

11210  
6  
20



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

FACULTAD DE MEDICINA

Centro Médico La Raza I. M. S. S.

## MANEJO DEL NEFROBLASTOMA

# T E S I S

Que para obtener el Título de:  
**CIRUJANO PEDIATRA**  
p r e s e n t a  
**DR. JULIO A. GAMERO Q.**

PROFR. TITULAR DEL CURSO  
DR. OSCAR GARCIA PEREZ

ASESOR DE TESIS  
DR. JOAQUIN AZPIROZ C.

México, D. F.

1980

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

*[Handwritten signatures and marks]*



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## INDICE

	Página
INTRODUCCION .....	1
ETIOPATOGENIA .....	4
CARACTERISTICAS CLINICAS .....	9
DIAGNOSTICO .....	13
CLASIFICACION Y TRATAMIENTO .....	17
PRONOSTICO .....	39
MATERIAL Y METODO .....	46
RESULTADOS .....	50
CONCLUSIONES .....	55
RECOMENDACIONES .....	57
BIBLIOGRAFIA .....	59

## INTRODUCCION

Los tumores en general, tanto benignos como malignos, constituyen un serio problema y son causa de alta mortalidad en todas las edades de la vida y sobre todo en la pediátrica. El cáncer en los niños constituye un problema de trascendencia universal, sobre todo en nuestro país, que tiene grupos de depresión socio-económica; en los que se presenta con mayor frecuencia. Se ha considerado que uno de cada cinco niños tendrá cáncer en su vida; la mortalidad es elevada y se ha demostrado que puede abatirse con una detección temprana.

Los avances en oncología pediátrica se han hecho más notorios por la efectividad de nuevos programas radioquimioterapéuticos y por el papel de la cirugía como elemento indispensable en los regímenes terapéuticos. El Cirujano pediatra tiene la responsabilidad básica en el cuidado de estos niños con procesos malignos.

El tumor de Wilms ( Nefroblastoma ) es la neoplasia abdominal y del sistema urinario, más común de la niñez; por lo que en todo paciente en la edad pediátrica; principalmente entre los dos y cinco años, con masa abdo-

minal palpable debería descartarse esta malignidad.

Para situarnos es preciso hacer una breve reseña de la historia de esta tumoración. En 1899, Max Wilms, un cirujano alemán, publicó el trata do que ha logrado que este tumor se conozca por su nombre. En Europa se conoce mejor con la denominación de tumor de Birch-Hirschfeld, este ana tomo-patólogo alemán creó el término de adenomiosarcoma embrionario y describió la presencia dentro del tumor conectivo y túbulos embrionarios. ( 1 )

En 1872 Eberth hizo la primera descripción patológica útil de esta enti dad y la llamó mioma sarcomatoso renal, sugirió que este tumor podría ser secundario a una degeneración de los restos del cuerpo de Wolff y del metanefros. En 1877 Jessop fué el primero en obtener éxito en extirpar un tumor renal en un niño. Israel en 1894 comunicó la primera cura operato ria al extirpar un Nefroblastoma en un niño de 10 años. Heimann en 1915 fué el primero en utilizar la radioterapia conjuntamente con el tratamiento quirúrgico; Friedlander en 1916 usó la radioterapia como único trata miento. En 1923 Geraghty inició el empleo de la radioterapia preoperatoria. En 1943 Weisel y Cols con nefrectomía como único tratamiento dan un porcentaje de cura del 16%. En 1948, Culp y Cols encontraron en la li teratura mundial 53 designaciones distintas de este tumor. Gross y Neuhasser en 1950, con la adición rutinaria de radioterapia post-operatoria al lecho tumoral encuentran una sobrevida del 47. 3%. Farber en 1954 in troduce la Actinomicina D en el tratamiento y en 1966 publica un 81% de so brevida a dos años cuando la droga se usa en combinación con radioterapia. ( 2, 3 )

A partir de los años 70, se instituye en Estados Unidos de Norte Amé-

rica el grupo de estudio del tumor de Wilms que integra grupos de investigadores e instituciones interesadas en esta entidad patológica y están combinando esfuerzos en una investigación multipartita única que contará a corto plazo algunas de las preguntas que se hacen en relación a la terapia óptima del padecimiento. ( 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 )

## ETIOPATOGENIA

Estos tumores son definidos como neoplasias primarias compuestas de células parecidas al blastema, con o sin diferenciación tubular, glomerular, mesenquimal o epitelial en varias combinaciones y con diferentes grados de diferenciación y atipia celular.

El tumor de Wilms se cree que se origina de las células del blastema metanéfrico que no se diferencia en túbulos y glomérulos normales (Potter). Estas células normalmente no proliferan a menos de que sean estimuladas por la involución de las yemas del conducto metanéfrico. Esta proliferación es seguida por la diferenciación en glomérulos y túbulos que cesa después de la 34a. semana de gestación. Esto implicaría que todos los casos de tumor de Wilms sean congénitos en origen (Potter); pero, este tumor es raramente diagnosticado en el período neonatal. Todavía no se conoce que es lo que excita a este tumor congénito a proliferar.

Debido a su origen embrionario, ha sido denominado Embríoma del riñón o Nefroblastoma. Los datos disponibles hasta la fecha nos sugieren que el desarrollo de esta neoplasia puede iniciarse en una de dos etapas mutacionales; la primera de las cuales puede ocurrir en una célula germinal y dar como resultado un Nefroblastoma hereditario o en una célula somática dando como resultado a un tumor no hereditario (14). Knudson y Cols (15) proponen un modelo de mutación doble; lo

que sugeriría que este tumor puede ser hereditario como se ha demostrado clínicamente en el retinoblastoma.

La etiología del Nefroblastoma es desconocida. Los estudios inmunológicos sobre este tumor indicaron frecuentemente la existencia de antígenos asociados e inmunidad antitumoral específica. Sin embargo, los resultados nunca fueron consistentes ( 16, 17 ). Wertheim et al ( 18 ) sugieren una asociación posible entre el tumor de Wilms, el neuroblastoma y el virus citomegálico, sobre la base del hallazgo de anticuerpos de fijación de complemento contra este virus en un porcentaje alto de pacientes con estos tumores. La localización extrarrenal de este tumor favorece la teoría de Wilms, que postula que el tumor se origina de remanentes de tejido mesodérmico indiferenciado antes que se desarrollen los derivados mesodérmicos del miotomo, esclerótomo y nefrótomo. (19, 20)

Los hallazgos recientes de Kou (21), de tejido nervioso modificado con teniendo células ganglionares en este tipo de neoplasia, son difíciles de reconciliar con la opinión generalizada de que el tumor surge de las células metanéfricas del blastema.

Histopatológicamente existen elementos carcinomatosos y sarcomatosos, las células epiteliales pueden mostrar una tendencia a producir túbulos o glomérulos, también pueden estar presentes entre los elementos sarcomatosos, una mezcla de músculo liso y estriado, tejido mixomatoso y en ocasiones grasa, hueso, vasos sanguíneos y cartílago; se han encontrado además focos de atipismo celular ( anaplasia ). La estructura microscópica del Nefroblastoma es una reminiscencia del desarrollo embrionario del riñón ( metanefro ) que persiste con crecimiento continuo e indiferenciado.



Entre mayor grado de diferenciación existe, el tumor es más similar al tejido renal embrionario.

Macroscópicamente el tumor tiene una pseudocápsula fibrosa que se halla invadida en más de la mitad de los casos; sobre la superficie pueden encontrarse vasos sanguíneos dilatados e ingurgitados. Al corte, el tumor presenta un aspecto cerebroide con zonas características de licuefacción con necrosis y hemorragia, es raro encontrar calcificaciones.

Hay un ligero predominio de afección por el lado izquierdo.

En el momento de efectuar el diagnóstico inicial un 20 a 50% de los pacientes presentan diseminación de la neoplasia. Collins (22) cree que alrededor de un 25% de los casos alcanzan un tamaño que permite el reconocimiento clínico sin presentar metástasis a distancia. El sitio más común de metástasis es el pulmón, después hígado, riñón opuesto y menos comúnmente hueso.

Más frecuente que la metástasis a distancia es la extensión local hecho que ocurre en un 80% de los casos. La invasión local puede haber ocurrido antes de la intervención quirúrgica o después de la extirpación, si se rompe la cápsula. A causa de la extraordinaria tendencia del tumor a invadir el sistema venoso, debe tenerse precaución y evitar la excesiva palpación del tumor en el período pre-operatorio. La propagación a la vena cava y desde allí a la vena y parenquima renal opuesto fué descrita por Scott; la extensión hacia uretero y/o vejiga ocurre ocasionalmente.

Histológicamente las metástasis se asemejan al tumor de origen; aunque pueden mostrar cierto grado de diferenciación; en un estudio llevado a cabo por Bannayan, Huvos y D'Angio (23) para determinar las diferencias

morfológicas que existen entre el tumor primario y las metástasis, se observó que el mayor grado de diferenciación no epitelial y la disminución en la diferenciación tubular y glomerular se observó en las metástasis. Este estudio también sugiere que la irradiación acelera y posiblemente induce la diferenciación no epitelial.

La frecuencia del tumor de Wilms bilateral promedia 10%. Nunca ha sido encontrada esta situación en un feto o recién nacido, por lo que la mayoría de los autores sostienen el punto de vista de que la invasión al segundo riñón representa una metástasis contralateral. ( 24 )

Durante el primer año de vida, algunos de los tumores renales son atípicos tanto en su morfología como en su pronóstico y se denominan nefroma mesoblástico. De hecho parece existir un consenso general al presente, de que el tumor de Wilms congénito es extremadamente raro (14). Estos tumores atípicos tienden a estar desencapsulados e infiltran ampliamente al parénquima renal; además no existe una hemorragia o necrosis franca. Histológicamente el nefroma mesoblástico muestra anidación de túbulos y glomérulos anormales, que son a menudo displásicos e inmaduros; entremezclados con células leiomiomasas y fibrosas.

Aún cuando esta neoplasia es invasiva localmente, estos tumores congénitos generalmente no metastatizan. La mayoría de las muertes asociadas con este tumor se han debido a radioterapia, quimioterapia o a complicaciones post-operatorias. Sin embargo, se han publicado 2 casos de recurrencia. ( 25, 26, 27 )

Kicsewitter ha descrito un caso que puede representar a la enfermedad metastásica. Se considera esto tumor como una variedad diferencial del

Nefroblastoma (28). Parecería que este tumor ha sido mal diagnosticado en el pasado como un verdadero tumor de Wilms e indudablemente contribuye a la frecuencia de 80% de cura en los niños menores de un año.

El complejo nefroblastomatosis-blastema renal medular comprende un complejo raro de lesiones en el riñón infantil, generalmente poco entendidas, las cuales se cree son intermedias entre la malformación y la neoplasia. Las lesiones son agregados bilaterales, subcapsulares de epitelio metanéfrico primitivo que varían desde focos microscópicos hasta formas confluentes masivas y que pueden reemplazar la corteza renal total y causar nefromegalia bilateral (29). A la primera se le conoce como blastema renal nodular y a la última, nefroblastomatosis. Casi todos los casos suceden en niños menores de 2 años. La relación con el tumor de Wilms no está bien definida; no se ha observado transformación directa.

El quiste multilocular del riñón se ha confundido a menudo con el Nefroblastoma; sin embargo, estudios recientes han demostrado que algunos de estos quistes multiloculares representan verdaderas neoplasias debido a que se han encontrado en estos quistes mezclas de blastema metanéfrico parcialmente diferenciado y no diferenciado, esta característica histológica distingue a estos casos del quiste multilocular del riñón. Con la presencia de elementos blastematosos metanéfricos, el problema debería ser denominado en forma adecuada como Nefroblastoma diferenciado parcialmente quístico o nefroma quístico (28). Casi todos estos casos han sucedido en niños menores de 2 años.

## CARACTERISTICAS CLINICAS

Es una enfermedad de la primera y segunda infancia, acercándose a los 3 años la edad de mayor frecuencia. Más del 90% aparecen antes de los 6 años. Casi todos los tumores renales de los niños son Nefroblastomas. (30)

La duración de los síntomas antes de efectuar el diagnóstico alcanza alrededor de los 2½ meses. La presentación más común es el descubrimiento accidental de una masa abdominal, a menudo de gran tamaño ya sea por la madre o el médico. La masa es de consistencia firme, esta sensación de solidez usualmente hace posible distinguirla de la hidronefrosis; es relativamente menos fija que el neuroblastoma y por lo general no es dolorosa. Debido a que este tumor es típicamente "silencioso" puede crecer mucho, antes de que sea descubierto.

