

11237
2es
12

Universidad Nacional Autónoma de México

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
Centro Hospitalario "20 de Noviembre" I.S.S.S.T.E.



TUMOR DE WILMS
ESTUDIO RETROSPECTIVO A CINCO AÑOS

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA
P R E S E N T A:

Dr. Victor Manuel Cataño León



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1983



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 esta 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 GENERAL.

	PAGINA
INTRODUCCION	1
CAPITULO I	
Datos históricos y definición	2-4
CAPITULO II	
Frecuencia	5
Incidencia	5
Edad	5
Sexo	5
Localización del tumor	6
Raza	6
Anomalías congénitas asociadas	6
CAPITULO III	
Características anatomopatológicas.	
a).- aspecto macroscópico	8
b).- características histológicas	9
Signos y síntomas del tumor	10
Metástasis	11
Fases clínicas	12
CAPITULO IV	
Diagnóstico	13
Diagnóstico diferencial	14
Tratamiento	15-22
Pronóstico	22

	PAGINA
CAPITULO V	
Material y Metodos	23
Resultados	23-29
Discusión	30-32
COMENTARIO	33
BIBLIOGRAFIA	34-36.

INTRODUCCION.

Debido a que los pacientes referidos a este Centro Hospitalario 20 de Noviembre, ISSSTE., con diagnóstico de tumor de Wilms no son estudiados ni manejados en forma adecuada, se ha observado una alta mortalidad de dichos pacientes que contrasta con otros resultados publicados en la literatura mundial en los cuales la sobrevida es muy superior a lo obtenido en esta investigación.

Este estudio fue realizado en forma retrospectiva a cinco años y en éste se analizan los errores en el manejo de estos pacientes.

Se propone al mismo tiempo un esquema de estudio para este tipo de pacientes a fin de lograr brindarles una mayor posibilidad de sobrevida.

DATOS HISTORICOS.-

El informe más antiguo que se tiene sobre el tumor mixto maligno de riñón se supone corresponde a Rance en 1814; poco después en 1828, Gairdner publicó el caso de un tumor renal maligno en un lactante calificándolo como "fungus haematodes renum".

En 1899, Marx Wilms, cirujano alemán publica sus trabajos. Tales monografías son, en su género, las de mayor valor científico hasta entonces, por lo que la posteridad ha decidido que el grupo de neoplasias lleve el nombre de este cirujano alemán. Además, Wilms asienta que prácticamente todos estos tumores contienen múltiples tejidos y que esa amplia variedad no la puede producir por sí solo el mesonefros, como opinaron Eberth y Birch-Hirschfeld. Para Wilms se originan de fragmentos desprendidos del mesonefros no diferenciado, esto es, en una época un poco tardía en relación con la que fijan Conheim y Ribbert, pero antes de que se separan claramente las somitas y el mesodermo intermediario, que en el curso del desarrollo normal dan lugar al miotomo, origen de los músculos estriados; al esclerotomo, origen de las vértebras; al dermatomo, origen del tejido mesenquimatoso y al nefrotomo, origen del pronefros. De manera que estos fragmentos del mesodermo llevan implícitas estas posibilidades evolutivas y separados de los demás van a seguir su desarrollo en el seno del esbozo renal.

En 1923, Ewing propuso la teoría de la metaplasia para explicar los diversos componentes del tumor.

En 1936, Macdon mediante el uso de técnicas de impregnación argéntica, concluyó que todos los elementos del tumor tienen su origen en el neuroepitelio; esta teoría fue meramente imaginativa.

NOMENCLATURA Y DEFINICION.-

Poco más de medio centenar de nombres aplicados al nefroblastoma han sido colectados de la literatura; esto, sin embargo, no significa que se trate de tipos diferentes de tumores, sino que señala simples variantes estructurales, diferentes puntos de vista respecto a histogénesis o consideraciones especiales respecto hacia algunos investigadores cuando se trata de epónimos. De esta manera, la gran variedad y complejidad de los hallazgos microscópicos de los tumores renales embrionarios, ha dado origen a muchos de los términos descriptivos en otro tiempo muy en boga, tales como el adenosarcoma, adenocarcinoma, leiomiomasarcoma y miocondrosarcoma, para citar algunos. Atendiendo al origen probable de esta neoplasia se han forjado los nombres de tumor mixto embrionario, nefroma embrionario, nefroma mesoblástico y nefroblastoma, entre otros. En consideración a los autores que en alguna forma han contribuido a la mejor comprensión del proceso neoplásico, se han empleado las denominaciones de tumor de Wilms y de tumor de Birch-Hirschfeld. A pesar de todo, por razones de simplicidad parece razonable evitar nombres que tratan de establecer distinciones puramente morfológicas, ya que hasta ahora no ha sido posible establecer correlación entre las apariencias histológicas y la conducta final de estos tumores.

Tampoco parecen estar justificadas las denominaciones relacionadas con los diversos puntos de vista histogénicos, ya que los distintos grados de diferenciación de las células integrantes del tumor o el número de tejidos representados en él, pueden más bien hacer evidente que se origina la neoplasia en diferentes períodos del desarrollo embrionario.

Igualmente resulta decaable abolir las expresiones epónimas por motivos de exactitud; además los nombres de investigadores aplicados a entidades patológicas cambian con frecuencia de acuerdo con la simpatía de los autores, lo que no pocas veces contribuye a crear confusión.

El nombre de nefroblastoma especifica el origen, localización y naturaleza del proceso, es decir, señala una entidad patológica de naturaleza neoplásica, de tipo maligno y originada en tejido renal inmaduro. Pertenece al grupo de tumores embrionarios que participan simultáneamente de los atributos de malformación y neoplasia. Como malformación corresponde a una aberración anatómica, aparecida durante el curso evolutivo del organismo, probablemente en las etapas embrionarias y fetales; pero a diferencia de la malformación simple que se desarrolla con el mismo tipo de crecimiento del resto del organismo y permanece inalterable una vez que éste alcanza su desarrollo completo, como neoplasia comparte las propiedades de crecimiento desproporcionado y progresivo. Es decir, "el verdadero tumor embrionario representa un trastorno del desarrollo de tejidos inmaduros, involucrando su transformación neoplásica".

Sin embargo, es importante señalar que el término más usado hasta la actualidad sigue siendo el de tumor de Wilms.

FRECUENCIA.-

De acuerdo con un estudio realizado en 1975 (7) con niños menores de 15 años se vió que el tumor de Wilms ocupa el 5o. lugar entre las neoplasias en la edad pediátrica; precedido por las leucemias, tumores del sistema nervioso central, linfomas y tumores del sistema nervioso autónomo. Que ocupa como tumor abdominal en la infancia el 1o. (2-3) y en ocasiones el segundo lugar (8) solo precedido por el neuroblastoma y que es el tumor de tracto urinario más frecuente en la infancia (11).

INCIDENCIA.-

Las cifras observadas son significativamente desiguales, ya que por ejemplo se calcula por algunos autores (2) en 42 casos de cada 100,000 personas de menos de 15 años; otros reportan un caso por cada 13,500 nacidos vivos (8).

EDAD.-

Se trata de una neoplasia de la lactancia y de la niñez temprana, que se encuentra más frecuentemente entre los 2 y 4 años de edad en el 80% de los casos (2-3-6-11-12-13). El tumor es muy raro en el adolescente aunque se han reportado casos (14); también hay reportes en la edad adulta aunque es todavía más raro.

