente (biopsia en cuña) previo a la quimioterapia neoadyuvante o a la cirugía. <p>La presencia de necrosis tumoral o cambios post-Qt en un ganglio linfático o en los márgenes de sección es considerado como que hubo tumor con restos microscópicos y, por lo tanto, el tumor es asignado al estadio III.</p>
<p>Estadio IV.</p> <p>Metástasis hematógona (pulmón, hígado, hueso, cerebro, etc.) o metástasis en ganglios linfáticos fuera de la región abdomino- pélvica.</p>
<p>Estadio V.</p> <p>Tumores renales bilaterales al diagnóstico. Cada lado debe ser subestadiado según la clasificación antes mencionada.</p>

Fuente: Weirich A et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Annals of Oncology* (15).

Tratamiento del nefroblastoma.

Los pacientes con nefroblastoma requieren de un grupo médico multidisciplinario que consiste en un pediatra oncólogo, cirujano pediatra, urólogo y radioterapia oncológica.

Los protocolos de tratamiento fueron establecidos a través de los estudios y ensayos clínicos realizados por SIOP y COG

El COG instituye el tratamiento para norte américa y se basa en nefrectomías primarias y quimioterapia posterior, esto debido a que al tener una pieza quirúrgica se puede establecer el régimen de quimioterapia con un diagnóstico histológico más preciso y con un estadio más certero debido al reporte de ganglios linfáticos comprometidos, derrames tumorales, entre otros (27).

La SIOP es un grupo europeo en cuyos protocolos se prefiere el uso de quimioterapia neoadyuvante ya que esto reduce el riesgo de ruptura tumoral en el acto quirúrgico, además obtienen tumores con estadios más tempranos (28).

2.3 Definición de términos básicos

Nefroblastoma: neoplasia de células inmaduras, embrionales, desarrollada en el riñón (2).

Quimioterapia neoadyuvante: se refiere al tratamiento instaurado a un paciente con un tumor de gran tamaño considerado irresecables con el objetivo de reducir la masa tumoral y volverlo operable (33).

Restos nefrogénicos: estructuras histológicas inmaduras del riñón retenidas en medio de un parénquima renal desarrollado, se asocian a la etiología del nefroblastoma y a un incremento del riesgo del tumor bilateral (2).

Intralobar: se refiere a la localización dentro de un lóbulo renal, delimitado por los vasos intralobares (ramificación de arterias renales) (29).

Perilobar: se refiere a la localización externa al lóbulo renal, es decir hacia la periferia (29).

Nefroblastomatosis: se define como el hallazgo de numerosos focos de restos nefrogénicos (2).

Blastema: aglomeración de células indiferenciadas, inmaduras con escaso citoplasma de la cual proliferan los tejidos (29).

Hematuria: presencia de hematíes en orina puede ser microscópica (algunos hematíes o cilindros hemáticos evidenciados solo bajo el microscopio) o macroscópica (orina sanguinolenta) (30).

Renina: proteína con función enzimática que es producida por células yuxtaglomerulares del riñón (31).

Histología: ciencia que estudia la organización celular que conforman los tejidos bajo un microscopio (32).

Metástasis: extensión de las células neoplásicas a través de la sangre (vía hematogena) o de la linfa (linfática) a otro órgano o estructura del cuerpo diferente donde se formó (33).

Estroma: tejido conectivo que sirve de sostén para la parte funcional (parénquima) de un órgano (32).

Heterólogo: tejido que procede a una naturaleza distinta del órgano en el que se encuentra (32).

Histiocitos: células de naturaleza inmune, pertenece al sistema fagocítico en el tejido conectivo (32).

Hemosiderina: pigmento pardo amarillento procedente de la degradación de la hemoglobina (33).

Anaplasia: se define como tal a características pleomórficas de las células neoplásicas que consisten principalmente en tres características: incremento

del tamaño nuclear por lo menos tres veces mayor a un núcleo no anaplásico, hipercromasia y figuras mitóticas aberrantes (2).