El dolor abdominal es el segundo síntoma más frecuente y ocurre en 26 a 33% de todos los casos publicados ( 31 ). Snyder et al ( 32 ) publicaron una incidencia similar del dolor y 3% de estos pacientes tenían un diagnóstico inicial de apendicitis. Rosenfeld et al ( 33 ) enfatizan la importancia de palpar completamente el abdomen de cualquier niño con sospecha de abdomen agudo quirúrgico después de la inducción de la anestesia y antes de iniciar la operación; además, en ausencia de datos que ayuden

a sostener la sospecha de un problema intraabdominal en el momento de la laparotomía, es imperativo que se lleve a cabo una cuidadosa exploración de los riñones para descartar la presencia de Nefroblastoma que ocasionalmente puede presentarse de esta manera.

El dolor es más bien abdominal que en el costado. Se cree que sea secundario a la invasión del tumor a la cápsula renal y al tejido vecino o a la distensión de la cápsula por hemorragia dentro del tumor o por oclusión ureteral.

En un 15 a 20% de los casos existe hematuria, que es secundaria a la invasión de la pelvis renal o el uretero. constituye un signo de muy mal pronóstico. La clásica tríada sintomática de los tumores renales de los adultos ( hematuria, dolor y tumoración ) está invertida en los Nefroblastomas de los niños. La hipertensión en grado leve ocurre hasta en 80% de los casos. La causa es desconocida; pero existen diferentes posibilidades; tal vez se deba a la oclusión parcial de los vasos renales, al riñón de Goldblatt o a la formación y absorción de sustancias presoras, la secreción de renina por un Nefroblastoma es un hecho ocasional y puede causar además de hipertensión, desequilibrio hidroelectrolítico ( 34 ). No existe relación cuantitativa demostrable entre la masa del tejido tumoral y la presencia o grado de la hipertensión. ( 35 )

La fiebre aparece en una quinta parte de los pacientes, probablemente ocasionadas por los mismos factores del dolor o ser debida a la liberación de protefnas por parte del tumor. La fiebre de origen desconocido asociada con debilidad, pérdida de peso son los síntomas no urológicos de los tumores renales.

Una de las presentaciones poco frecuentes de este tumor es la rotura espontánea o traumática dentro de la cavidad peritoneal ocasionando diseminación de sangre y células tumorales. (33). Raramente un paciente puede presentarse con una hemorragia aguda dentro del tumor desarrollando rápidamente masa abdominal y anemia. ( 35 )

Aún cuando el Nefroblastoma es raro en los adolescentes y más en adultos, se han descrito casos, siendo la presentación algo atípica, en algunos casos con hematuria y hemospermia. El tumor de Wilms ha sido reportado en familias ( 36 ). El posible papel de la herencia es desconocido pero se encuentra bien descrito por Strong. ( 37 )

En cuanto a las formas extrarrenales del tumor, se ha publicado el caso de uno, en la región inguinal, en un niño de 2 meses de edad (38). Una revisión de la literatura nos indica que son nueve los casos bien documentados de tumor extrarrenal de Wilms; cuatro de estos surgieron de un teratoma, los cinco restantes en los cuales no se encontraron componentes teratomosos, surgieron posiblemente de restos embrionarios de tejido renal. El tumor que se origina de un teratoma se desarrolla a partir del tejido mesodérmico indiferenciado. ( 19, 20, 39 )

Los defectos congénitos que se asocian más frecuentemente con el tumor de Wilms son la aniridia esporádica y la hemihipertrofia. Miller y asociados (40) fueron los primeros en mencionar la asociación de esta neqplasia y la aniridia congénita esporádica, encontraron anomalías congénitas en 66(15%) de 440 pacientes con Nefroblastoma. Se han publicado anormalidades cromosómicas tales como trisomía 18, pseudo-hermafroditismo y traslocación B-C. (41, 42). El síndrome de Beckwith ( macroglosia y hemihipertrofia) se asocia también con una incidencia aumentada de Nefroblas-

toma. La manifestación inicial del tumor en estos niños se encuentra en los primeros años de la vida. La hemihipertrofia se asocia excesivamente, no únicamente con esta neoplasia sino también con tumores adrenales y hepáticos. Se han descrito otras anomalías congénitas asociadas tales como riñón doble, riñón en herradura y riñón poliquístico, no existe razón para creer que el riñón anormal esté más propenso al desarrollo de una neoplasia. Se ha descrito aumento de la actividad eritropoyética y niveles anormales de Mucopolisacaridos ( 43, 44, 45 ). Recientemente se ha sugerido una asociación con neurofibromatosis. ( 46 )

## DIAGNOSTICO

El diagnóstico de tumor de Wilms en un niño se sospecha por el hallazgo de una masa abdominal. El examen de la masa abdominal debe determinar si es sólida o quística y si cruza la línea media; ya que es más probable que los neuroblastomas lo hagan. Si la masa se transilumina sugiere entonces hidronefrosis.

Los estudios diagnósticos en un niño en quien se sospecha que tenga tumor de Wilms deben de llevarse a cabo con rapidez y con el objetivo de obtener la información mínima indispensable; esto puede hacerse eficientemente con los esfuerzos combinados y unificados del pediatra, cirujano y radiólogo. Lo ideal sería completar el estudio en las 24 a 48 horas de su internamiento inicial. Estos estudios deben incluir una historia clínica completa, examen físico, estudios de laboratorio y radiográficos. (47)

En la mayoría de los casos una radiografía simple del abdomen mostrará a la masa tumoral desplazando al tubo digestivo hacia el lado opuesto y hacia adelante y en un 10-15% mostrará también calcificaciones. El diagnóstico se confirmará con la urografía excretora; ya que este estudio puede delinear exactamente a lesiones tales como enfermedad poli-



quistica, enfermedad multiquística, hidronefrosis, trombosis de la vena renal y neuroblastoma. La urografía excretora es uno de los principales procedimientos que nos ayudan a diferenciar un Nefroblastoma de un neuroblastoma. El nefroblastoma es de origen intrarrenal por lo que la distorsión caliceal es marcada, ocasionalmente no hay función en el riñón comprometido, mientras que en el neuroblastoma por tener origen extrarrenal la obliteración y deformidad caliceal es menos notable; siendo el desplazamiento renal lo más importante. Las placas tardías como parte de una urografía excretora pueden ser los únicos estudios que nos ayudan a definir anomalías tales como enfermedad poliquística e hidronefrosis.

La venocavografía puede llevarse a cabo conjuntamente con la urografía excretora y es probablemente el estudio adjunto más importante ya que define los límites de la lesión y si hay obstrucción de la vena cava inferior, formulando así la técnica operatoria a seguir.

La ultrasonografía es otro de los procedimientos de gabinete indicados en el estudio de las masas abdominales y es de indudable valor para distinguir las lesiones quísticas de las no quísticas, como el Nefroblastoma.

En los pacientes que adolecen tumor de Wilms las metástasis óseas son raras, comunmente se desarrollan en casos que tienen una diseminación masiva aunque en una serie de 422 pacientes revisados por Masse-lot et al. (48) 19 pacientes desarrollaron metástasis óseas y 7 de éstos pacientes no tenían síntomas obvios por lo que este autor considera que una serie ósea es esencial para detectar tempranamente el compromiso

óseo. La distribución de las lesiones óseas no muestran un patrón específico y el cráneo, mandíbula, vértebras, costillas, pelvis y huesos largos se han publicado como sitios de compromiso; las lesiones radiográficamente se han descrito como predominantemente líticas con una destrucción infiltrante o más comunmente una destrucción ósea geográfica; son radiológicamente agresivas con margenes escasamente definidos.

La presencia de metástasis óseas puede sugerir inicialmente el diagnóstico de neuroblastoma o menos comunmente rhabdomyosarcoma o linfoma maligno.

La arteriografía renal selectiva debe indicarse en los casos donde existan las siguientes condiciones: exclusión renal descartandose hidronefrosis en la urografía excretora; sospecha de bilateralidad; aniridia, hemihipertrofia y urografía sospechosa de tumor intrarrenal.

Los exámenes de laboratorio necesarios para una evaluación inicial y para futuras comparaciones deben incluir:

- I- Hematológicos: Biometría hemática completa, aspirado de médula ósea, grupo y RH; tiempo parcial de tromboplastina y tiempo de Protrombina.
- II- Bioquímicos: Pruebas de funcionamiento hepático y renal; determinación de catecolaminas o sus derivados en orina de 24 horas.
- III- Examen general de orina
- IV- Otros estudios: Eritropoyetina sérica o urinaria, mucina urinaria o sérica y renina plasmática.

Las alteraciones que ocurran en estos parámetros podrán indicar que el tumor ha recurrido y los efectos y/o complicaciones de la quimioterapia y radioterapia.

El hallazgo de policitemia en un niño acianótico debe de hacer sospechar la posibilidad de un nefroblastoma. Se ha encontrado que esta neoplasia elabora eritropoyetina y produce policitemia ( 43, 44 ). La eritropoyetina se ha demostrado que existe en el tumor, líquido de quistes, plasma u orina. Mas recientemente, 3 niños con Nefroblastoma han mostrado en el plasma, orina y en extractos celulares del tumor una mucina o complejo proteicopolisacarido (45). Los niveles preoperatorios elevados de ambas sustancias retornan al normal después de la resección del tumor, y por lo tanto, su reaparición puede significar recurrencia del tumor o una lesión metastásica.

A pesar de los esfuerzos del clínico y los procedimientos realizados para llegar al diagnóstico preoperatorio exacto de Nefroblastoma, este estará equivocado en un 10% de los casos. ( 4, 5, 6 )

## CLASIFICACION Y TRATAMIENTO

En años recientes el abordaje terapéutico del tumor de Wilms ha sufrido cambios dramáticos y está actualmente en un grado avanzado de sofisticación; esto se debe en gran parte a la existencia de un grupo encargado del estudio del tumor de Wilms en los Estados Unidos de Norte América, que está contestando muchas de las preguntas que se hacen en relación a la terapia óptima de este padecimiento.

En los últimos 20 años se han elaborado varios sistemas de estadificación clínico-patológicas del padecimiento ( 1, 31, 49 ), siendo la más aceptada la propuesta por D'Angio del grupo nacional del estudio del tumor de Wilms de Estados Unidos de Norte América (NWTS) (4). El criterio utilizado para la estadificación se basa en el éxito del cirujano para obtener un espécimen anatómicamente intacto y en el patólogo, que determinará precisamente la extensión del tumor ( y para el grado de diseminación ). A continuación se detalla el sistema:

**GRUPO I** Tumor limitado al riñón y completamente reseado. Cápsula renal intacta. El tumor no se rompió antes o durante la resección. No hay tumor residual aparente más allá de los márgenes de resección.

**GRUPO II** Tumor con extensión local pero completamente reseado

Hay penetración de la pseudocápsula con extensión a los tejidos blandos perirrenales o a los ganglios linfáticos periaórticos. Los vasos sanguíneos renales por fuera del parénquima renal están infiltrados o contienen trombos tumorales. No hay tumor residual aparente más allá de los márgenes de la resección.

**GRUPO III** Tumor no hematógeno limitado al abdomen: Uno o más de lo siguiente ocurre: (a) El tumor fue biopsado o se rompió antes o durante la resección. (b) Hay siembras tumorales en el peritoneo. (c) Hay compromiso de ganglios linfáticos más allá de las cadenas periaórticas abdominales y (d) El tumor no pudo ser completamente reseccionado debido a la infiltración local de estructuras vitales.

**GRUPO IV** Metástasis hematógenas: Además de los depósitos tumorales de (III) podríamos encontrarlo en pulmón, hígado, hueso y cerebro.

**GRUPO V** Compromiso renal bilateral tanto inicial como subsecuente.

Las principales modalidades del tratamiento de ésta neoplasia comprenden: Cirugía, Radiación y Quimioterapia; el uso único o combinado de los esfuerzos coordinados del cirujano, radioterapeuta y quimioterapeuta deben emplearse para obtener los mejores resultados.

Se describirán brevemente en que consisten cada una de estas modalidades:

A) A principios de los años cuarenta se publicaban sobrevidas del 16 al 20% utilizando unicamente nefrectomía. (1, 2, 3, 16)

El tratamiento quirúrgico del tumor de Wilms debe considerarse como urgente. Dentro de las primeras 24 a 48 horas después del ingreso del paciente, el estudio indispensable debe completarse y el paciente operarse.