SEXO.-

En algunas series los niños parecen estar más afectados que las niñas (2); mientras que en otras las niñas afectadas son más numerosas que los niños (3), sin embargo, cuando se analizan grandes series, se aprecia que los dos sexos son afectados con igual frecuencia (6).

LOCALIZACION DEL TUMOR.-

Estos tumores generalmente son unilaterales, sin que se note preferencia por ninguno de los dos lados (3-5), sin embargo, hay reportes en la literatura (2) que señalan una mayor frecuencia hacia el lado izquierdo, sin encontrar causa aparente de esto.

También se ha reportado bilateralidad del tumor en 10 a 12 % de niños afectados, detectándose la bilateralidad en el momento del diagnóstico en dos terceras partes de los niños afectados y el tercio restante de 6 a 15 meses después; por otra parte existen reportes que señalan un porcentaje menor de hasta 5.4% en el momento del diagnóstico y 3.3 % tiempo después (15).

RAZA.-

En un estudio de 77 pacientes realizado en el Anderson Hospital and Tumor Institute (2) se observó que el 10% de estos pacientes con tumor de Wilms eran de raza negra, sin embargo, no consideran ellos ésto como un factor predisponente. En nuestro país no existe ningún reporte a este respecto. Tal vez sea debido a la gran mezcla de razas que existe.

ANOMALIAS CONGENITAS ASOCIADAS.-

Las anomalías congénitas asociadas más frecuentemente detectadas son en primer lugar la aniridia y la hemihipertrofia, las cuales se han identificado como formando parte de la población de riesgo elevado para el tumor de Wilms (2). Existe otro tipo de malformaciones congénitas como son la microcefalia, el cráneo asimétrico, retardo mental y pabellones auriculares anormales; en hombres se han reportado genitales ambiguos (16-17).

Esto en muchos casos se relaciona con tumor de Wilms en presencia de gemelos monocigóticos (18).

Todas estas alteraciones cuando se presentan unidas al tumor de Wilms forman triadas o síndromes, debido a lo cual se ha estudiado en forma más amplia a los pacientes encontrando que existe una fuerte relación desde el punto de vista familiar; esto relacionado con una deleción del brazo corto del cromosoma 11 con un rompimiento de P-14 y 11 (16-17-18-19).

CARACTERISTICAS ANATOMOPATOLOGICAS.

ASPECTO MACROSCOPICO.- El tumor puede ser de localización central o polar o estar reemplazado totalmente el parénquima renal. - Cuando el tumor es de localización yuxtarenal se encuentra sujeto al riñon por un pequeño pedículo. La mayoría de los tumores se presentan como una única masa expansiva rodeada por una pseudocápsula que parece separar al tejido sano del tumoral.

A la sección del tumor, aparece una tonalidad que va del gris blanqueco al gris rozado, siendo frecuentes las zonas mixomatosas y las hemorragias focales. Unos tabiques fibrosos le dan aspecto lobulado. Un hallazgo corriente es la necrosis, la cual conduce a la degeneración quística, pudiendo contener un líquido claro o material hemorrágico. La presencia de estos quistes puede indicar un riesgo potencial de ruptura en el acto quirúrgico (1).

Cuando el nefroblastoma no se encuentra delimitado a cápsula renal, puede invadir estructuras cercanas como son tejido adiposo perirrenal, glándulas suprarrenales, diafragma, colon o hígado. La extensión directa al sistema calicilar y a la pelvis renal así como la invasión de la vena renal y las metástasis a los ganglios del hilio son relativamente frecuentes, siendo éste de mal pronóstico.

CARACTERISTICAS HISTOLOGICAS.-

De acuerdo al First National Wilms' Tumor Study, existen cuatro tipos histológicos frecuentes; los cuales son;

- 1o.- Mixto.- No anaplásico, con anaplasia focal o difuso.
- 2o.- Predominantemente epitelial.- Con anaplasia difusa y no anaplásico.

3a.- Predominantemente blastómico.- no anaplásico, con anaplasia focal o difusa.

4a.- Predominantemente estroma.- Del tipo sarcoma o no sarcoma. Dentro de este último ; existen diferentes patrones como es el de células claras y el patrón hialino (4).

Existe otra clasificación de acuerdo con el San Louis Children Hospital en la que también el tipo histológico predominante está en relación con el pronóstico y la sobrevida.

Clase I.- Predominio de estructuras glomerulares y tubulares; 60% de sobrevida a cinco años.

Clase II.- Menos de 50% de formaciones tubulares diferenciadas y pocas estructuras glomerulares; 67% de sobrevida a cinco años.

Clase III.- Principalmente anaplásico o sarcomatoso; 28% de sobrevida a cinco años.

Clase IV .- Arquitectura atípica, leiomatosa, mixomatosa o hemangiomatosa; 100% de sobrevida a cinco años.

Entre estas dos clasificaciones la más usada hasta el momento actual es la del National Wilms' Tumor Study.

Para los tumores que contienen mayor grado de anaplasia o que contienen proporcionalmente más estroma sarcomatoso su pronóstico es más desfavorable.

Los tumores con predominio de los elementos epiteliales, estructuras glomerulares bien diferenciadas y túbulos,, parecen tener menor tendencia a metastatizar, siendo de mejor pronóstico que los tumores con predominio de elementos fusiformes. (2-3-4)

Los datos obtenidos del Roswell Park Memorial Hospital indican que hay una correlación inversa entre el pronóstico favorable y el número de elementos sarcomatosos (21-27).

Los tumores sujetos a radioterapia presentan una importante disminución del tamaño, encontrándose que la necrosis es muy extensa y que las características citológicas de malignidad ya no pueden distinguirse.

SINTOMAS Y SIGNOS DEL TUMOR.-

Con raras excepciones, el paciente acude al médico por la presencia de una distensión abdominal general, progresiva e indolora o bien, por la sensación de masa palpable, la cual en general es notada por la madre.

Con menos frecuencia se acude al médico por signos y síntomas tales como hematuria, disuria, polaquiuria o problemas gastrointestinales diversos. Generalmente cuando el paciente presenta signos y síntomas del ataque al estado general como astenia, anorexia o pérdida de peso progresiva, se encuentra ya en etapas más avanzadas o si seminadas, con una gran distensión abdominal y/o compromiso visceral generalizado (2-3-6).

METASTASIS.-

Estas parecen realizarse en primer lugar a través de la corriente sanguínea, en seguida por los canales linfáticos y solo de ma nera excepcional siguiendo las vías excretoras de la orina. Las me—tastásis sanguíneas primeras en aparecer comunmente son las pulmona—res, ofrecen la incidencia más alta y algunas veces son las que se en encuentran al primer reconocimiento médico; el hígado se encuentra afag—tado como en la mitad del número de casos en relación al pulmón y si—tios menos comunes de este tipo de metástasis son el encéfalo, peri—

toneo y ríñon contralateral. Las metástasis óseas se observan de manera ocasional (5) y no son muy frecuentes en este tipo de tumoración.

La diseminación de las células neoplásicas en la cavidad peritoneal, después de la operación, la biopsia por punción o como resultado de la ruptura de la cápsula del tumor, ya sea en forma traumática o espontánea, puede ser responsable de la invasión del espacio retroperitoneal.