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Formulación de hipótesis

La metodología del presente proyecto es observacional- descriptivo por lo que no requiere hipótesis

3.2 Variables y su operacionalización

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Respuesta histopatológica	Hallazgos histológicos	cualitativa	Tipo histológico	Nominal	Epitelial Blastemal Estromal Mixto Regresivo Completamente Necrótico Anaplasia Focal Anaplasia Difusa	Informe de patología
Quimioterapia neoadyuvante	Tratamiento brindado previo a la cirugía	cualitativa	Presencia o ausencia	nominal	Recibió No recibió	Historia clínica
Edad	Tiempo de vida desde su nacimiento	Cuantitativa	Años	Ordinal	Lactante < 1 año Infante temprano 1-3 Pre-escolar 3-6 Escolar: 6-14 Adolescente 15-18	DNI Filiación en historia clínica
Sexo	característica biológicas, anatómicas que nos definen como hombre o mujer	Cualitativa	Tipo de género	Nominal	Varón Mujer	Historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Tipos y diseño

Según la intervención del investigador: Observacional, porque se limitará a medir las variables del estudio.

Según el alcance: descriptivo, ya que se describirán las características de las variables de estudio.

Según el número de mediciones de la o las variables de estudio: transversal.

Según el momento de la recolección de datos: retrospectivo.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Conformada por pacientes con diagnóstico de nefroblastoma que han sido sometidos a nefrectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante.

Población de estudio

Pacientes de 0 a 15 años con diagnóstico de nefroblastoma que han sido sometidos a nefrectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

Tamaño de la muestra

La población de estudio está conformada por 100 pacientes con diagnóstico de nefroblastoma que han sido sometidos a nefrectomía posterior a quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

Muestreo o selección de la muestra

Se realizará un muestreo no probabilístico, por conveniencia con la base de datos del sistema SISINEN el cual tiene registrados las historias clínicas de los pacientes, así como también los informes de patología, tomando como población a 100

pacientes que cuenten con el diagnóstico de nefroblastoma y hayan recibido quimioterapia neoadyuvante.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Pacientes con edad de 0 a 15 años.
- Pacientes que han recibido quimioterapia neoadyuvante.
- Pacientes con nefrectomía.
- Pacientes con diagnóstico patológico de nefroblastoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre el 2014 y 2019.

Criterios de exclusión

- Pacientes mayores de 15 años.
- Pacientes sin informe de patología.
- Pacientes con diagnóstico solo por biopsia.

4.3 Técnicas y procedimiento de recolección de datos

En este trabajo de investigación se recolectarán datos de un sistema de historias clínicas digital del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (SISINEN), el cual cuenta con las historias clínicas, estudios de imágenes, laboratorio y patología de los pacientes desde el 2007, en caso de requerir algún dato no encontrado, se revisarán las historias clínicas en físico.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Los datos obtenidos del SISINEN y de las historias clínicas en físico, serán recolectados por el investigador en una ficha de datos en Microsoft Excel, elaborada en base a nuestras variables, la recolección se hará accediendo desde las computadoras del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas.

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Los datos serán procesados y analizados con el programa Microsoft Excel, el que será exportado al programa STATA 9.0. que se usará para el análisis estadístico. El análisis descriptivo se realizará de acuerdo a la variable expresándose en frecuencias absolutas, promedios y porcentajes y serán representados con gráficos de barras y circular.

4.5 Aspectos éticos

Este trabajo cuidará la confidencialidad y privacidad de los pacientes, asignándoles un número a cada uno que sirva de identificación, por lo que no revelará su identidad; por otro lado, los datos serán obtenidos de una base de datos sin realizar ninguna intervención al paciente por lo que no se requiere consentimiento informado; además, contamos con la autorización del Comité de Ética del INEN.