La extirpación quirúrgica del tumor cuando el problema es unilateral, se logra por medio de nefrectomía radical. Siempre se requiere de una incisión amplia, la vía de abordaje transperitoneal ha sido la que ha proporcionado resultados más satisfactorios, permite una mejor y más pronta ligadura de la vena, proporciona mejor campo, permite el examen del riñón opuesto, la búsqueda de metástasis y la extirpación de las propagaciones tumorales locales. Los tumores excepcionalmente grandes pueden abordarse mediante una vía combinada toraco-abdominal.

Con una incisión transversal supraumbilical se obtiene un excelente campo operatorio. Se alcanza el tumor incindiendo lateralmente el peritoneo de las goteras parietocólicas y separando el colon hacia la línea media hasta que quedan al descubierto los vasos renales. El tumor se hace girar hacia afuera y los vasos renales se deben de palpar y observar cuidadosamente para descartar extensión del tumor dentro de la pared o el lumen de la vena, si existe compromiso la vena debe abrirse y la extensión researse, si es posible, antes de ligar el vaso. Los vasos renales se ligan con dobles suturas de seda; luego se disecciona el tumor y el riñón tratando de manipularlos lo menos posible, pa

ra prevenir la diseminación; la disección posterior se efectúa haciendo girar el tumor y el riñón hacia adelante y adentro. El tumor debe resecarse con la fascia y grasa perirrenal, ocasionalmente las vísceras contiguas tales como cola del páncreas, bazo, diafragma o colon deben resecarse en bloque, otras veces la fascia y/o músculo del psoas tiene que extirparse. Se aísla el uretero y se liga con sutura doble seccionándolo lo más cerca de la vejiga.

Después de la extirpación del tumor se resecan radicalmente los ganglios linfáticos periaórticos desde el diafragma hasta la bifurcación de la aorta, incluyendo los que circulan a la vena cava. Deberá observarse el hígado y liberarse el riñón contralateral de su grasa perirrenal para descartar la presencia de bilateralidad. Debe enfatizarse que la palpación manual a través del mesenterio es inadecuada; la superficie anterior y posterior deben visualizarse y palparse. Deben marcarse con clips metálicos los márgenes del tumor. Cualquier masa sospechosa de metástasis debe extirparse totalmente o el sitio marcarse con un clip metálico.

El tumor primario no debe ser biopsiado antes de resecarse para prevenir diseminación; la glándula suprarrenal debe removerse en caso de lesiones superiores. ( 50, 51 )

Cuando existe compromiso de la vena cava inferior y este es únicamente una extensión del trombo tumoral a la vena cava infrahepática, generalmente el manejo no es difícil; los problemas aumentan cuando la extensión llega a la vena cava intrahepática o suprahepática o cuando hay invasión tumoral directa.

Abdelsayed y cols (52) basados en sus experiencias y despues de revisar la literatura sugieren un plan de manejo que incluye todas las posibilidades.

El tratamiento de los niños con tumor de Wilms bilateral es muy difícil, lo ideal sería ejecutar una nefrectomía parcial bilateral seguido de quimioterapia, si el tumor es grande y no puede realizarse una extirpación parcial, debe efectuarse una nefrectomía total en el lado más afectado y en el lado opuesto una nefrectomía parcial, para posteriormente indicar la quimioterapia.

En los casos de compromiso difuso bilateral está indicado una biopsia, quimio y radioterapia postoperatoria; una segunda exploración esta indicada con la esperanza de que pueda verificarse nefrectomía parcial en uno o ambos riñones.

El trasplante renal estaría indicado en aquellos pacientes en los que la enfermedad no ha sido controlable con las medidas usuales de cirugía radioterapia y quimioterapia. Otra de las posibilidades en el tratamiento de los casos de tumores voluminosos y en los casos de hemorragia dentro de grandes tumores necróticos es la embolización preoperatoria con el objeto de aumentar el rango de reseccabilidad y para disminuir las pérdidas sanguíneas.

En cuanto a la resección de lesiones metastásicas del pulmón existe todavía controversia, aunque varios autores han comunicado lo beneficioso de este procedimiento. El primer informe de una curación



debido a extirpación de una metástasis pulmonar de un tumor de Wilms, se atribuye a Lent en 1960. ( 55, 56, 57 )

Cuando se utiliza radioterapia a las metástasis combinada con quimioterapia y resección quirúrgica de los nódulos pulmonares residuales se han obtenido los mejores resultados ( 55, 57 ). En el manejo de pacientes con metástasis pulmonar en el NWTS II se recomienda la toracotomía para la remoción de nódulos residuales después de la administración de 1400 rads. a ambos campos pulmonares. ( 11 )

Existe acuerdo en que la irradiación de este tumor, que es extraordinariamente sensible, conduce a una considerable reducción del tamaño, primero ablandándolo y luego constriniéndolo por formación de tejido cicatricial subyacente.

B) En 1950 se instituye la radioterapia rutinaria post-operatoria, al lecho tumoral en el esquema de tratamiento. Gross y Neuhusser ( 2 ) publican una sobrevida total del 47.3% ésta posibilidad es parte del tratamiento de todos los niños con tumor de Wilms excepto en aquellos casos en que el niño sea menor de 12 meses y en estadio I de la enfermedad.

La radioterapia se inicia en el post-operatorio inmediato ( en las primeras 24-48 horas ); ésta es bien tolerada, a no ser que se aplique quimioterapia concomitante con Actinomicina, ya que ésta posee propiedades radiomiméticas.

La radioterapia se aplica al lecho tumoral con el objeto de eliminar las células cancerosas que pudieron haberse liberado localmente en el momento de la extirpación del tumor. El tamaño del campo de radia-

ción depende de la diseminación local del tumor determinada en el momento de la cirugía y el reporte histopatológico; la dosis a administrar dependen de la edad del paciente.

Las dosis de radiación recomendadas son: ( 11, 58 )

EDAD (meses)	DOSES (rads)
Menor de 13	1800-2400
19 a 30	2400-3000
31 a 40	3000-3500
41 a más	3500-4000

La mayoría de autores están de acuerdo en no indicar radioterapia preoperatoria, a menos de que se detecte por los estudios radiográficos diagnósticos, un tumor grande, invasivo; sin embargo antes de pensar en radioterapia en estos casos es aconsejable realizar una biopsia para identificar histológicamente al tumor.

Los mejores argumentos contra la radioterapia preoperatoria son: 1) pérdida de un tiempo valioso antes de la intervención quirúrgica; 2) el hecho de que el tumor puede metastatizar durante este período del tratamiento; 3) el peligro de diseminación por la inevitable manipulación del niño y del tumor; 4) la presencia de tejido cicatricial hace más difícil la extirpación del tumor por lo friable y sangrante que se vuelven los tejidos y 5) posible error en el diagnóstico, que puede ser tan alto como el 10%. (4, 5, 6)

La radiación post-operatoria ha sido generalmente aceptada y se administra en forma rutinaria a los casos que lo ameritan, en casi todos los centros especializados.

Dentro del objetivo primario del NWTS I, estaba contestar esta primera pregunta: ¿ Es necesaria la radioterapia post-operatoria en el tratamiento de pacientes con lesiones localizadas bien encapsuladas que han sido rese-

casas totalmente?

Para dar una respuesta, se dividieron a los pacientes en 2 regímenes de tratamiento: en el A los pacientes recibieron radioterapia y en el B, no; en un principio pareció justificado el miedo expresado hacia la omisión de la radioterapia, se publicaba que habían habido recurrencias abdominales en el grupo de pacientes no irradiados que estaban a más de 2 años de iniciado el tratamiento: 21 recidivas ( de 75 pacientes ) para el grupo no irradiado vs. 12 recidivas ( de 78 pacientes ) del grupo que recibieron radiación; la mortalidad era aún más impresionante: 8 en el grupo B vs. 2 en el grupo A.

La frecuencia de recurrencia no era significativamente diferente en pacientes bajo la edad de 2 años ( 4 vs. 5 ) y la supervivida libre de tumor era estadísticamente la misma. En pacientes mayores de dos años; sin embargo, la supervivida libre de tumor era del 60% en el grupo no irradiado vs. 79% en aquellos que recibieron radiación. Esto era estadísticamente significativo en el nivel de 0.07 . (59)

A medida que el tiempo pasó y a la luz del NWT5 II con 702 pacientes registrados, de los cuales solamente 109 han completado dos años de observación; se han sacado las siguientes conclusiones tentativas con respecto a la radioterapia: los pacientes en estadio I no recibirán radioterapia haciendo caso omiso de la edad, pero recibirán quimioterapia con dos drogas. Hasta ahora la frecuencia de supervivida libre de tumor es mucho mejor que la vista en el NWT5 I: 96% vs. 76%; no han habido recurrencias en las fosas renales; lo cual mitiga los miedos de aquellos que se preocuparon por la omisión de la radioterapia en un paciente dado. (60)

Para el resto de los pacientes está bien establecido el regimen de radioterapia post-operatoria; al grupo II se administra al lecho tumoral; al grupo III, aquellos que han sido colocados en este grupo debido a una extensión local en las paredes o ha habido solamente derramamiento local del tumor, por ejemplo: confinado a la fosa renal el tratamiento es igual a los del grupo II. Pacientes con tumor biopsiado también son tratados como el grupo II. El tratamiento abdominal completo ( baño abdominal ) se administra a los pacientes con contaminación peritoneal macroscópica secundaria a la ruptura del tumor antes o durante la cirugía. También se administra a aquellos pacientes con siembras peritoneales difusas u otra manifestación de diseminación amplia encontrada al momento de la cirugía. Para el grupo IV; cuando hay metástasis pulmonares, se tratan ambos pulmones; haciendo caso orntso del número y localización de las metástasis visibles; cuando hay metástasis hepáticas, solamente reciben radioterapia las que no son reseables debido a su localización o extensión; en relación a las metástasis cerebrales, ganglios linfáticos, hueso, etc; las dosis son comparables a las administradas al hígado. (4, 5, 6, 8, 9, 11, 12)

La radiación puede causar daños severos a diferentes órganos; siendo estos específicos para una determinada dosis, edad y órgano.

Los efectos tóxicos relacionados con la radiación se presentaron unicamente en 29 de 359 pacientes irradiados (8%) del NWTS I; estos desarrollaron evidencia clínica de daño tisular (13). Entre los problemas secundarios se mencionan: várices esofágicas en paciente con daño hepático severo; neumonitis; miocarditis ( este paciente recibió adriamicina ); nefritis; trombocitopenia selectiva y alteraciones esqueléticas.

Cuando se utiliza quimioterapia concomitantemente con radiación, es indicado ser más conservador en cuanto al campo abdominal a irradiar ( 3, 13 ), ya que se ha visto que cuando se trata completamente al hígado en pacientes con tumores principalmente del lado derecho, hay mayor frecuencia de hepatopatías agudas. ( 61, 62, 63 )

En conclusión, la política que siguen en el NWTB de prevenir las metástasis efíacas usando quimioterapia sistémica para extirpar las micro-metástasis subclínicas les ha permitido omitir la radiación en muchos pacientes ( Grupo I ) y minimizar la incidencia de toxicidad relacionada. Hay que tomar las siguientes consideraciones: los cursos subsecuentes de AMD y posiblemente ADR pueden reactivar lesiones hepáticas latentes; las centellografías hepáticas después del tratamiento pueden mostrar defectos de captación focales que pueden mal interpretarse como metástasis, la regeneración hepática puede producir una imagen idéntica; por lo que debe tenerse en cuenta una biopsia si existe alguna duda, antes de iniciar cualquier tratamiento.

C) No ha sido sino con el advenimiento de agentes quimioterápicos efectivos que se ha visto un cambio notable en la sobrevivencia de los pacientes con este tipo de tumor (64). Metotrexate fué uno de los varios agentes que primero se utilizaron, la actinomicina ( dactinomicina, actinomicina D, AMD ) un antibiótico aislado del *Streptomyces antibioticus* fué utilizado por Parber (65) en pacientes con tumor de Wilms metastásico; observando curación en aproximadamente 50% de los casos. Vietti et al (66) publicó que 10 de 22 pacientes (45%) tratados con radioterapia combinada con vincristina (VCR), un alcaloide derivado de la pervinca (vinca) sobrevivieron

libres de tumor por dos ó más años después del tratamiento. Se encontró también que este agente era eficiente para reducir el tamaño de las lesiones primarias cuando se administraba preoperatoriamente; haciendo más fácil y menos arriesgado el procedimiento. ( 67 )

A principio de los años 50 haciendo uso de cirugía, radiación post-operatoria y dosis únicas de AMD (2) la frecuencia de sobrevida a dos años para niños con tumor de Wilms reseccable sin metástasis distantes fluctuaba entre 26 y 62% con un ligero mejor pronóstico para los niños más pequeños.