FASES CLINICAS.-

La gran variabilidad del cuadro de presentación de este tumor ha dado como resultado la formulación de varios esquemas de clasificación para facilitar la aplicación de una terapéutica apropiada a cada paciente y permitir la comparación de diversas instituciones (2-21-22).

Tres de los esquemas propuestos se exponen en la tabla adjunta:

	García y cols.	Fleming y Johnson	National Wilms' Tumor G.
Estadio I	Tumor encapsulado de un volumen de menos de 550 c.c.; riñón móvil; sin extensión extrarrenal.	Tumor limitado al riñón.	Tumor limitado al riñón y completamente rodeado; superficie de la cápsula renal intacta; tumor intacto durante la ablación sin residuo aparente más allá del margen de la resección.
Estadio II	Sin clara demarcación del tumor a partir del parénquima renal; invasión del sistema colector. Riñón adherente a las estructuras adyacentes sin infiltración por el tumor. Evidencia microscópica de acumulaciones tumorales en los vasos.	Tumor limitado a la fosa renal. Extensión más allá de la cápsula renal pero sin invasión de las vísceras adyacentes ni metastásis. Tumor en los vasos renales. Adenopatías positivas en los hilos renales.	El tumor se extiende más allá del riñón pero se reseca completamente; penetración más allá de la pseudocápsula dentro de las partes blandas perirrenales; invasión de los ganglios periaórticos; los vasos renales por fuera del riñón están infiltrados o contienen el riñón; no hay tumor residual aparente más allá de los márgenes de la resección.
Estadio III	Tumor encapsulado pero masivo (más de 550 c.c. de volumen). Extensión macro o microscópica más allá del riñón; la resección completa del tumor y de sus metastásis puede no ser posible. Metástasis distantes.	Tumor limitado al abdomen. Invasión de las vísceras adyacentes por extensión directa. Metástasis limitadas al abdomen ruptura del tumor; tumor primario no reseccable. Tumor bilateral, invasión de la vena cava.	Tumor no homogéneo residual limitado al abdomen; tumor biopsiado o roto antes o durante la operación. Implantación sobre la superficie peritoneal; ganglios invadidos más allá de la cadena periaórtica abdominal; tumor no reseccable completamente a causa de la infiltración local de estructuras vitales.
Estadio IV		Metástasis más allá del abdomen (p.e. pulmón, cerebro, huesos)	Metástasis homogéneas; depósitos más allá del grupo III (p.e. pulmones, hígado, huesos, cerebro)

DIAGNOSTICO.-

La poca edad del paciente, la localización abdominolateral del tumor, la ausencia de metástasis tempranas y el aparente buen estado general del niño en las fases iniciales del padecimiento no permiten sospechar la neoplasia; pero puesto que un error en el diagnóstico podría ser de consecuencias mortales, no debe depender de un juicio clínico puro, sin la valiosa ayuda de los exámenes de laboratorio complementarios. Los estudios que nos son útiles para descartar o confirmar la sospecha diagnóstica son:

- 1.- Radiografía simple de abdomen.- Los hallazgos más constantes son opacidad intraabdominal difusa con bordes mal definidos, abombamiento del flanco afectado y rechazamiento de estructuras viscerales con borraramiento del músculo psoas. En algunas ocasiones se pueden apreciar calcificaciones en este estudio (3-6).
- 2.- Venocavografía.- En la cual las alteraciones predominantes consisten en desplazamiento y compresión de la vena cava, siendo observado un bloqueo del flujo vascular con circulación colateral.
- 3.- Urografía excretora.- Distorsión, desplazamiento y dilatación del sistema pielocaliceal son los hallazgos más constantes, asimismo podemos apreciar exclusión renal absoluta del lado afectado, la situación polar del tumor y malformaciones congénitas.
- 4.- Arteriografía renal.- La neoformación de vasos y la irregularidad en su calibre y trayecto son los hallazgos más importantes.
- 5.- Ultrasonografía.- Este estudio tiene muchas funciones en el diagnóstico y evolución del niño con sospecha de tener una masa renal. La presencia y características de la masa son evaluadas fácilmente y la distinción entre hidronefrosis y neoplasia es resuelta. El sitio y extensión del tumor es determinado y puede ser detectada una información adicional como obstrucción de la vena cava.

Otro uso de la ultrasonografía renal es la detección de la consistencia de la masa en la cual es superior a la angiografía y urografía. La identificación preoperatoria de una posible neoplasia con liquefacción indica un riesgo mayor de ruptura transoperatoria (1).

- 6.- Tomografía Axial Computada.- En realidad son pocos los reportes que se tienen de éste reciente método diagnóstico; en este estudio se resumen todos los datos mencionados anteriormente con la diferencia de que en éste el porcentaje de certeza diagnóstica es del 100%.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.-

El neuroblastoma de la suprarrenal es uno de los cánceres comunes de la niñez que más pueden confundirse con el nefroblastoma. Aparece en el mismo grupo en cuanto a edad, ofrece la misma situación retroperitoneal y es altamente maligno; en cambio no tiende a crecer tan to, produce metástasis tempranas al sistema óseo, a menudo simétricas y solo rara vez se disemina a los pulmones, características que pueden diferenciarlo del nefroblastoma cuyo crecimiento habitualmente es exagerado, con producción de metástasis tardías, comunmente pulmonares. La hidronefrosis por su situación y carácter tumoral podría dar lugar a confusión; no es rara en este grupo en cuanto a edad, donde resulta generalmente de una obstrucción congénita. Sin embargo, la historia de ataques febriles previos acompañados de dolor en el flanco o región lumbar y la naturaleza quistica del tumor permiten reconocerla y en un caso de duda la urografía evidenciará la dilatación de los cólices y pelvis del riñón. El riñón poliquistico por su situación renal, podría confundirse también; pero habitualmente es bilateral, a diferencia del nefroblastoma que afecta un solo riñón de manera general.

En el linfoma retroperitoneal los ganglios linfáticos regionales con frecuencia son afectados de manera temprana y de esta manera pronto dan a conocer el tipo de linfadenopatía.

Finalmente el hipernefroma también de la región renal, es propio del adulto y practicamente desconocido en el niño; es de lento desarrollo y además comunmente afecta el polo superior del riñón. En el nefroblastoma se desarrolla más rapidamente y es más frecuente en el polo inferior del riñón.

TRATAMIENTO.-

La palpación de una masa intraabdominal en un niño debe - infundir sospechas inmediatas de que se trate de una neoplasia maligna y hay que tomar entonces todas las disposiciones para consultar con un equipo experto en el tratamiento de las neoplasias malignas de la infancia. Farber observó que el completar cualquier fase de la terapéutica fuera del centro de tratamiento especializado reduce notablemente las probabilidades de supervivencia en el niño. El tratamiento del nefroblastoma esta basado en tres aspectos fundamentales: cirugía, radioterapia y quimioterapia.

CIRUGIA

Es un criterio unificado el hecho de que la cirugía es la piedra angular del tratamiento y como se ha demostrado en diferentes estudios, en estadios avanzados sin nefrectomía ningún paciente sobrevive.