CRONOGRAMA

PASOS	2019									
	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación	X									
Recolección de datos	X	X								
Procesamiento y análisis de datos		X								
Elaboración del informe			X	X						
Correcciones del trabajo de investigación					X	X				
Aprobación del trabajo de investigación									X	
Publicación del artículo científico										X

PRESUPUESTO

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	400.00
Adquisición de software	900.00
Internet	300.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3300.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Zhou M, Netto G, Epstein J. Nephroblastoma En Zhou M, Netto G, Epstein J. editores. Uropathology. Philadelphia: Elsevier Inc; 2012.p.19103-2899.
2. Perlman E, Grosfeld J, Togashi K.Nephroblastoma. En Soylemezoglu F, Biernat W, editor. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (WHO). Lyon,france: IARC Press, International Agency for Research on Cancer; 2004. p. 48-52.
3. The American Cancer Society medical and editorial content team. American Cancer Society. [Internet];EE.UU:c2018 [citado30Abril2019]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/wilms-tumor/about/key-statistics.html>.
4. Payet E, Perez P, Poquioma E, Díaz E. Registro de cáncer de Lima Metropolitana. Incidencia y mortalidad 2010 - 2012 Lima ; 2016.
5. Mansilla K. Tumor de Wilms: Características Epidemiológicas, Clínicas, Patológicas Y Quirúrgicas en el I.R.E.N. SUR 2009 -2017. UNSA. 2018
6. Boccon-Gibod. L, Rey A., Sandstedt B, Delemarre J., Harms D., et al.Complete Necrosis Induced by Preoperative Chemotherapy in Wilms Tumor as an Indicator of Low Risk:Report of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP)Nephroblastoma Trial and Study 9. Medical and Pediatric Oncology. 2000; 34(183-190).
7. Popov S, Sebire P y Vujanic M. Wilms' Tumour – Histology and Differential Diagnosis. Wilms' tumour pathology. 2016; chp.1.
8. Illade L., Hernandez-Marques C., Cormenzana M.Tumor de Wilms: revision de nuestra experiencia en los ultimos 15 años. Anales de pediatria. 2018; 88(3).
9. Taskinen S. Lohi J., Koskenvuo M., Taskinen M. Evaluation of effect of preoperative chemotherapy on Wilms' tumor histopathology. Journal of Pediatric Surgery. 2017; 53(8)

10. Vujančić G., Apps J., Moroz V., Ceroni F., Williams R. et al. Nephrogenic rests in Wilms tumors treated with preoperative chemotherapy: The UK SIOP Wilms Tumor 2001 Trial experience. *Pediatric Blood Cancer*. 2017; Nov;64(11)
11. Lamb M., Aldrink J., O'Brien S., Han Yin M, Arnold M, et al. Renal Tumors in Children Younger Than 12 Months of Age: A 65-Year Single Institution Review. *Journal Pediatric Hematology Oncology*. 2017; 39(2).
12. Boix J., Noguera R., Berbegall A., Martín-Vañó S., Pérez-Alonso S. et al. Tumor de Wilms: estudio morfológico, inmunohistoquímico y genético de un caso de nefroblastoma con diferenciación rabiomioblástica. *Rev Españ Patolog*. 2016;49(2): 71-75.
13. Apelt N., Hubertus J., Mayr D., Graf N., Furtwängler R., Von Schweinitz D. et al. Association of FOXM1 expression with tumor histology and prognosis in Wilms tumor: Potential for a new prognostic marker. *Oncology letters*. 2016;12 :1256–1266..
14. Radhika O., Kayla G., Aleem M, Malleboyina R., Kota R. Immunohistochemical Expression of Ki67 and p53 in Wilms Tumor and Its Relationship with Tumor Histology and Stage at Presentation. *Pathology Research International*. 2016.
15. Weirich A., Leuschner I., Harms D, Vujanic G, Troger J., et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Annals of Oncology*. 2001; 12.
16. Boccon-Gibod. L, Rey A., Sandstedt B, Delemarre J., Harms D., et al. Complete Necrosis Induced by Preoperative Chemotherapy in Wilms Tumor as an Indicator of Low Risk: Report of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Nephroblastoma Trial and Study 9. *Medic Pediat Oncol*. 2000; 34.
17. Beckwith J., Zuppan E, Browning N., Moksness J. y Breslow N. Histological Analysis of Aggressiveness and Responsiveness in Wilms' Tumor. *Medic Pediat Oncol*. 1996; 27.