El National Wilms Tumor Study (NWTS) auspiciado por la Academia Americana de Pediatría estuvo precedido por un estudio, El Childrens Cancer Study Group (CCSGA) que es de interés continuo debido a los datos disponibles de 6-9 años de seguimientos; y fué su principal objetivo evaluar los efectos sobre la sobrevida de los pacientes mayores de un año de edad con tumores reseccables, que habían recibido cursos únicos de Actinomicina D vs. los cursos múltiples. Wolff et al (68, 69) dirigieron este estudio y después de nefrectomía y radioterapia local dividieron a los pacientes al azar en dos grupos; unos recibieron un curso único (15mcg/Kg/d x 5 ) y otros recibieron 7 cursos en un período de 15 meses. Para fines de los años 60 los resultados demostraron que la AMD era efectiva para disminuir la frecuencia de compromiso metastásico o recurrencia de la enfermedad. Durante el estudio, 19 de 22 niños (86%) que recibieron cursos cíclicos no tuvieron recurrencia comparado con 11 de 23 ( 48% ) en niños que recibieron cursos únicos de AMD. En 1974, éste mismo publicó un análisis a largo plazo del valor de los cursos únicos o múltiples

de AMD en el tratamiento de este tumor en el estadio I y II y encontraron que la frecuencia de recaída era menor en los pacientes que recibieron cursos múltiples (28%) comparado con cursos únicos (57%). La frecuencia de sobrevida a largo plazo en los dos regímenes de tratamiento no fué estadísticamente diferente, siendo de 71 y 80% respectivamente en los dos grupos. Las dosis de mantenimiento de AMD mostraron su efectividad para suprimir las metástasis pulmonar. Margolis et al (70) obtuvieron una conclusión similar en su estudio de 61 pacientes.

Puntos adicionales de éste estudio fueron: las metástasis que se desarrollaron durante o después del regimen de cursos múltiples fueron frecuentemente no-pulmonares ( 6/7 ) y relativamente resistentes a quimioterapia, al menos con actinomicina D; en contraste, las metástasis que se desarrollaron durante o después de cursos únicos fueron comunmente pulmonares ( 12/16 ) y sensibles a AMD; después la AMD mostró tener un efecto específico sobre las metástasis pulmonares y fué relativamente menos efectiva cuando se empleó sola para otras formas de recurrencia.

Dentro del objetivo primario del NWTS I organizado en 1969 y que terminó en Diciembre de 1974 estaba contestar esta segunda pregunta:  
¿ Cual de los dos agentes quimioterápicos conocidos como efectivos da el mejor resultado; y puede este resultado mejorarse con el uso combinado ?

Para 1975 y después de estudiar 593 pacientes se contaba con esta respuesta: Es evidente que los pacientes que reciben ambas drogas, regimen C, actinomicina y vincristina tienen mejor evolución que los pacientes

que reciben una sola droga ( 80% de los pacientes del grupo II y III libres de tumor a dos años vrs. 55% de aquellos tratados con actinomicina D, regimen A ). ( 9, 71 )

Cuando los grupos II y III son analizados conjuntamente se obtienen los siguientes resultados:

Grupos II y III combinados	AMD	VCR	COMBINACION
Frecuencia libre de enfermedad			
12 meses	58%	65%	87%
24 meses	58%	56%	79%
Sobrevivencia			
12 meses	81%	92%	97%
24 meses	61%	67%	88%

La frecuencia de sobrevida total a dos años es casi 90% si todos los pacientes del grupo I se agregan a los del grupo II, III, IV.

Igualmente, es bastante evidente que la vincristina preoperatoria en los pacientes del grupo IV estuvo asociada con una alta frecuencia de mortalidad y no fué más efectiva que la cirugía como tratamiento inicial, aun que los números fueron pequeños ( 26 pacientes ) estos fueron estadísticamente significativos.

La toxicidad de las drogas se ha reconocido como un problema importante en los niños mas pequeños, de 8 pacientes en el NWTS I bajo tres meses de edad al momento del tratamiento, 4 desarrollaron depresión de la médula ósea, 3 de grado severo. Por lo que el comité recomendó que el curso inicial de las drogas se redujera a la mitad y que la radiación se omitiera a menos de que hubiera una gran cantidad de tumor residual. Una segunda exploración pudiera estar indicada a los 3 meses de iniciado el tra-



tamiento si los pacientes se encontraran en el grupo III o IV. Toxicidad severa que puso en peligro la vida de los pacientes y que fué valorada por el conteo de plaquetas, menos de  $50.000 \text{ mm}^3$  y  $25.000 \text{ mm}^3$  se presentó en 2% y 4% respectivamente del total de pacientes analizados. 6 pacientes murieron de complicaciones relacionadas con el tratamiento, tales como trombocitopenia, hepatitis o neumonitis post-radiación y 3 murieron por enfermedades virales.

Los objetivos primarios del NWT5 II son refinar los métodos de tratamiento manteniendo y mejorando las frecuencias de sobrevida.

Se trata de responder estas preguntas:

- 1- ¿ Es necesario administrar por 15 meses los dos agentes quimioterápicos para suprimir las metástasis microscópicas o será suficiente la mitad de la dosis total, administrada en un período de 6 meses ?
- 2- ¿ Puede mejorarse el resultado obtenido con Actinomicina y Vincristina con la adición de un tercer agente, Adriamicina ?
- 3- ¿ Cuanto efectiva es la Adriamicina cuando se utiliza como agente único en el control de la recaída después de que se ha administrado la terapia combinada con AMD y VCR ?

Después de 4 años de análisis con 702 pacientes registrados, de los cuales 427 están en estudio y 109 han completado el seguimiento se pueden sacar las siguientes conclusiones tentativas: En los pacientes del grupo I que no reciben radiación; pero sí las dos drogas, el estudio agrupa al azar a pacientes que terminan la terapia a los 6 meses y a pacientes que continúan con terapia cíclica hasta 15 meses. Por el momento, la frecuencia

de sobrevida libre de tumor es mucho mejor que la vista en el NWTS I 96% vrs. 76%. No hay diferencia entre los dos regímenes de tratamiento. Es de interés mencionar que la mitad de las recurrencias que han aparecido lo han hecho antes de los 6 meses de iniciado cualquiera de los regímenes.

En los estadíos II, III, IV la agrupación se ha hecho en relación a la adición de una tercer droga: Adriamicina. Aunque estos pacientes tienen una menor frecuencia de recaída, los números no son todavía estadísticamente significativos. No ha habido un aumento importante en las muertes relacionadas con la toxicidad; sin embargo se ha visto una toxicidad hematológica aumentada con la Adriamicina, más marcada en pacientes bajo la edad de 12 meses donde se ha visto también una toxicidad mayor a las dos drogas. Con todo y eso, la Adriamicina, es al presente la droga más alentadora que se ha puesto a prueba clínica (72). Por ésta razón, es imperativo que los niños menores de 12 meses, reciban las dosis de estas drogas reducidas a la mitad. Al momento esto ha eliminado la toxicidad hematológica en estos pacientes y la frecuencia de recaída no es mayor.

En la actualidad las tres drogas se están utilizando de la siguiente manera:

- La Actinomicina-D (AMD) a razón de 15 mcg/Kg/d x 5d, IV. Con una dosis total de 75 mcg/Kg/curso. La dosis diaria no debe exceder de 500 mcg y puede ser menor de 15 mcg/Kg si la cantidad completa no es bien tolerada. Si se administra 10 mcg/Kg debe continuarse esta dosis hasta completar 7 días. La AMD se inicia en el post-operatorio inmediato; se repite el ciclo a la 6a. semana, al 3er. mes de iniciado el tratamiento y luego cada 3 meses hasta llegar al 6avo ó 15avo mes.

- La Vincristina (VCR) se administra a  $1.5 \text{ mg/m}^2$  I.V. una vez semanalmente. La dosis única no debe exceder de 2 mg. Cuando se combina con los ciclos de AMD, la Vincristina puede darse los días lunes y viernes. La Vincristina es recibida por el paciente en forma intermitente, por 8 semanas; luego se administra en forma combinada con AMD cada 3 meses hasta completar 6 o 15 meses. Debe iniciarse al 7o. día de post-operatorio.
- La Adriamicina (ADR)  $60 \text{ mg/m}^2$ , I.V. a la 6a. semana y 4.5, 7.5, 10.5, y 13.5 meses. La primera dosis debe reducirse a  $30 \text{ mg/m}^2$  si el abdomen completo y el tórax han sido irradiados; si únicamente se trató un flanco y el tórax puede darse la dosis completa. La dosis de ADR para niños menores de 20 Kg. debe de calcularse de acuerdo al peso ( $2 \text{ mg/Kg}$ ) también por superficie corporal y la dosis a administrar debe ser el promedio de las dos. Si los pacientes caen en la fase II de tratamiento que son aquellos que presentan recidiva durante o después del manejo combinado con AMD y VCR; la ADR  $20 \text{ mg/m}^2$  I.V. Se administra por 3 días sucesivos (total de  $60 \text{ mg/m}^2$  por curso), a intervalos de 6 semanas por un total de 7 cursos ( $420 \text{ mg/m}^2$  dosis total).

Para mayor información de los regímenes de tratamiento pueden revisarse los folletos o boletines publicados por NWTB (4, 5, 6, 11, 59, 60). Las tres drogas deben administrarse endovenosamente cualquiera de ellas puede causar dolor severo y necrosis tisular si se inyecta accidentalmente en los tejidos subcutáneos. Deben hacerse los mayores esfuerzos para mantener los ciclos de cada tres meses, si

existe toxicidad el curso debe suspenderse y el siguiente curso debe iniciarse 3 meses después del primer día del esquema previo.

En cuanto a la toxicidad de cada una de las drogas podemos mencionar:

- Para la Actinomicina D (AMD) con las dosis sugeridas es poco probable que exista toxicidad excesiva. Los vómitos se presentan pocas horas después de la inyección y es el efecto secundario más común y es más pronunciado en los niños mayores.

Otras manifestaciones tóxicas son:

Tubo digestivo: estomatitis y úlceras orales, diarreas.

Médula ósea: trombocitopenia y leucopenia, son generalmente pasajeras si el tratamiento es interrumpido.

Piel y cabello: algunas veces pueden observarse aceleración o incremento en las reacciones cutáneas a la radiación. Ocasionalmente ocurre Alopecia. Los rash son poco comunes.

- Con la Vincristina (VCR) los principales efectos colaterales se observan en el sistema nervioso central, los vómitos no son problema. Los signos de toxicidad son:

Neurológico: debilidad muscular e hiporreflexia, muñeca y pie caído, parestesias, dolor en mandíbulas y dolor al tragar. La recuperación de las neuropatías severas es generalmente lento.

Raramente se ha observado convulsiones y excreción insuficiente de hormona anti-diurética.

Tubo digestivo: Frecuentemente se observa estreñimiento y puede ser severo llevando al paciente a diferentes grados de dolor abdominal.

Esta droga puede ocasionar ileo parálitico que es difícil de distinguir de la obstrucción intestinal.

Médula ósea: todos los elementos pueden estar deprimidos, pero principalmente la eritropoyosis, dando como resultado anemia.

La disminución de las plaquetas es menos severa que con AMD.

Piel y cuero cabelludo: La Alopecia es común, pero el cabello rena ce cuando la administración semanal intensiva termina. Es raro ver rash en la piel.

-La toxicidad de la Adriamicina (ADR) está comunmente asociada con el sistema hematopoyético y gastro-intestinal. Ocasionalmente puede Ocurrir toxicidad cardíaca.

Tubo digestivo: estomatitis, náuseas y vómitos.

Médula ósea: Puede aparecer Leucopenia y Trombocitopenia transitoria al igual que con AMD.

Piel y cuero cabelludo: Alopecia se desarrolla en el 90% de los pacien tes pero es reversible. Los rash de la piel son raros.

Corazón: la toxicidad se puede manifestar por ligeros cambios en el EKG tales como extrasfstones, anormalidades en ST-T, arritmias o insuficiencia cardíaca. Debe tomarse un EKG antes de cada dosis y debe compararse con los trazos previos para detectar cambios.