El criterio de operabilidad de un tumor varia considerablemente de una institución a otra, muchas veces de acuerdo al cirujano dentro de una misma institución. De acuerdo con Sutow los tu-

mores son inoperables cuando su tamaño o su localización permite - considerar como razonablemente cierto que: 1.- No pueden ser resecados quirúrgicamente sin cortar a través del tumor, especialmente cuando su extensión a través de la línea media impide la disección del pedículo renal; 2.- No pueden ser extirpados sin gran peligro de ruptura del tumor; o 3.- La vena cava está tan invadida que el segmento afecto no puede ser resecado. Con los métodos químicos actuales a fin de lograr el encogimiento preoperatorio del tumor, ha hecho que se haya ampliado el concepto de inoperabilidad inicial.

Una vez considerado que el tumor es operable, hay que tener en cuenta que existen varios aspectos importantes de la maniobra quirúrgica entre los que se cuentan:

- 1.- La vía transabdominal, que puede extenderse a una vía combinada transabdominal, transostórica; debe emplearse para facilitar la inspección del contenido abdominal y el pinzamiento de los vasos del pedículo renal en el lado afecto antes de la inspección del tumor.
- 2.- El riñón contralateral debe inspeccionarse y palparse por la cara anterior y posterior; esto es importante ya que en los pacientes que presentaban un tumor bilateral (21) en un tercio de ellos la enfermedad no era conocida como bilateral antes de la cirugía. Si se encuentra un nódulo sospechoso deberá biopsiarse a fin de descartar un problema bilateral, aunque esto es peligroso ya que como se menciona anteriormente, puede haber siembra hacia la cavidad peritoneal.
- 3.- La extensión del tumor debe marcarse con grapas de modo que los campos de la radioterapia postoperatoria queden bien deliniados.

mitados.

- 4.- El tumor primario debe ser extirpado por completo, siempre que esto no ponga al paciente en peligro.
- 5.- Cualquier tumor residual debe marcarse con grapas.
- 6.- La cavidad abdominal y las vísceras deben inspeccionarse cuidadosamente en busca de una extensión del tumor o de metástasis, todas las masas resecables se deben extirpar y el estado de la vena renal y de la vena cava, del hígado, de los ganglios del hilio renal y de la región periaórtica deben quedar claramente documentados en la historia clínica.
- 7.- Toda ruptura, esparcimiento o derrame deberá comunicarse a los quimioterapeutas y radioterapeutas responsables.

El tratamiento del tumor de Wilms bilateral, cuando se detecta antes o durante la cirugía, es la resección de todo el tumor inicial con nefrectomía unilateral y resección parcial del riñón opuesto con remoción completa del tumor o también se puede practicar la nefrectomía unilateral y biopsia del riñón contralateral, posteriormente radioterapia y quimioterapia y un segundo tiempo quirúrgico en el que se valora si es nefrectomía total o únicamente resección parcial o en cuña (21).

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia en el tumor de Wilms se utiliza con tres fines: curativo, paliativo y de prevención. El blanco es el tumor primario o bien la porción de éste aún viable tras cirugía o radioterapia, las lesiones metastásicas ya sean macroscópicas o microscópicas, sobre todo estas últimas que son metástasis ocultas.

La curación completa sobrevendrá si la lesión primaria

es completamente erradicada y los depósitos metastásicos esterilizados.

D'Angio en 1959 demostró que la Dactinomicina o Actinomicina D potencia la acción de las radiaciones sobre las células neoplásicas, lo cual resulta en un mayor efecto antitumoral.

La quimioterapia puede ayudar a convertir un tumor inoperable en una lesión técnicamente abordable; en la gran mayoría de los casos, dos dosis de vincristina dadas en dos semanas son suficientes para permitir la cirugía de 10 a 14 días después. Sin embargo, solo una indicación precisa como la mencionada y en caso de una hipertensión arterial severa, justifica el utilizar en forma sistémica la quimioterapia preoperatoria ya que esta modificaría la fase clínica así como las características histológicas del tumor (20).

Los fármacos utilizados en la actualidad son la Vincristina y la Actinomicina D en ocasiones unidas a la Adriamicina; todo esto en fases iniciales ya que para los pacientes con metástasis se agrega al tratamiento Ciclofosfamida.

El logro de un efecto antitumoral aditivo o incluso sinérgico sin un aumento prohibitivo de la toxicidad, por medio del empleo combinado de agentes antitumorales de distintas toxicidades ha constituido un importante progreso en el tratamiento de este tipo de tumores. El National Wilms' Tumor Study busca, por medio de su plan prospectivo controlado, cual de los dos medicamentos principales es el mejor agente coadyuvante en el tratamiento del tumor de Wilms y también intenta comparar la quimioterapia combinada con los resultados de cada uno de los medicamentos, administrados por separado. El plan de tratamiento combinado consiste en la administra-

ción de Actinomicina D a razón de 15 mg/kg en 5 días, empezando en el mismo día de la nefrectomía, repitiéndolo 6 semanas después de la nefrectomía y a los 3-6-9-12 y 15 meses; la vincristina a la dosis de 1.5 mg/m^2 de superficie corporal semanalmente, con un total de 8 dosis, empezando en el 7o. día postnefrectomía y en el lo y último día de los cursos de Actinomicina D administrados a los 3-6-9-12 y 15 meses postnefrectomía.

Un segundo plan coadyuvante consiste en cursos repetidos de Actinomicina D a razón de $0.5 \text{ mg/m}^2/\text{día}/5$ días cada 6 semanas, junto con Vincristina a razón de $1.5 \text{ mg/m}^2/\text{semana}$ durante 6 semanas, seguido de Vincristina cada 2 semanas durante otras 6 semanas lo cual ha producido resultados alentadores cuando el tumor se extendía más allá de la fosa renal pero quedaba todavía limitado al abdomen.

En todos los planes de tratamiento combinado que emplean Actinomicina D y Vincristina hay que esperar un aumento de la toxicidad, especialmente en el paciente postoperado que está siendo irradiado. La toxicidad aditiva de la Vincristina y la Actinomicina D determinada según la pérdida de peso, pudo demostrarse en los roedores al principio de las investigaciones sobre la vincristina. Los planes de tratamiento multimodal que emplean combinaciones medicamentosas requieren la vigilancia médica más estrecha y la individualización de los regímenes de tratamiento (2-3-9-22).

En los pacientes que han desarrollado metástasis aún estando con tratamiento de quimioterapia se les maneja con : Vincristina a una dosis de 1.5 mg/kg Intravenoso en 1 día; los días 1 y 8. La Actinomicina D a razón de $20 \text{ mg/m}^2/\text{Intravenoso}$ los días 1-2-3 y 4 y la Ciclofosfamida a razón de $300 \text{ mg/m}^2/\text{Intravenoso}$ los días 1-4 y 8 (23). Esta quimioterapia se repite cada cuatro sema-

nas de acuerdo a lo tolerado. El tiempo promedio de desaparición de las metástasis fue de 28 semanas. El tratamiento de las metástasis pulmonares es con Adriamicina a una dosis de 40-50 mg/m² de superficie corporal intravenoso, dosis única cada 4 a 6 semanas.