18. Breslow N., Sharples K., Beckwith B., Takashima J., Kelalis P., et al. Prognostic Factors in Nonmetastatic, Favorable Histology Wilms' Tumor. *Cancer*. 1991; 68:2345
19. Bracken B., Sutow W., Jaffe N., Ayala A. y Guarda L. Preoperative Chemotherapy for Wilms Tumor. *Renal and Adrenal Tumors*. 1982. 201-208
20. Gupta S., Howard S., Hunger S., Antillon F., Metzger M., et al. Treating Childhood Cancer in Low- and Middle-Income Countries. Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, et al., editores. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015 Nov 1. Chapter 7.
21. Medscape. [Internet]; Paulino A., Coopes M. c2019.[citado 13may2019]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/989398-clinical>.
22. Green D. Wilms' tumor. En Nijhoff M, editor. *Diagnosis and Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children*. Boston, Ma; 1985. p. 129-186.
23. Perlman E., Grosfeld J., Togashi K., Boccon-Gibod L. Nephroblastoma. En Eble J., Sauter G., Epstein J., Sesterhenn I. *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon, France : IARC Press; 2004. p. 48-52.
24. Ritchey M, Shamberger R, Hamilton T, Haase G, Argani P. Fate of bilateral renal lesions missed on preoperative imaging: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *The Journal of Urology*. 2005; 174.
25. Khanna G, Rosen N, Anderson J, Ehrlich P, Dome J, et al. Evaluation of diagnostic performance of CT for detection of tumor thrombus in children with Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric Blood Cancer*. 2012.; 58(4).
26. Vujanic G, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. *Medical Pediatric Oncology*. 2002; 38.

27. D'Angio G, Breslow N, Beckwith J, Evans A, Baum H, deLorimier A, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1989; 64(2):349–360.
28. Vujanić G, D'Hooghe E, Popov S, Sebire N y Kelsey A. The effect of preoperative chemotherapy on histological subtyping and staging of Wilms tumors: The United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) Wilms tumor trial 3 (UKW3) experience. *Pediatr Blood Cancer*. 2019; 66.
29. Gilbert., Scott F. *Developmental Biology*. 6th ed. Sunderland (MA); 2000.
30. Goic A, Chamorro G, Reyes H. *Semiología Médica*. 3ª edición Santiago de Chile: Mediterraneo; 2010.
31. Imai T, Miyazaki H, Hirose S, et al. Cloning and sequence analysis of cDNA for human renin precursor. *PNAS* December 1, 1983 80 (24) 7405-7409
32. Adelman, Howard B; Malpighi. Marcello Marcello Malpighi and the evolution of embryology. 1st ed. Ithaca, N.Y.: Cornell Univ. Press; 1966.
33. NIH: Instituto nacional del cancer [Internet]; EE.UU: NIH. c2018 [citado 13 mayo 2019]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def>.

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Título	Pregunta de Investigación	Objetivos	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>Respuesta histopatológica de nefroblastoma a la quimioterapia neoadyuvante Instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas 2014-2019</p>	<p>¿Cuál es la respuesta histopatológica en los pacientes con nefroblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante en el Instituto Nacional de enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019?</p>	<p>Objetivo general Evaluar la respuesta histopatológica en los pacientes con nefroblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante en el INEN 2014 y 2019</p> <hr/> <p>Objetivos específicos Establecer características epidemiológicas en los pacientes con diagnóstico de nefroblastoma en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019</p> <p>Determinar los tipos histológicos hallados en los pacientes con nefroblastoma tratados con quimioterapia neoadyuvante en el instituto nacional de enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019</p> <p>Identificar los tipos histológicos de menor respuesta a la quimioterapia neoadyuvante en los nefroblastomas evaluados en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2014 y 2019</p>	<p>Observacional Descriptivo Transversal Retrospectivo</p>	<p>Pacientes de 0 a 15 años con nefroblastoma post QT nefrectomizados del instituto nacional de Enfermedades Neoplásicas.</p> <p>Los datos procesados y analizados con Microsoft Excel y el programa STATA para el análisis estadístico.</p> <p>El análisis descriptivo se hará mostrando frecuencias absolutas, promedios y porcentajes y representados gráficos de barras y circular.</p>	<p>Ficha de datos e Microsoft Excel.</p>