De acuerdo con las manifestaciones tóxicas deben hacerse modificaciones en los esquemas de tratamiento, a continuación se mencionan algunas de las pautas que deberían seguirse: (73)

Neutropenia: la administración de AMD debe mantenerse con precaución e indicarse leucogramas diarios si el conteo total de neutró

filos es menor de  $1500/\text{mm}^3$  y debe suspenderse si el conteo es menor de  $1000/\text{mm}^3$ . La radioterapia debe suspenderse cuando el conteo de neutrófilos sea menor de  $1000/\text{mm}^3$  y puede reiniciarse cuando sea de o mayor de  $1500/\text{mm}^3$ .

Trombocitopenia: AMD debe suspenderse si el conteo de plaquetas es de  $75.000/\text{mm}^3$  o menor; y reiniciarse en el siguiente curso en el que debe instituirse con la dosis completa. La radioterapia debe interrumpirse si el conteo de plaquetas es menor de  $75.000/\text{mm}^3$  y reiniciarse con  $100.000/\text{mm}^3$  o más. La combinación de radioterapia al hígado y AMD es bastante probable que causen una caída súbita del conteo de plaquetas, aún con niveles mayores de  $75.000/\text{mm}^3$  de be ser tomado con precaución y el conteo repetirse diariamente.

Anemia: debe de tratarse con transfusiones y no hay indicación de modificar los esquemas de quimio o radioterapia.

Las úlceras orales y la diarrea aparentemente relacionadas con AMD son indicaciones para discontinuar el ciclo.

Los vómitos deben ser tratados con antieméticos, y el esquema debe continuarse a menos de que la severidad justifique líquidos intravenosos. Entonces la dosis de AMD debe reducirse a la mitad y el ciclo prolongarse hasta completar la cantidad total prescrita.

Estreñimiento: se espera de algún grado durante la administración de VCR. En el período post-operatorio inmediato no debe administrarse VCR hasta que los sonidos intestinales sean normales.

Neuritis periférica: La VCR debe mantenerse en la presencia de depresión de los reflejos osteotendinosos y debilidad neurológica moderada.

En casos de parálisis nerviosa periférica y neuritis severa deben suspenderse una o dos inyecciones y disminuir la siguiente dosis al 50%.

Anormalidades cardíacas: extrasístoles, anomalías en ST-T y arritmias ausentes en un EKG previo, son indicaciones para posponer la administración de ADR por una semana. Si desaparecen en ese tiempo, ADR debe darse reducida en un 50% ( $30 \text{ mg/m}^2$ ). Si no revierte a lo normal debe suspenderse. Insuficiencia cardíaca es una indicación de suspender el tratamiento con ADR, la toxicidad cardíaca es más probable que se presente en los pacientes que han recibido radioterapia en el tórax incluyendo el corazón.

Nefritis, hepatitis y neumonitis post-radiación: La AMD potencializa los efectos de la radiación y debe suspenderse ante la presencia de estas complicaciones o continuarse con extrema precaución a discreción del investigador. ADR es también un potencializador de la radiación y el tratamiento debe mantenerse con precaución en presencia de reacciones secundarias.

Dermatitis post-radiación: El curso de seis semanas de ADR debe omitirse si persisten lesiones húmedas descamativas de la piel y reducirse al 50% si existe eritema. Cuando se irradian grandes campos (todo el tórax o abdomen) la inyección de seis semanas de ADR debe reducirse al 50% ( $30 \text{ mg/m}^2$ ) aunque no hubieran datos iniciales de toxicidad.

La quimioterapia, en particular AMD, debe posponerse hasta por tres semanas después de exposición conocida a varicela. En aquellos pacientes que desarrollan la enfermedad, la quimioterapia no debe reiniciarse sino hasta después de 2 semanas de que el rash ha desaparecido. Debe hacerse

un esfuerzo para volver al esquema original de 3 meses, si es necesario, dando dos cursos independientes en un lapso menor de 2 meses. Modificaciones similares deben hacerse en caso de sarampión y herpes zoster.

Otra complicación del tratamiento combinado ( cirugía, radio y quimioterapia ) es la invaginación intestinal (74), raramente se reconoce porque en el paciente postquirúrgico de cáncer rara vez se manifiesta la triada clásica de cólico recurrente, masa palpable y heces mucosanguinolentas. Los vómitos son el síntoma más frecuente junto con el signo de distensión abdominal. La intervención quirúrgica es necesaria en la mayoría de los casos, ya que la presión hidrostática no reduce la invaginación.

Las masas del tumor metastásico rara vez sirven como cabeza de invaginación; fuera de un tumor metastásico el mecanismo de esta complicación post-operatoria se desconoce. Debido a la falta de diagnóstico oportuno la terapia se retrasa y a menudo se produce necrosis intestinal.

Las observaciones rutinarias que deben hacerse en el seguimiento de estos pacientes son: Examen físico, que debe efectuarse cada tres meses durante los primeros dos años y después cada seis meses por los siguientes cinco años. Un examen físico debe realizarse en cualquier momento cuando exista una nueva evidencia de la enfermedad o toxicidad; Hemograma completo, debe solicitarse en el primero y cuarto día durante el ciclo de cinco días de AMD, semanalmente durante el curso de VCR y tres veces a la semana durante la radioterapia; radiografía de tórax, debe tomarse a la sexta semana, al tercer mes y cada tres meses durante los primeros veinticuatro meses de iniciado el tratamiento, posteriormente cada año hasta completar cinco años; Urografía excretora, debe obtenerse cada año



hasta el tercer año, centellografía hepática y ósea según indicación clínica; los estudios de función renal y hepática deben indicarse cada seis meses por dos años y después anualmente hasta completar cinco; un examen general de orina debe efectuarse cada tres meses por dos años y después anualmente; la depuración de creatinina debe determinarse cada seis meses por dos años.

Antes de terminar esta sección hemos creído conveniente presentar los resultados que ha obtenido el NWTS I en el manejo de los tumores bilaterales (10) lo notable de este análisis retrospectivo es la buena sobrevida total a dos años que se obtuvo, 26 de 30 (87%). Es claro que el tumor de Wilms bilateral no es una lesión extremadamente agresiva; por lo tanto es todo da cabida a medidas conservadoras destinadas a preservar lo más posible de parénquima renal. Sugieren, de acuerdo a la experiencia ganada con estos pacientes, nefrectomía del lado más comprometido y heminefrectomía del lado opuesto. La AMD y VCR se administran según los protocolos del NWTS. Se irradia el lecho-tumoral si uno o ambos lados presentan penetración de la cápsula renal. Las dosis de radioterapia pueden ser las mismas propuestas por el NWTS en el lado donde el riñón fué extirpado completamente; pero no más de 1500 rads. en 1.5-2 semanas deben de administrarse al parénquima renal restante.

Sin embargo, en la mayoría de pacientes, el compromiso tumoral al inicio es bilateralmente extenso, evitando la resección completa del tumor, por lo tanto, solamente se recomiendan biopsias. La experiencia de los autores indica que la combinación de radioterapia y quimioterapia (1500 rads. en 2 semanas para ambos riñones mas AMD y VCR) con o sin cirugía subsecuente pueden guiar a un control a largo plazo.

## PRONOSTICO

Tratándose de pacientes en particular, es indispensable dar una opinión pronóstica con algún grado de exactitud. Collins (22, 75) propuso una fórmula pronóstica muy interesante basada en el postulado de que el porcentaje de crecimiento de un tumor dado es constante. Así, el promedio de crecimiento de una metástasis o recidiva sería el mismo que el del tumor original. Por esto el tumor embionario de Wilms solo puede haber estado creciendo durante un período total constituido por la edad cronológica mas los nueve meses de gestación. Si estos hechos son ciertos, las recidivas deberían aparecer dentro de este espacio de tiempo después de la terapeutica definitiva, o no aparecerían nunca. Este principio del período de riesgo ha proporcionado el índice mas seguro hasta aquí descrito para el pronóstico individual. El tumor de Wilms tiene el mayor porcentaje de sobrevivencia que todas las neoplasias malignas de la infancia.

El pronóstico de los niños con tumor de Wilms se ha visto influenciado por la edad del paciente; (2, 30, 76) tamaño del tumor (77); predominio de elementos epiteliales sobre los elementos sarcomatosos (78, 79); grado de diferenciación del componente celular maligno (2) y estadio del tumor en el momento del diagnóstico. ( 79, 80 )

Kumar et al (81) hicieron un análisis retrospectivo de la invasión vascu-

lar y capsular en 52 pacientes tratados por tumor de Wilms en un período de 10 años. Dos hallazgos parecieron particularmente importantes: 1) la recurrencia local se presentó frecuentemente cuando el tumor se había extendido a través de la cápsula o roto en el momento de la nefrectomía y 2) las metástasis sistémicas fueron más frecuentes en pacientes con invasión macro o microscópica de los vasos renales. La experiencia de los autores indica que en la presencia de invasión de la cápsula, la recurrencia local es más probable que ocurra después de la nefrectomía si la radioterapia es inadecuada, indebidamente retardada, interrumpida o si el hígado está infiltrado. Los autores están convencidos de que el examen microscópico es básico para evidenciar la invasión vascular y estadificar propriamente el tumor. La frecuencia aumentada de metástasis que se asocia con invasión vascular sugiere que la quimioterapia sistémica debe enfatizarse en estos pacientes. Los autores sugieren que si no se detecta invasión vascular y el tumor está bien encapsulado, la radioterapia local puede reducirse o eliminarse.

Jereb et al (77) revisaron una serie de 112 pacientes con Nefroblastoma. Analizaron datos clínicos, estructura, tamaño del tumor y tratamiento. Histológicamente, los tumores fueron clasificados de acuerdo al grado de diferenciación tisular y atipia celular en tres tipos diferentes. De acuerdo al análisis, el tipo histológico fué el factor más importante que influencía la sobrevida y el segundo más importante que influencea la frecuencia de curabilidad. El estadio y la radioterapia tuvieron una correlación positiva con el pronóstico. La edad del paciente, tamaño del tumor y método de tratamiento no influenciaron importantemente el pronóstico.

Se han hecho varios ensayos para correlacionar la histopatología con

el pronóstico ( 49, 82, 83, 84 ); pero ninguno ha sido aceptado por la generalidad. En la revisión hecha por el NWTS I (7) en la que se incluyeron 359 pacientes protocolizados y 171 no protocolizados ( en total 530 pacientes ); 477 pacientes disponfan de un adecuado material histológico; lo más notable del estudio, en cuanto a pronóstico, es que demostró que la presencia de anaplasia celular y los tumores de Wilms sarcomatosos compuestos principal o exclusivamente de células estromales pobremente diferenciadas están asociados con alta frecuencia de recidivas y especialmente con alta frecuencia de muerte. Los resultados de este estudio sugieren que la clasificación histológica de "favorable" y "desfavorable" determinada por la ausencia o presencia de anaplasia celular en los múltiples cortes del tumor primario, de todos los ganglios linfáticos regionales y de los sitios metastásicos accesibles a biopsia; deben ser un factor integrante de los diseños de futuros protocolos de tratamiento. Cambios futuros en la dirección de aumentar la agresividad deben dirigirse al tumor en el cual exista atipia celular o tenga un patrón sarcomatoso. Para los restantes casos, las frecuencias de recaída y mortalidad son suficientemente bajas como para permitir la reducción en la agresividad terapéutica.

La edad al momento del diagnóstico fué un indicador pronóstico en los pacientes del grupo I del NWTS I. La sobrevivencia a dos años libre de tumor en niños menores de dos años (97%) se encontró significativamente diferente de la de los niños mayores de 24 meses (67%). No hubo diferencia entre los niños menores de un año y aquellos entre 12 y 23 meses. Estos resultados se obtuvieron de combinación de datos; incluyendo los niños irradiados y los no irradiados; todos recibieron 15 meses de AMD post-operatoria.

Para los grupos II y III, las mismas diferencias dependientes de la edad no fueron estadísticamente significativas. Como puede verse en el siguiente cuadro:

Frecuencia de Sobrevivida libres de recaída a dos años

NWTS I. Grupos II y III

EDAD	AMD o VCR sola (regimen A y B)	AMD-VCR (regimen C)
0-23 meses	64%	90%
24 meses o más	53%	75%

La radiación total del pulmón en el tratamiento profiláctico no se asocia con una disminución en la función pulmonar de los sobrevivientes; pero la radiación total del pulmón en dosis de 1163 a 1370 rads en casos de enfermedad metastásica se ha visto asociada con volúmenes de pulmón reducidos moderadamente en su función ( 3, 13, 58, 63 ). Mitus, Tefft y Fellers (85) estudiaron la función renal de 108 niños nefrectomizados por neoplasias malignas y que habían sido tratados con quimio y radioterapia post-operatoria, encontraron que la función renal se mantuvo normal si la irradiación al riñón restante no sobrepasaba los 1200 rads, arriba de esta dosis era inevitable alguna forma de nefritis post-radiación. Aunque la frecuencia de infecciones de vías urinarias fué mayor que en los niños normales, no sobrevino disminución de la función renal cuando se efectuó un rápido y adecuado tratamiento.