RADIOTERAPIA.-

Se han desarrollado técnicas de radioterapia durante algún tiempo y se han modificado paralelamente a la introducción de cada nuevo agente quimioterápico eficaz. Se ha empleado gran variedad de métodos de tratamiento, según la extensión de la enfermedad y el año en que se presentó el paciente. La mayoría de los pacientes con la enfermedad aparentemente localizada se trataron con la nefrectomía, la radioterapia postoperatoria al lecho renal y la quimioterapia. Antes de 1960 la radioterapia preoperatoria se empleaba para reducir el tamaño de la masa tumoral. Más recientemente la quimioterapia ha servido para esta función. El objetivo de la irradiación del lecho tumoral o del abdomen es la erradicación de cualquier tumor residual. Actualmente, los pacientes en la mayoría de los casos se tratan de acuerdo a lo estipulado por el National -- Wilms' Tumor Study.

Los pacientes en estadio I que se escogen para recibir radioterapia postoperatoria y los que presentan una extensión pericapsular localizada (estadio II) se tratan con la bomba de cobalto a través de campos opuestos y paralelos que abarquen el lecho renal y los cuerpos vertebrales en toda su anchura así como la parte superior de la cresta iliaca ipsilateral. La dosis tumor final se calcula en el plano medio y está relacionada con la edad, tal como se expone a continuación:

Del nacimiento a los 12 meses.....sin radiación.
De los 12 a los 18 meses.....1800 a 2400 rads.
De 19 a 30 meses.....2400 a 3000 rads.
De 31 a 40 meses.....3000 a 3500 rads.
De 42 meses o más.....3500 a 4000 rads.

Cuando haya grandes probabilidades de diseminación intra-abdominal (estado III), parte de la irradiación se administra a través de grandes campos de entrada, generalmente en todo el abdomen. En la irradiación abdominal total, las ventanas se extienden desde la parte superior del diafragma hasta la parte inferior de la que forman los orificios obturadores. Se protegen las cabezas femorales. Las grandes ventanas reciben 1500 rads de dosis tumor en 2 semanas a 3000 rads de dosis tumor en 4 semanas. Luego se reducen los campos al área de neoplasia aparente o al lecho renal con 500 a 1500 rads adicionales. La dosis tumor final está relacionada con la edad. La dosis total del riñón contralateral queda limitada a un máximo de 1500 rads. La dosis máxima para el hígado no debe exceder de 3000 rads.

Las metástasis pulmonares se tratan con Actinomicina D — más Vincristina más Adriamicina así como irradiación torácica total con una dosis total de 1250 rads en 2 semanas o 1500 rads en 2½ semanas. Se puede administrar de 500 a 1000 rads adicionales a los grandes nódulos metastásicos, a través de campos pequeños. Estas dosis varían de acuerdo con la institución en que se estén aplicando.

Las metástasis hepáticas se tratan con quimioterapia y — con cirugía si resulta factible una hepatectomía limitada. Sin embargo si la neoplasia no se puede resear a causa de su localización o de su extensión, la radioterapia se administra juntamente con la quimioterapia a la dosis de 3000 rads en 4 semanas.

La dosis tumor para las metástasis en el cerebro, los huesos o los ganglios linfáticos es de 3000 rads en 3 semanas, pudiendo se administrar de 500 a 1000 rads adicionales, naturalmente se administra quimioterapia al mismo tiempo. Para las metástasis cerebrales se irradia inicialmente toda la bóveda del cráneo. No es necesario irradiar todo el hueso para las metástasis esqueléticas, pero se incluye un generoso margen.

PRONOSTICO.-

Dentro de los factores que parecen influenciar el pronóstico se encuentran los siguientes: a) La edad; mientras menor es el niño mayores son las esperanzas de sobrevivida; b) la reacción clínica; buen estado general sugiere localización de la neoplasia y menoscabo de esa condición señala la posibilidad de diseminación del tumor; c) el reporte histológico del tumor. (1-2-3-4-23).

Con el tratamiento integral del tumor de Wilms se ha podido obtener una sobrevivida que varía con los reportes, pero que va del 50 hasta el 92% a dos años en estudios realizados entre 1973 y 1976; sin embargo, reportes más recientes (1980), marcan una sobrevivida a 5 años del 73% lo cual se considera como una dramática mejoría. Se han reportado casos de recurrencia del tumor o de metástasis hasta 5 a 8 años después de que han sido eficazmente tratados con quimio y radioterapia pero aún en estos casos se ha aumentado la sobrevivida. Una de las cosas que han influido para aumentar la sobrevivida es el haber formado grupos cooperativos como es el caso del National Wilms Tumor Study, el cual ha reportado sobrevividas del 100% en los estadios I y II y de 60 a 80% de sobrevivida en el estadio III; en los estadios IV y V han reportado un 50 a 60 % de sobrevivida a cinco años (2-8-10-11-23).

MATERIAL Y METODOS.-

Durante un periodo de cinco años, que abarcó de enero de 1978 a agosto de 1982, fueron tratados en el C.H. 20 de Noviembre del IGSSTE., 12 niños con diagnóstico de tumor de Wilms, ingresaron 5 niños para su tratamiento primario, otros 7 ingresaron para el tratamiento de la enfermedad en su fase tardía, ya que fueron referidos después de haber sido estudiados e intervenidos quirúrgicamente en su lugar de origen.

Debido a que no existe en este hospital un protocolo de estudio y manejo para este tipo de pacientes, no se cuenta con todos los resultados que sería deseable analizar.

RESULTADOS.-

Las características clínicas y los resultados del tratamiento en este grupo de niños proporcionan el marco para la descripción de este estudio.

EDAD.-

De los 12 niños revisados, la edad de máxima incidencia ocurrió en el tercer año de la vida con 4 casos (33%); el promedio de edad fue de 3.5 años, siendo el niño más joven de 8 meses y el más grande de 6 años (tabla). Se vio que estos resultados eran similares a los encontrados en otras series (2-3-4-6-13).

SEXO.-

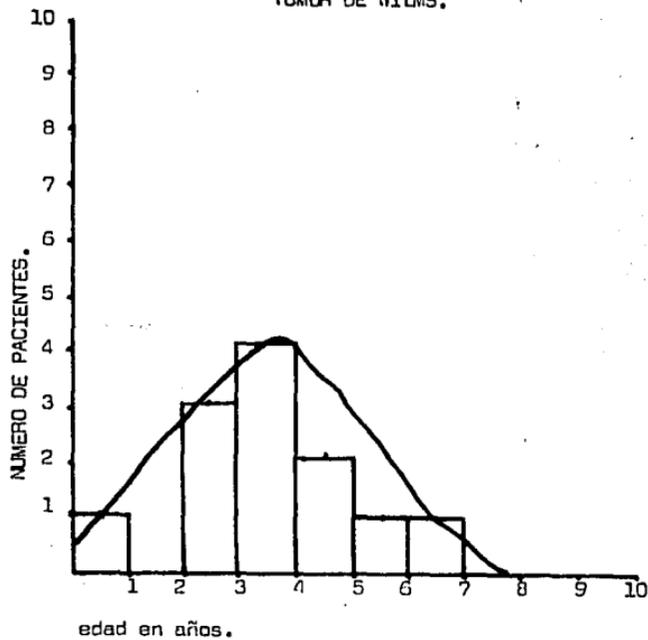
No hubo diferencia estadística en cuanto a sexo; se encontraron 6 pacientes del sexo masculino y 6 del femenino.