Las alteraciones esqueléticas que siguen a la radioterapia son otra consideración en lo que se refiere a los sobrevivientes a largo plazo. En 81 pacientes estudiados por Riseborough (86) se observó que además de las alteraciones iniciales encontradas en la vértebra individual dentro del campo

de irradiación; en 39 casos subsecuentemente se desarrollaron deformidades permanentes ( escoliosis pura en 38, cifo escoliosis en 19 y cifosis p<sub>u</sub>bica en 2 ), lo importante de la observación es que hasta el brote de crecimiento de la adolescencia, estas deformidades tenían la tendencia a permanecer leves; pero, posteriormente progresaban, en 7 pacientes la escoliosis fué lo suficientemente severa como para requerir fusión espinal.

Se ha publicado la observación de leucemia en 5 niños algunos años después de terminado el tratamiento y aparente sobrevida libre de tumor (87). Aún y cuando pareciera que el desarrollo de la leucemia se debe a la radioterapia, debe también considerarse la posibilidad de que algunos niños con tumor de Wilms están predispuestos en forma natural a la leucemia y a otros cánceres. La investigación de los registros de 10 centros de Oncología Pediátrica en Estados Unidos de Norte América ha puesto de manifiesto a 102 niños con mas de una neoplasia maligna (88). En este grupo, el tumor de Wilms y el retinoblastoma estuvieron sobrerrepresentados y la leucemia y los tumores cerebrales tuvieron un índice bajo. Los osteosarcomas y condrosarcomas fueron las neoplasias malignas secundarias, mas frecuentes. La radiación se asoció con 69 neoplasias malignas secundarias. El intervalo entre la radioterapia y el desarrollo de la neoplasia varió entre 5 meses y 24 años ( media 8 años ). Solamente 5 se desarrollaron en menos de 24 meses. A pesar de estas complicaciones tardías, la eficacia de la radioterapia para prevenir la recaída local en los pacientes que presentan derramamiento del tumor unilateral, es irrefutable. ( 89, 90, 91, 92, 93 )

Li y Jaffe (94) estudiaron la progenie de 46 sobrevivientes que presen

taron cáncer durante la niñez ( 17 masculinos y 26 femeninos ). Se evaluaron varios indicadores de daño genético en 107 embarazos: abortos, proporción de sexo, defectos congénitos en los nacidos vivos y morbi-mortalidad subsecuente derivadas de cáncer u otra enfermedad crónica. Se encontraron los siguientes datos: 92 (86%) nacidos vivos, 12 (10%) abortos espontáneos y 3 (3%) abortos inducidos, la proporción hijo/hija fué de 20/20 para los pacientes masculinos y 24/28 para las pacientes. 2 muertes neonatales se debieron a prematuridad y 90 han sobrevivido. En los nacidos vivos se encontraron los siguientes defectos congénitos: una enfermedad de Hirschprung y en otros 13 anomalías menores diversas. La progeñie se encuentra libre de tumor y de otras enfermedades crónicas importantes. Bajo estas condiciones de estudio no se detectó un exceso de defectos hereditarios. La presencia de aniridia, hemihipertrofia u otras anomalías congénitas asociadas pueden ser de ayuda en la distinción de las formas hereditarias y esporádicas del tumor de Wilms. ( 95, 96, 97)

En el pasado, se puso poca atención a los diferentes patrones de diseminación metastásica de las diferentes subclasificaciones histológicas del Nefroblastoma, Morgan et al (98) y otros autores ( 99, 100, 101 ) han sospechado desde hace algún tiempo que hay un pequeño grupo de tumores histologicamente diferente, con una marcada propensión a metastatizar a hueso; estos tumores, incluidos en la categoría de Nefroblastoma están constituidos principalmente de elementos sarcomatosos con características nefroblásticas no convincentes. Clínicamente, el grupo de pacientes con este tipo de tumor sigue un curso atípico con una alta frecuencia de recaídas, una marcada tendencia a metastatizar a hueso, una baja fre-

cuencia de metástasis a pulmones y una supervivencia a largo plazo bastante pobre. Los autores concluyen que el "Tumor de Wilms Sarcomatoso" representa una entidad clínico-patológica distinta, identificable morfológicamente al diagnóstico y es mejor descrita como sarcoma renal. Reconocer esta entidad puede ser de importancia pronóstica y podría influenciar en el futuro los programas de tratamiento.



## MATERIAL Y METODO

Se revisaron los expedientes de los pacientes en edad pediátrica con diagnóstico de Nefroblastoma tratados en el servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General del Centro Médico "La Raza", a partir del 1o. de Enero de 1970 al 30 de Junio de 1979.

Se distribuyeron los pacientes por edad y sexo y se analizó el cuadro clínico inicial y la estadificación clínico-patológico de cada caso, a saber del I al V basados en los criterios establecidos por el grupo del estudio nacional del tumor de Wilms de los Estados Unidos de Norte América. Se revisaron los resultados del tratamiento con el objeto de compararlos con los obtenidos en otros centros especializados para establecer si nuestros métodos y procedimientos han sido adecuados y posteriormente dejar un criterio uniforme con normas elevadas de manejo basadas en nuestra experiencia institucional.

El tratamiento quirúrgico instituido siempre tuvo como fin la extirpación completa del tumor, obteniéndose una adecuada exposición a través de una incisión transversa trans-abdominal, transperitoneal, por la que se exploró completamente al abdomen, visualizando directamente el riñón contralateral. La remoción del tumor se realizó tomando los cuida-

dos necesarios para no romper la cápsula, la glándula suprarrenal se ex ti ró únicamente en los casos de tumor del polo superior. En los últimos 3 años de este trabajo, se ha adoptado la conducta de extirpar los ganglios linfáticos hipertrofiados y sospechosos, disecando las cadenas periaórticas desde el diafragma a la bifurcación de la aorta; dejando clips metálicos en los sitios de extirpación. Una vez extirpada la pieza operatoria se enviaba al servicio de patología donde se describía macroscópicamente haciendo énfasis en si existía penetración a la cápsula; compromiso de los vasos renales, cava o ganglios regionales extirpados. No se adoptó ninguna de las clasificaciones histológicas conocidas.

En los casos de tumor de Wilms bilateral se practicó nefrectomía radical del lado más afectado y parcial del contralateral. Cuando existían lesiones pulmonares metastásicas se decidió irradiarlas primero y luego se instituíó quimioterapia; si no desaparecían se extirpaban quirúrgicamente.

En relación a la radioterapia se aplicó al lecho quirúrgico en los esta díos I y II. En un principio a los pacientes del Grupo I menores de un año no se les radiaba; pero se tuvo la experiencia de recidivas y progresión de la enfermedad a estadio V, entonces se decidió aplicarla a todos los pacientes en este estadio. La dosis tumoral total se determinó según la edad del paciente siguiendo las normas del NWTS.

A los pacientes del grupo III se les irradió completamente el abdomen protegiendo el riñón sano y el hígado.

En los pacientes del grupo IV; los que tenían metástasis pulmonar recibían radiación a ambos campos pulmonares. Cuando el compromiso era

renal bilateral ( grupo V ) no se irradió el remanente renal.

En ningún caso se utilizó radioterapia preoperatoria.

La quimioterapia administrada a todos los pacientes combinó a AMD y VCR de la siguiente forma:

AMD: 15 mcg/Kg/d por 5 días por dos años. Administrándose una dosis única en el día de la intervención quirúrgica, a la sexta semana y luego cada tres meses, hasta completar dos años. La dosis diaria no excedió los 500 mcg.

VCR: 1.5 mg/m<sup>2</sup> I.V. en dosis semanal intensiva en las primeras 8 semanas y luego en forma combinada con AMD cada 3 meses hasta completar dos años.

ADR: es una droga que se agregó en los últimos 3 años a los pacientes de los grupos III y IV a dosis de 60 mg/m<sup>2</sup> en la sexta semana, cuarto, quinto, séptimo y medio, décimo y medio y treceavo y medio mes.

En los casos en que el tumor rebasaba la línea media y existía fuerte sospecha de Nefroblastoma se decidió administrar un ciclo de AMD preoperatoria.

Las drogas se suspendieron en los casos en que el conteo de neutrófilos era menor de 1500/mm<sup>3</sup>; reiniciándose al revertir la complicación; las anemias se trataron con transfusiones.

Se tuvo cuidado en observar la piel de los pacientes que recibían radioterapia concomitante con AMD.

Se ha observado rutinariamente a estos pacientes verificando un examen físico completo con cada internamiento los dos años que duró la quimioterapia y luego 2 veces por año; hemograma completo se solicitó an-

tes de iniciar un nuevo ciclo de quimioterapia y al completarlo; radiografía de tórax se solicitaron a la sexta semana y luego cada tres meses en los primeros dos años y luego dos veces por año; urografía excretora cada 6 meses en los primeros dos años y luego una por año; las pruebas de funcionamiento renal y hepático se solicitaron en el preoperatorio y postoperatorio mediato y luego según evolución clínica.

## RESULTADOS

En total se trataron a 22 pacientes, 17 de los cuales eran del sexo masculino, con una relación de 4:1 con el sexo femenino.

El grupo de edad más afectado fué el menor de cinco años: 16 pacientes; 81.8%. En este grupo, 3 pacientes eran menores de un año. 4 pacientes eran mayores de cinco años.

Una masa abdominal palpable fué la presentación inicial más común; (ver tabla I) se encontró en 13 casos; 81.8%; la masa fué descubierta accidentalmente, a menudo de gran tamaño; ya sea por el familiar o el médico. Dolor abdominal y pérdida de peso ocuparon el segundo lugar en frecuencia. En 2 pacientes el dolor se inició después de un traumatismo; engendrando en uno de ellos datos de irritación peritoneal generalizada y crecimiento rápido de una masa intraabdominal, ameritando una laparotomía exploradora de urgencia. Hematuria se encontró en 6 casos, 27.3%. En 5 pacientes hubo ataque al estado general y esto acorde con la extensión generalizada del proceso. En ninguno de los casos se encontró malformación congénita asociada o contacto con agentes cancerígenos.

Un paciente dió historia de neoplasia renal primaria en la rama materna.

## RESULTADOS

En total se trataron a 22 pacientes, 17 de los cuales eran del sexo masculino, con una relación de 4:1 con el sexo femenino.

El grupo de edad más afectado fué el menor de cinco años: 16 pacientes; 81.8%. En este grupo, 3 pacientes eran menores de un año. 4 pacientes eran mayores de cinco años.

Una masa abdominal palpable fué la presentación inicial más común; (ver tabla I) se encontró en 18 casos; 81.8%; la masa fué descubierta accidentalmente, a menudo de gran tamaño; ya sea por el familiar o el médico. Dolor abdominal y pérdida de peso ocuparon el segundo lugar en frecuencia. En 2 pacientes el dolor se inició después de un traumatismo; engendrando en uno de ellos datos de irritación peritoneal generalizada y crecimiento rápido de una masa intraabdominal, ameritando una laparotomía exploradora de urgencia. Hematuria se encontró en 6 casos, 27.3%. En 5 pacientes hubo ataque al estado general y esto acorde con la extensión generalizada del proceso. En ninguno de los casos se encontró malformación congénita asociada o contacto con agentes cancerígenos.

Un paciente dió historia de neoplasia renal primaria en la rama materna.

TABLA I

<u>MANIFESTACIONES CLINICAS</u>	<u>No. DE CASOS</u>
Masa abdominal palpable	18 ( 81.8% )
Dolor abdominal	9 ( 41.0% )
Pérdida de peso	9
Fiebre	7
Hematuria	6 ( 27.3% )
Ataque al estado general	5
Hipertensión arterial	1
Malformación congénita asociada	0
Factores ambientales	0
Antecedentes familiares Neoplásicos	1

El compromiso fué unilateral en 20 casos; 11 del lado derecho y 9 del izquierdo. 2 pacientes presentaron compromiso bilateral. ( 9.1% )

En la mayoría de los pacientes se integró el diagnóstico preoperatorio de Nefroblastoma. Solamente un paciente se manifestó como caso sorpresivo y se trató de un Nefroblastoma roto por un traumatismo. En primera instancia se pensó en un hematoma hepático; los estudios radiográficos mostraron una masa densa en hipocondrio derecho y un retroperitoneo amplio.