TIEMPO DE EVOLUCION.-

Se observó que el tiempo de evolución de los síntomas varió considerablemente, siendo el más corto de 8 días y el mayor de 9 meses; con un promedio de tiempo de 47 días para la re-

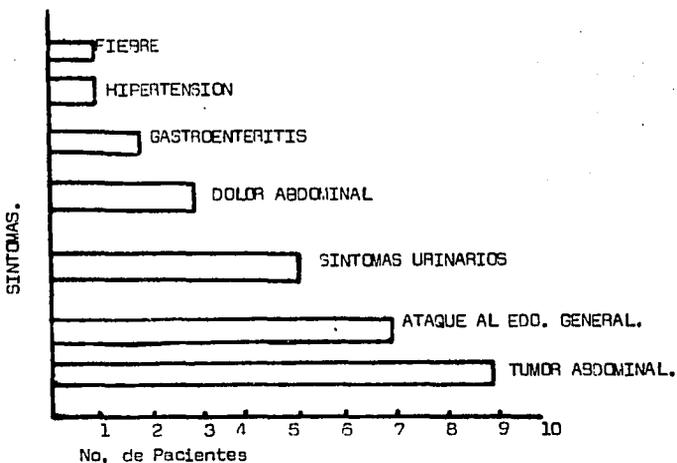
PROMEDIO DE EDAD DE PACIENTES CON

TUMOR DE WILMS.



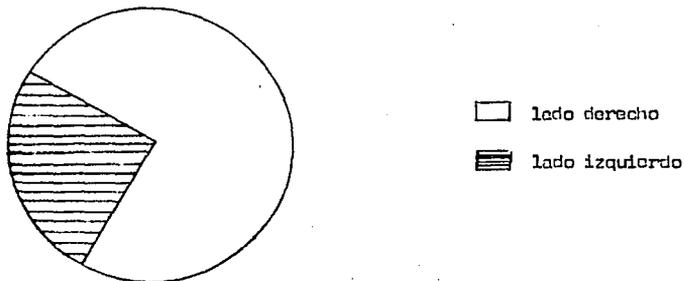
lización del diagnóstico. Una vez realizado éste, el promedio de días a fin de iniciar tratamiento oportuno en la mayoría de los casos la intervención quirúrgica, fué de 9 días como promedio.

SINTOMAS INICIALES.-



Como se ve en la figura el síntoma inicial más importante es el tumor abdominal; de los síntomas urinarios pueden presentarse desde hematuria microscópica hasta disuria y polaquiuria.

LOCALIZACION DEL TUMOR



En esta serie no se presentó ningún caso de bilateralidad; la localización más frecuente del tumor fué del lado derecho y en menor proporción la del lado izquierdo. Encontrando que 9 pacientes (75%) tuvieron el tumor del lado derecho y únicamente 3 pacientes lo presentaron del lado izquierdo (25%).

MALFORMACIONES CONGENITAS ENCONTRADAS.-

Malformación	No. Pacientes	Porcentaje
Tracto urogenital	2	16.67%
Hemihipertrofia	1	8.33%
Implantación de Pabellón Auricular Anormal	1	8.33%
Otros defectos	1	8.33%
TOTAL	5 PACIENTES	42.6%

A pesar que desde hace mucho tiempo en múltiples publicaciones se ha hecho referencia a que los niños que presentan tumor de Wilms tienen un exceso de malformaciones congénitas y de estas las más importantes son la aniridia y la hemihipertrofia y que además existen otro tipo de malformaciones congénitas asociadas como son el retardo mental, los pabellones auriculares con implantación anormal, malformación de vías urinarias y genitales ambiguos en hombres. En esta serie de pacientes pensamos que son pocas en realidad las malformaciones detectadas ya que en su mayoría fueron hallazgos radiológicos (tracto genital) y que solo se encontró un paciente con hemihipertrofia talvés debido a que no son detectadas este tipo de malformaciones en el momento de la exploración.

EXAMENES DE LABORATORIO.-

Entre estos exámenes no se encontró evidencia franca o constante que nos hablara en forma específica de su importancia ya que se presentaron 6 casos de anemia (cifras de hemoglobina menores de 9.5 g%), leucocitosis en 4 pacientes, hematuria microscópica detectada por general de orina en 2 casos; 1 paciente con bacteriuria corroborada por urocultivo con más de 100,000 colonias de E. Coli; Elevación de enzimas (transaminasa glutámico oxalacética, transaminasa glutámico pirúvica, deshidrogenasa láctica y fosfatasa alcalina) en un paciente; ácido vanidilmandélico y catecolaminas normales a los tres pacientes a los que se les tomó. Cobre sérico normal en un paciente al que se le tomó.

HALLAZGOS RADIOLOGICOS.-

De los 12 casos estudiados las características radiológi

cas fueron consistentes con tumoración intrarrenal en los 12 casos. En las placas simples de abdomen el hallazgo más consistente fué de opacidad intraabdominal difusa, con borramiento del psoas y en ningún caso se observaron calcificaciones.

La urografía excretora se realizó en todos los pacientes encontrando como características dilatación, desplazamiento y recha~~z~~amiento del sistema pieloalcal, retardo en la excreción del medio de contraste.

La ultrasonografía se practicó únicamente a tres pacien~~tes~~ lo que representa un 25% del total de pacientes; los hallazgos encontrados en este estudio nos revelan masa tumoral de características no específicas y determinando el polo del riñón dañado.

Se practicaron gamagramas renales únicamente a dos pacien~~tes~~ encontrándose uno con aumento en la captación del polo superior del riñón y otro normal, correspondiéndoles un 16.6%. Se realizaron cinco gamagramas hepáticos encontrándose todos normales, correspondiéndoles un 41.66%.

Se realizó tomografía axial computada en un paciente apre~~ci~~ándose un riñón poliquistico del lado contrario con tumoración a nivel renal contralateral.

Las placas de tórax, fueron tomadas a todos los pacientes desde un ~~pr~~incipio no encontrándose alteraciones al igual que las series de cráneo, así como las de huesos largos.

DESCRIPCION ANATOMOPATOLOGICA.- MACROSCOPICA.- ESTADIOS.

Se encontraron 2 pacientes en estadio I de acuerdo al National Wilms' Tumor Study; con tumoración limitada al riñón con cá

sula intacta, sin invasión a venas, hilios normales, correspondiéndoles un 16.6%. En 2 pacientes se encontró un estadio II; tumor que se extiende a cápsula renal pero no la sobrepasa, con dilatación de uretero y pelvicillas, correspondiéndoles un 16.6%.

En 7 pacientes se encontró un estadio III; en 2 de ellos hubo ruptura del tumor en el acto quirúrgico, a pesar de que clínicamente correspondían a un estadio I; de los 5 restantes, 1 presentaba metástasis a ganglios paraórticos; 3 invasión a venas renales y el último todo esto más émbolos renales tumorales. El último paciente de esta serie no llegó al acto quirúrgico.

TRATAMIENTO QUIRURGICO.-

De los 11 pacientes operados a todos se les realizó nefrectomía unilateral; a 1 paciente se le realizó plastia uretero-pi-
élica del lado contrario por riñón poliquístico; a 2 pacientes se les realizó linfadenectomía retroperitoneal y a 1 se le tomó biopsia de ganglio.

QUIMIOTERAPIA.-

A 2 pacientes se les administró una dosis preoperatoria de Vincristina; los tratamientos recibidos por los 11 pacientes se esquematizan a continuación:

8 pacientes recibieron Vincristina más Actinomicina D.

2 pacientes recibieron Vincristina más Adriamicina.