Como se dijo, la clasificación adoptada para determinar los estadios del tumor fué la del NWTS y se encontró lo siguiente:

5 pacientes en el estadio I; 3 en estadio II, 7 en estadio III; 5 en estadio IV y 2 en V.

En los pacientes del grupo I ( ver tabla II ) se encontró que 3 pacientes ya terminaron el esquema terapéutico completo y se encuentran a más de dos años de sobrevida sin datos de reactivación tumoral; 2 pacientes están a un año de haber iniciado el tratamiento y están libres del tumor. En los pacientes del grupo II; uno terminó el esquema de dos años y se en

cuenta sin reactivación tumoral; uno está a menos de un año de haberlo iniciado y se encuentra sin evidencia de tumor y otro no regresó a control. Entre los pacientes del grupo III, 2 terminaron el esquema de tratamiento con dos drogas y radioterapia a todo el abdomen y se encuentran libres de tumor; a los 4 pacientes restantes que se encuentran actualmente en tratamiento se ha agregado Adriamicina y están sin datos de reactivación tumoral. Un paciente no regresó a control. De los 5 pacientes en estadio IV, 2 han fallecido y 3 han terminado el tratamiento y se encuentran a más de dos años de sobrevida libre de tumor; a ninguno de estos pacientes se administró ADR; 2 de estos 3 pacientes tenían metástasis a hígado; una segunda laparotomía evidenció la ausencia de las mismas; el otro paciente desarrolló metástasis pulmonares después de haber iniciado el tratamiento como Nefroblastoma del grupo I, sus metástasis no disminuyeron con la quimioterapia por lo que hubo necesidad de resecarlas 2 meses más tarde; se encuentra a 9 años de sobrevida y libre de tumor.

De los 2 pacientes en estadio V, uno murió, era un paciente menor de un año que se presentó inicialmente en estadio II; había trombo tumoral en uretero y por la edad no recibió radioterapia; a un año de estar recibiendo VCR y AMD presentó hematuria severa y evidencia de tumor en el riñón contralateral; se practicó heminefrectomía; el paciente murió a corto plazo en insuficiencia renal. El otro paciente, menor de un año, se presentó inicialmente como Nefroblastoma estadio I; no recibió radioterapia y se encontraba recibiendo quimioterapia cuando mostró evidencia de reactivación en el riñón único en el que se practicó heminefrectomía, el paciente se encuentra sin datos de reactivación tumoral a más de



dos años de sobrevida. En ninguno de estos pacientes del grupo V se utilizó radioterapia post-operatoria.

En un solo paciente del grupo II se utilizó quimioterapia preoperatoria a base de AMD, no consiguiéndose una reducción notable.

En total, de los 22 pacientes, 13 se encuentran a más de dos años de control; de éstos, 10 están libres de tumor, significando un 77% y 3 pacientes han fallecido; 7 pacientes se encuentran dentro del primer año de manejo y están libres de tumor; y 2 pacientes no han asistido a sus controles.

Las complicaciones del tratamiento que se han visto fueron pasajeras consistiendo para AMD en anorexia, náuseas y vómitos y dolor durante la administración; para VCR: alopecia, ileo intestinal, anemia y muy raramente leucopenia. No se ha observado cardiotoxicidad con Adriamicina.

No se han visto alteraciones vertebrales o locales de tejidos blandos secundarios a radioterapia.

No se han observado neoplasias malignas agregadas.

No contamos con una clasificación histopatológica.

TABLA II  
RESULTADOS

<u>GRUPO</u>	<u>Más de dos años Libre de tumor</u>	<u>Un año o menos Sin tumor</u>	<u>Fallecidos</u>	<u>No control</u>	<u>Vivos bajo Control</u>	<u>TOTAL</u>
I	3	2	-	-	5	5
II	1	1	-	1	2	3
III	2	4	-	1	6	7
IV	3	-	2	-	3	5
V	1	-	1	-	1	2
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>17</b>	<b>22</b>

## CONCLUSIONES

No contamos con suficientes pacientes en cada uno de los grupos como para poder sacar conclusiones absolutas o compararlas con los resultados de otros estudios de pacientes. Pero de la observación retrospectiva de estos casos podemos decir:

- 1- Del análisis de 22 casos de Nefroblastoma manejados en el Centro Médico "La Raza" podemos resumir que en el grupo de población que se atiende en nuestro hospital, el tumor tiene predominio por el sexo masculino; es más frecuente por debajo de los cinco años y del lado derecho; la bilateralidad se ha presentado como lo han publicado otros autores; los estadios II y III comprenden casi la mitad de nuestros pacientes.
- 2- De los 22 pacientes, 13 se encuentran con más de dos años de control, significando una sobrevivida dentro de este grupo del 77% y 7 pacientes se encuentran dentro del primer año de manejo y están libres de tumor. En números generales se tienen 17 pacientes controlados sin evidencia de tumor; 2 pacientes se han perdido y 3 han fallecido.

3- Mas que una comparación esta es una revisión retrospectiva de lo que hasta el momento se ha hecho con el tumor de Wilms en el Centro Médico La Raza; la serie es muy pequeña para compararla con la de otros centros y poder sacar diferencias significativas. Lo bueno es que podemos transplantar o injertar, y esta es una de las características de la medicina de los pueblos en vias de desarrollo, los conocimientos y experiencias logradas por otros que se encuentran en una mejor posición en cuanto a que destinan mayores recursos para la investigación. Y eso es precisamente lo que vamos a proponer en este trabajo, vamos a sugerir algunos cambios en cuanto a los esquemas de quimioterapia y radioterapia, ya que desde el punto de vista clínico, diagnóstico y tratamiento quirúrgico no hemos encontrado diferencias con las normas de manejo utilizadas en centros especializados y otros grupos.

## RECOMENDACIONES

Basados en lo expuesto recomendaríamos:

- 1- La formación de un estudio a nivel nacional de pacientes con Nefroblastoma, ya que es la única forma de poder reunir una mayor cantidad de pacientes y con esto, sacar números estadísticamente significativos en cuanto al tratamiento óptimo; conocer la verdadera frecuencia del tumor en el Valle y República de México y sacar conclusiones de la comparación con otros estudios de pacientes.
- 2- Que por el momento y esto acorde a la política que seguimos en nuestros países en vías de desarrollo, tenemos que adoptar la tecnología avanzada de los países con mayor visión y recursos: para efectos de comparación y juicio pronóstico tenemos que adoptar una clasificación histopatológica y la búsqueda rutinaria de anaplasia celular en las muestras extirpadas. Está comprobado que la radioterapia en los pacientes del grupo I no mejora la sobrevivida por lo que deberíamos de retirarla y además tener en cuenta la disminución del tiempo de quimioterapia a 6 meses y para el resto de pacientes disminuirla a 15 meses.
- 3- Hacer conciencia en el público en general para que consulten lo más

pronto posible cuando detecten en sus hijos masas abdominales y en los pe-  
diatras, para que en el examen físico rutinario de sus pacientitos menores  
de cinco años no se olviden de palpar cuidadosamente el abdomen y tener  
un alto índice de sospecha diagnóstica, para que estos pacientes sean envia-  
dos lo más pronto posible a un centro especializado que tenga los recursos  
médicos, diagnósticos y de tratamiento adecuados.

## BIBLIOGRAFIA

- 1- Ravitch, M., Welch, K., Benson, C., Aberdeen, E. and Randolph, J.  
Pediatric Surgery: Tumors of renal origin: Nephroblastoma. Year  
Book Medical Publishers, Inc. 1979; pp: 1095-1107.
- 2- Gross, R. E. and Neuhauser, E. B.: Treatment of mixed tumors of  
the Kidney in childhood. Pediatrics 6:843, 1950.
- 3- Farber, S.: Advances in the chemotherapy of cancer in Wilms' tumor  
J. A. M. A. 198:826, 1966.
- 4- D'Angio, G. J.: The National Wilms' Tumor Study: A progress report.  
Proc. Natl. Cancer Conf. 7:727, 1973.
- 5- D'Angio, G. J.: The National Wilms' Tumor Study: A progress report.  
Urology 3:798, 1974.
- 6- D'Angio, G. J., Evans, A. E., Breslow, N. E., Beckwith, B., Bi-  
shop, H., Feigl, P., Goodwin, W., Leape, L. L., Sinks, L. F.,  
Sutow, W., Tefft, M. and Wolff, J.: The treatment of Wilms' tumor.  
Cancer 38:633, 1976.
- 7- Beckwith, J. B., and Palmer, N. F.: Histopathology and prognosis  
of Wilms' tumor: Results from the first National Wilms' tumor Stu-  
dy. Cancer 41:1937, 1978.

- 8- Tefft, M., D'Angio, G. J. and Grant, W.: Postoperative radiation therapy for residual Wilms' tumor. Review of group III patients in National Wilms' Study. *Cancer* 37:2768, 1976.
- 9- D'Angio, G. J., Beckwith, G. B., Bishop, H. P.: The National Wilms' Tumor Study (NWTS): Preliminary results. *Proceedings of the American Association for cancer research and American Society of clinical oncology* 15:68, 1974.
- 10- Bishop, H. C., Tefft, M., Evans, A. E. and D'Angio, G. J.: Survival in bilateral Wilms' tumor. Review of 30 National Wilms' Tumor Study cases. *J. Ped. Surg.* 12:631, 1977.
- 11- Beckwith, J. B., and Palmer, N. F.: National Wilms' Tumor Study II. *Informational Bulletin* 5, June 15, 1977.
- 12- Breslow, N. E., Palmer, N. F., and Hill, L. R.: Wilms' tumor: Prognosis factors for patients without metastasis at diagnosis. Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 41:1577, 1978.
- 13- Tefft, M.: Radiation related toxicities in NWTS I. *International Journal of radiation oncology biology physics.* 2:455, 1977.
- 14- Pochedly, C. and Miller, D.: Wilms' tumor. John Wiley & Sons, New York, 1976, pp. 73.
- 15- Knudson, A. G. et al.: Mutation and cancer: A model for Wilms' tumor of the Kidney. *J. Natl Cancer Inst.* 48:313, 1972.
- 16- Sullivan, M. P., Hussey, D. H., and Ayala, A. G.: Wilms' tumor. In *clinical pediatric oncology*, W. W. Sutow, T. J. Vietti and D. J.
- 17- Bjelle, E.: Malignant neoplasm of the Kidney in children. *Cancer* 17:318, 1964.



- 18- Wertheim, P. and Voute, P. A. : Neuroblastoma, Wilms' tumor and cytomegalia virus. *Journal of National Cancer Institute* 57:701, 1976.
- 19- Tebbi, K., Ragab, A., Ternberg, J. and Vietti, T. : An extrarenal Wilms' tumor arising from a sacrococcygeal teratoma. *Clinical Pediatrics* 13:1019, 1974.
- 20- Hunt, A. : Sacrococcygeal teratomas. *Clin Pediatr* 7:165, 1968.
- 21- Kou, D. T. : Observation of nervous tissue in a Wilms' tumor: its histogenic significance. *Cancer* 39:1105, 1977.
- 22- Collins, V. P. : The treatment of Wilms' tumor. *Cancer* 11:89, 1958.
- 23- Bannayan, G. A., Huvos, A. G. and D'Angio, G. J. : Effect of irradiation on the maturation of Wilms' tumor. *Cancer* 27:812, 1971.
- 24- Miller, R. W. : Deaths from childhood cancer in sibs. *N. Engl. J. Med.* 279:121, 1968.
- 25- Fu, Y. S. and Kay, S. : Congenital mesoblastic nephroma and its recurrence. *Archives of pathology*, 96:66, 1973.
- 26- Walker, D. and Richard, G. A. : Fetal hamartoma of the Kidney: Recurrence and death of patients. *Journal of Urology* 110:353, 1973.
- 27- Beckwith, J. B. : Mesenchymal renal neoplasms of infancy. Revisited Editorial. *Journal of Pediatric Surgery* 9:803, 1974.
- 28- Joshi, V., Banerjee, A. K., Yadau, K. et al. : Cystic partially differentiated nephroblastoma: A clinical pathologic entity in the spectrum of infantile renal neoplasia. *Cancer* 40:789, 1977.
- 29- Chadarevian, J. P., Fletcher, B. D., Chatten, J., et al. : Massive infantile nephroblastomatosis. A clinical, radiological and pathological analysis of four cases. *Cancer* 39:294, 1977.

- 30- Klapproth, H. J. : Wilms' tumor: A report of 45 cases and an analysis of 1351 cases reported in the world literature from 1940 to 1958. *J Urol* 81:633, 1969.
- 31- Mohr, R. R., Murphy, G. P. : Wilms' tumor: Thirty-year review of cases in Buffalo. *N Y State J Med*, April 1974, pp. 660-665.
- 32- Snyder, W. H., Hastings, T. N., Pollock, W. F. : Retroperitoneal tumors, in Mustard W. T., Ravitch M. M., Snyder W. H. et al (eds): *Pediatric Surgery*, ed 2. Chicago, Year Book Medical Publishers Inc, 1969, pp. 1026.
- 33- Rosenfeld, M., Rodgers, B., Talbert, J. : Wilms' tumor with acute abdominal pain. *Arch Surg* 112:1080, 1977.
- 34- Mitchell, P. et al. : Renin levels in nephroblastoma. *Arch Dis Child* 45:376, 1970.
- 35- Ramsay, R. et al. : Acute hemorrhage into Wilms' tumor. A case of rapidly developing abdominal mass with hypertension, anemia and fever. *Journal of Pediatrics* 91:763, 1977.
- 36- Brown, T. et al. : Wilms' tumor in three successive generations. *Surgery* 72:756, 1972.
- 37- Strong, R. et al. : Genetic and teratogenic aspects of Wilms' tumor. In *Wilms' tumor*. Ed. Pochedly, C. and Miller, D., John Miley & Sons. N. Y. 1976, pp. 65.
- 38- Akhtar, P. et al. : Extrarenal Wilms' tumor. Report of a case and review of the literature. *Cancer* 40:3087, 1977.
- 39- Potter, L. *Pathology of the fetus and newborn*. 1961, pp. 119-202.

- 40- Miller, D. : Association of Wilms' tumor with aniridia, hemihypertrophy and other congenital malformations. *N Engl J Med* 270:922, 1964.
- 41- Pilling, G. P. : Wilms' tumor in seven children with congenital aniridia. *Journal of Pediatric Surgery* 10:87, 1975.
- 42- Giancomo, J., Pechansky, L., Monteleone, P. and Thompson, J. : Bilateral neonatal Wilms' tumor with B-C chromosomal translocation. *Journal of Pediatrics* 86:98, 1975.
- 43- Murphy, G., Mirand, E., Sinks, L., Allen, J. and Staubitz, W. : Ectopic production of erythropoietin in Wilms' tumor patients in relation to clinical stage and disease activity. *The Journal of Urology* 113:230, 1975.
- 44- Thurman, W. G., Grabstald, P. and Lieberman, P. H. : Elevation of erythropoietin levels in association with Wilms' tumor. *Arch Intern Med* 117:28, 1966.
- 45- Powars, D. R., Allerton, S. E., Bererle, J. and Butter, B. B. : Wilms' tumor clinical correlation with circulating mucin in three cases. *Cancer* 29:1597, 1972.
- 46- Stay, R. : The relationship between nephroblastoma and neurofibromatosis (von Recklinhausens' disease. *Cancer* 39:2550, 1977.
- 47- Canale, V. and Muecke, E. : Wilms' tumor. *Urology* Vol III (6):675, 1974.
- 48- Masselot, J., Bergiron, C., Teherman, G., Tournade, M. F. & Merkouts, P. (1972). Etude radioclinique des metastases osseuses du nephroblastome. A propos de dix-neug cas. *Annales de Radiologie (Paris)*, 15, 1-12.

- 49- Lawler, W., Marsden, H. B. and Palmer, M. K.: Histopathology study of the first medical research council nephroblastoma trial. *Cancer* 40:1519, 1977.
- 50- Ehrlich, R. M. and Goodwin, W. E.: The surgical treatment of nephroblastoma. *Cancer* 32:1145, 1973.
- 51- Martin, L. W., Schaffner, D. P., Cox, J. A., Rosenkrantz, J. G. and Richardson, W. P.: Retroperitoneal lymph node dissection for Wilms' tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 14:704, 1979.
- 52- Abdelsayed, M. A., Bissada, N. K., Finkbeiner, A. E. and Redman, J. F.: Renal tumors involving the inferior vena cava: Plan for management. *The Journal of Urology* 120:153, 1978.
- 53- Danis, R. K., Wolverson, M. K., Grayiss, E. R., O'Connor, D. M., Joyce, P. F. and Craddock, T. V.: Preoperative embolization of Wilms' tumor, *Am J Dis Child* 133:503, 1979.
- 54- Harrison, M. R., de Lorimier, A. A. and Boswell, W. D.: Preoperative angiographic embolization for large hemorrhagic Wilms' tumor. *Journal of Pediatric Surgery*. 13:757, 1978.
55. Thomford, N. R., Woolner, L. B. and Clagget, O. T.: The surgical treatment of metastatic tumors in the lungs. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 49:357, 1965.
- 56- Clifton, E. E. and Pool, J. L.: Treatment of lung metastases in children with combined therapy. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 54:403, 1967.
- 57- Turney, S. Z. and Haight, C.: Pulmonary resection for metastatic neoplasms. *J Thoracic and Cardiovas Surg* 61:784, 1971.

- 58- D'Angio, G. J. : Radiation therapy in Wilms' tumor. J A M A 204:987, 1968.
- 59- Leape, L. L., Breslow, N. E. and Bishop, H. C. : The surgical treatment of Wilms' tumor; Results of the National Wilms' tumor Study. Annals of Surgery 187:351, 1978.
- 60- Leape, L. L. : The National Wilms' Tumor Study II. Cancer Newsletter. American Pediatric Surgical Association. August 1978.
61. Mc Veagh, P. and Ekert, H. : Hepatotoxicity of chemotherapy following nephrectomy and radiation therapy for right-sided Wilms' tumor. J Pediatr 87:627, 1975.
- 62- Jayabose, S. and Shende, A. : Hepatotoxicity of chemotherapy following nephrectomy and radiation therapy for right-sided Wilms' tumor. J Pediatr 88:898, 1976.
- 63- Cassady, J. R., Tefft, M., Filler, R. M., Jaffe, N., Paed, D. and Hellman, S. : Considerations in the radiation therapy of Wilms' tumor. Cancer 32:598, 1973.
- 64- Green, D. M. and Jaffe, N. : The role of chemotherapy in the treatment of Wilms' tumor. Cancer 44:52, 1979.
- 65- Farber, S. : Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor. J A M A 198:826, 1966.
- 66- Vietti, T. J. et al. : Vincristine sulfate and radiation therapy in metastatic Wilms' tumor. Cancer 25:12, 1970.
- 67- Sullivan, M. P., Sutow, W. W., Cangir, A. and Taylor, G. : Vincristine sulfate in the management of Wilms' tumor. J A M A 202:38, 1967.

- 68- Wolff, J. A., Krivit, W., Newton, W. A., Jr. and D'Angio, G. J. :  
Single versus multiple dose dactinomycin therapy of Wilms' tumor. A  
controlled cooperative study conducted by the Children's Cancer Study  
Group A. N Engl J Med 279:290, 1968.
- 69- Wolff, J. A. et al. : Long-term evaluation of single versus multiple  
dose dactinomycin therapy of Wilms' tumor, abstracted. N Engl J Med  
290:84, 1974.
- 70- Margolis, J. W. et al. : Wilms' tumor. An interdisciplinary treatment  
program with and without dactinomycin. Cancer 32:618, 1973.
- 71- Leape, L. : The National (U.S.) Wilms' Tumor Studies. Cancer News  
letter, American Pediatric Surgical Association. August 1975.
- 72- Wolff, J. A. : Advances in the treatment of Wilms' tumor. Cancer  
35:901, 1975.
- 73- Perez, C. A. et al. : Treatment of Wilms' tumor and factors affecting  
prognosis. Cancer 32:609, 1973.
- 74- Dudgeon, D. L. and Hays, D. M. : Intussusception complicating the  
treatment of malignancy in childhood. Arch Surg 105:52, 1972.
- 75- Collins, V. P. : Wilms' tumor; its behavior and prognosis. J Louisiana  
M Soc 107:474, 1955.
- 76- Sukarochaca, K. and Kiesewetter, W. B. : Wilms' tumor: factor influen-  
cing long term survival. J Pediatr 69:747, 1966.
- 77- Jereb, B. et al. : Structure and size vs. prognosis in nephroblastoma.  
Cancer 31:1473, 1973.
- 78- Stowens: Pediatric Pathology, Baltimore, Williams and Wilkins, 1966,  
pp. 658.

- 79- Kenny, R.: Results from treatment of Wilms' tumor at Roswell Park, 1927-1968, *J Surg Oncol* 1:49, 1969.
- 80- Fleming and Johnson: Clinical and pathologic staging as a guide in the management of Wilms' tumor. *Cancer* 26:660, 1970.
81. Kumar, M. et al. : Capsular and vascular invasion: Important prognostic factors in Wilms' tumor. *Journal of Pediatric Surgery* 10:301, 1975.
- 82- Currie, D. P., Daly, J. T., Grimes, J. H. and Anderson, E. E. : Wilms' tumor: A clinical pathological correlation. *J Urol* 109:495, 1973.
- 83- Hardwick, D. F. and Stowens, D. : Wilms' Tumor. *J Urol* 85:903, 1961.
- 84- Lemerle, J., Tournade, M. and Gerard-Marchant, R. : Wilms' tumor: Natural history and prognostic factors. *Cancer* 37:2557, 1976.
- 85- Mitus, A., Tefft, M. and Fellers, F. N. : Long-term follow-up of renal function of 108 children who underwent nephrectomy for malignant disease. *Pediatrics* 44:912, 1969.
- 86- Riseborough, E. J. et al. : Skeletal alterations following irradiation for Wilms' tumor, with particular reference to scoliosis and kyphosis. *Journal of Bone and Joint Surgery (AMER)* 58 A (4):526, 1976.
- 87- Schwartz, A. D., Lee, H. and Baum, E. S. : Leukemia in children with Wilms' tumor. *Journal of Pediatrics* 87:374, 1975.
- 88- Meadows, A. T., D'Angio, G. J. et al. : Patterns of second malignant neoplasia in children. *Cancer* 40:1093, 1977.
- 89- Cassady, J. R., Jaffe, N. et al. : The increasing importance of radiation therapy in the improved prognosis of children with Wilms' tumor. *Cancer* 39:825, 1977.
- 90- Jenkin, R. D. T., Darte, J. M. M., Jeffs, R. D. and Sonley, M. J. : Wilms' tumor: treatment of 113 patients from 1960 to 1971. *CMA Journal* 112:308, 1975.

- 91- Lemerle, J., et al.: Preoperative versus postoperative radiotherapy single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Pediatric Oncology (S. I. O. P.) *Cancer* 38:647, 1976.
- 92- Jenkin, R. D. T.: The treatment of Wilms' tumor. *Pediat Clin N Amer* 23:147, 1976.
- 93- Canty, T. G., Nagaraj, H. S. and Shearer, L.: Wilms' tumor. A review of 49 consecutive cases over a 23-year period. *The Journal of the Kentucky Medical Association* 76:113, 1978.
- 94- Li, F. P. and Jaffe, N.: Progeny of childhood-cancer survivors. *The Lancet*, September 21, 1974.
- 95- Maurer, H. et al.: The role of genetic factors in the etiology of Wilms' tumor. *Cancer* 43:205, 1979.
- 96- Tebbi, K.: Wilms' tumor in a mother and child. *J Pediatr* 92:1026, 1978.
- 97- Riccardi, V. M. et al.: Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor association: 1p interstitial deletion. *Pediatrics* 61:604, 1978.
- 98- Morgan, E. and Kidd, J. M.: Undifferentiated sarcoma of the Kidney. *Cancer* 42:1916, 1978.
- 99- Kidd, J. M.: Exclusion of certain renal neoplasms from the category of Wilms' tumor, Pediatric Pathology Club Spring Meeting, St. Louis, March 7, 1970.
- 100- Lawler, W., Marsden, H. B. and Palmer, M. K.: Wilms' tumor-Histologic variation and prognosis. *Cancer* 36:1122, 1975.
- 101- Marsden, H. B., Lawler, W. and Kumar, P. M.: Bone metastasizing renal tumor in childhood. *Cancer* 42:1922, 1979.