1 paciente recibió Vincristina mas Adriamicina más Actinomicina D.

El plan de tratamiento con Actinomicina D es a razón de 15 mcg/kg/día/5 días, empezando en el mismo día de la nefrectomía,

repetiéndolo 6 semanas después de ésta y a los 3-6-9-12 y 15 meses; Vincristina a la dosis de 2 mg/m^2 /superficie corporal semanalmente, con un total de 8 dosis como inducción y posteriormente 4 dosis semanales alternadas con la Actinomicina D cada 6 semanas. La adriamicina a la dosis de $40-60 \text{ mg/m}^2$ /Superficie corporal intravenosa en dosis única cada 4 semanas para estadios III y IV.

De estos pacientes únicamente 5 presentaron metástasis las cuales se ejemplifican a continuación:

Sitio	No. Pacientes	Tratamiento.
Pulmón	2	Vincristina más Adriamicina
Hígado	1	Act. D más Adriamicina
Hígado y Pulmón	2	Adriamicina más Ciclofosfamida.
Total	5	

RADIOTERAPIA.-

Se les administró a todos los pacientes por arriba de un año en estadios clínicos de II en adelante; variando la dosis entre 2500 a 4000 rads, aplicándose al lecho tumoral con protección en la mayoría de los casos renal y hepática y en ocasiones de columna. Como se mencionó anteriormente el tratamiento de las metástasis se hace combinado tanto quimioterapia como radioterapia.

MORTALIDAD.-

De los 12 pacientes que fueron tratados únicamente sobreviven 3; de estos 2 estuvieron en estadio I y se encuentran con 12 y 36 meses respectivamente libres de recaída; el tercer paciente presentó metástasis hepáticas a los 8 meses de tratamiento y actualmente con 48 meses libre de recaída. Este último paciente a su ingreso presentaba un estadio clínico III.

De los 8 pacientes restantes en 1 se ignora su evolución ya que se dió de alta voluntaria durante el tratamiento. De los otros 7 restantes únicamente 2 pacientes correspondieron a estadio clínico II que representa un 27,2%. Los otros 5 presentaban un estadio clínico III que representa un 63,3%. Todos fallecieron antes de 1 año de tratamiento.

DISCUSION.-

Se revisaron 12 expedientes encontrando como causa fundamental de mortalidad en la gran mayoría de pacientes el hecho de que ingresaron a esta institución tratados inicialmente en su lugar de origen, desconociendo quién realizó el diagnóstico y en qué momento en la mayoría de los casos. De los pacientes atendidos inicialmente en esta unidad, debido a que no existe un protocolo de estudio para este tipo de pacientes no se especificaron todos los datos que sería deseable analizar.

En cuanto a edad, sexo, localización del tumor así como síntoma de inicio no hay divergencia con respecto a los reportes de otros autores.

En lo que respecta a las malformaciones congénitas, se encontraron en pocos pacientes probablemente debido al hecho de que no se está familiarizado con las alteraciones congénitas que presentan y por lo tanto no se les realiza una exploración adecuada ni un estudio genético.

En cuanto a los exámenes de laboratorio estos deben realizarse como una ayuda diagnóstica y en un momento dado para ayudar a realizar un diagnóstico diferencial. En esta serie dado que un porcentaje elevado de los pacientes se enviaron ya manipulados quirúrgicamente, no se contó con dichos exámenes en forma completa. En los que fueron recibidos inicialmente en esta institución tampoco se les realizó a todos ya que en la mayoría de los casos son mal canalizados y la vía de ingreso al hospital no siempre es por Oncología Pediátrica.

De acuerdo con los datos radiológicos, todos los pacientes fueron intervenidos con diagnóstico de tumoración intrarar-

nal, por lo tanto el porcentaje de error diagnóstico radiológico es nulo. Las placas de tórax fueron tomadas desde un principio no encontrándose lesiones metastásicas; sino en estudios subsecuentes. La urografía excretora fué la entidad con más valor diagnóstico la cual fué realizada en todos los pacientes de la serie.

Se observó que uno de los errores en el manejo de estos pacientes es el hecho de que no existe ningún reporte microscópico del tipo histológico del tumor, ya que todos son reportes macroscópicos de la pieza quirúrgica y como hemos visto la sobrevida y el pronóstico esta en relación con el tipo histológico predominante.

En el tratamiento quirúrgico la habilidad y el conocimiento del cirujano es muy importante, por lo cual deberán valorarse varios parámetros entre los cuales tenemos:

- 1.- Debe tenerse un criterio de inoperabilidad del tumor ya que de ésta manera se pueden utilizar tratamientos afines (quimioterapia) con objeto de disminuir el tamaño del tumor cuando éste rebase la línea media. Como observamos en esta serie; en dos de nuestros pacientes con estadio inicial I que presentaron ruptura del tumor durante el acto operatorio y consiguientemente cambieron a estadio III para presentarse en ambos casos metástasis pulmonares y hepáticas, lo que concuerda con la bibliografía revisada.
- 2.- La extensión del tumor debe marcarse con grapas a fin de facilitar el tratamiento radioterapéutico.
- 3.- En todos los casos debe realizarse biopsia de ganglios del hilio renal y la región paraórtica ya que como se vió en esta serie, de los 11 pacientes intervenidos únicamente a 3 se les realizó dicho procedimiento.

La radioterapia empleada está en relación con otros reportes. En estadios I y II en menores de 1 año no recibieron radioterapia. En estadios II mayores de 12 meses; III y IV recibieron radioterapia al lecho renal en una dosis que varió de 2500 a 4000 rads.

La quimioterapia al igual que la radioterapia está de acuerdo con otros reportes; a los estadios I y II vincristina más actinomicina D; a los estadios III y IV vincristina más actinomicina D y adriamicina. Los estadios I y II menores de 1 año recibieron quimioterapia solo por seis meses. Los estadios II y III mayores de 1 año recibieron quimioterapia por un lapso de 24 meses.

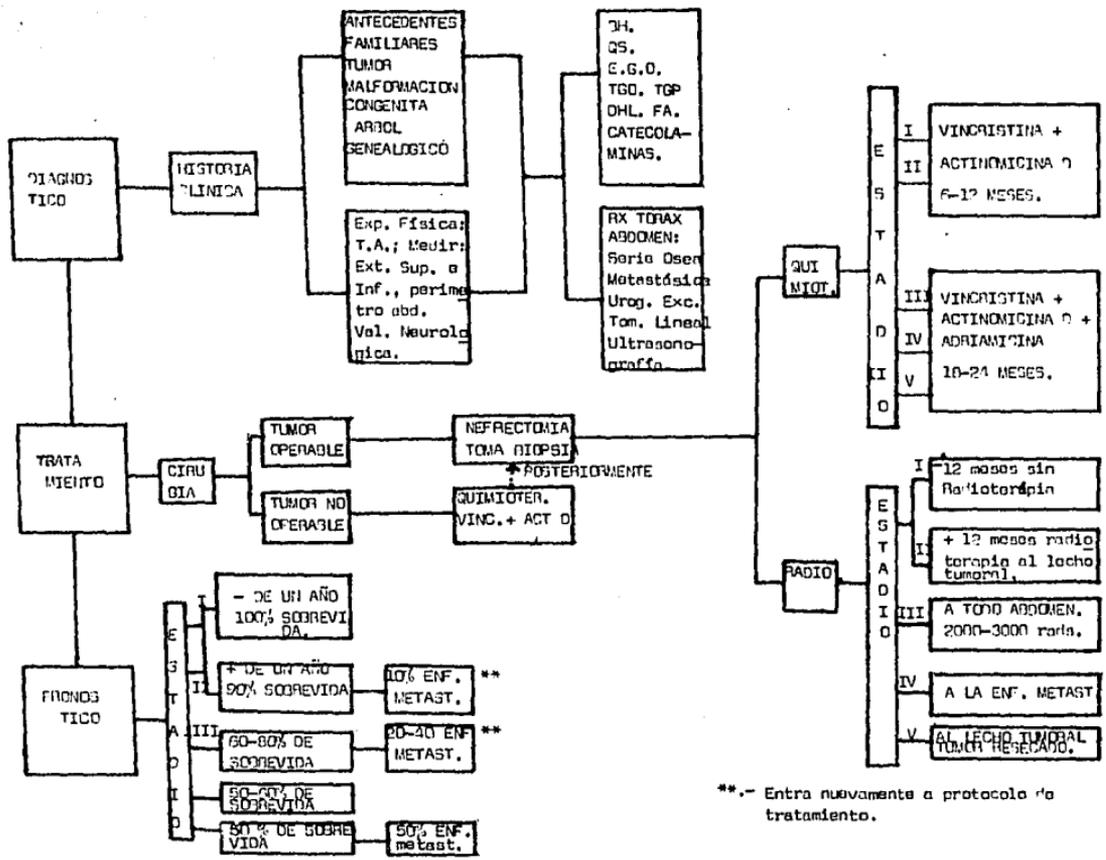
La enfermedad metastásica fue tratada con radioterapia al sitio afectado más quimioterapia con adriamicina y/o ciclofosfamida lo cual va de acuerdo con otros reportes del tratamiento.

La alta mortalidad observada en este hospital esta dada por varios factores entre los que destacan:

- 1o.- El mayor número de pacientes son remitidos en etapas clínicas muy avanzadas o ya manipulados quirúrgicamente.
- 2o.- El no haberse establecido un criterio de operabilidad y haber mayor número de accidentes transoperatorios (ruptura del tumor)
- 3o.- Que a pesar de ser adecuado el manejo terapéutico integral, aún se ve el abandono del tratamiento por parte del paciente.

En base a lo anterior se propone el siguiente protocolo de estudio y tratamiento:

ESQUEMA DE MANEJO Y TRATAMIENTO DEL TUMOR DE TIROIDES.



**.- Entra nuevamente a protocolo de tratamiento.

COMENTARIO.-

Entre los factores que influyen en el pronóstico del niño con tumor de Wilms se encuentran fundamentalmente el diagnóstico - oportuno cuando el tumor se encuentra en etapa temprana. Es evidente la necesidad de que el pediatra y el médico general consideren que el examen clínico completo rutinario del niño aparentemente sano para la detección de masa intraabdominal es de vital importancia y que ante la menor sospecha de masa renal, debe seguir la secuencia de estudios referidos en este protocolo.

Una vez establecida la existencia de tumor renal, el niño debe ser referido a centros hospitalarios donde se cuente con el personal y equipos necesarios para su manejo multidisciplinario que incluye cirugía, radioterapia y quimioterapia con cuya combinación se ha demostrado claramente que se alcanzan altos porcentajes de curación.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Gates G.F.: Miller J.H., Stanley P.: Necrosis of Wilms Tumors
J of Urologi., 123: 916-920, 1980
- 2.- Sutow: Oncología clínica pediatrica, 2ª ed: Chapt 16, p. 439-
466; 1975
- 3.- Salas Martínez: Las neoplasias en los niños. Chapt 11, p.110-
125; 1980.
- 4.- Beckwith J.B.: Palmer N.F.: Histopathology and prognosis of
Wilms tumor. Cancer., 41: 1937-1948, 1978.
- 5.- Marsden H.B. et al: Bone Metastasizing renal tumor of child-
hood. Cancer., 42: 1922-1928, 1978.
- 6.- Arce R.G. et al: Tumor de Wilms. Bol. Med. Hosp. Infant.: 35-
2: 367-379, 1978.
- 7.- Yong J.L., Miller R.W.: Incidence of malignant tumors in US
children. J. Pediatrics., 86: 254-258, 1975.
- 8.- Erlich R.M.: Goodwin W.E.: Surgical treatment of nephroblasto-
ma. Cancer., 32: 1145-1149, 1973.
- 9.- Wataru S.W.: Chemoterapy in Wilms' tumor. Cancer., 32: 1150-
1153, 1973.
- 10- D'Angio G.J. et al.: The treatment of Wilms' Tumor. Results -
of the National Wilms' Tumor Study. Cancer., 38: 633-646,
1975.

- 11.- Isselbacher, Adams, Branwald. Harrison's principles of Internal Medicine. 9th ed. p. 1356: 1980.
- 12.- Robbins, Cotran: Pathologic Basis of Disease, 2nd ed. p. 1181-1182; 1979.
- 13.- Nelson, Vaughan, et al.: Textbook of Pediatrics. 11ed. p. 1447-1449; 1979.
- 14.- Shah K; Wasan S., Lott S.: Wilms tumor in adolescence., J. of Urology., 121: 365-366, 1979.
- 15.- Garret R.A. et al.: Bilateral Wilms tumors. J. Urol., 120: 586-588; 1978.
- 16.- Yunis J.J.: Ramsay N.K.: Familial Occurrence of the aniridia-Wilms tumor Syndrome with deletion 11 P13-14.1. J. Pediatrics 96: 1027-1030. 1980.
- 17.- Riccardi V.M. et al.: Chromosomal imbalance in the aniridia-Wilms' tumor. Association: 11p Interstitial Deletion. Pediatrics.: 61 (4) 604-610, April 1978.
- 18.- Cotlier E. et al: Aniridia, cataracts, and Wilms' tumor in monozygous twins. Am. J. of Ophth.: 85: 129-132, 1978.
- 19.- Maurer H.S. et al: The role of genetic factors in the etiology of Wilms' tumor. Cancer.: 43: 205-208, 1979.
- 20.- Borrego R.R. et al.: Tumor de Wilms con extensión a corazón. Informe de 1 caso. Acta Pediat. Med.: 1(4) 179-233, 1980.

- 21.- Bishop H.C.: Tefft M.: Survival in bilateral Wilms' tumor. Review of 30 National Wilms' Tumor Study cases. J of Pediatric Sur.: 12 (5) 631-638, October 1977°
- 22.- Jenkin R.T.D.: Tratamiento del tumor de Wilms.: Clinic. Pediatric of North America: 4-147-160, 1976.
- 23.- Ortega J.A. et al.: Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide (VAC) chemotherapy for recurrent metastatic Wilms tumor in previously treated children.: J Pediatr.: 3(1) 502-504, March 1980.
- 24.- Mc Cauley R.G.K. et al: Wilms tumor extrarronal. Am J. Dis. Child.: 133, 1174-1177, Nov. 1979.
- 25.- D'Angio G.J. et al.: Wilms' tumor: An update. Cancer.: 45: 1791-1798, 1980.
- 26.- Tabbi K.: Gross S., Wilms tumor in a mother and child.: J. Pediatric.: 1026-1027, June 1978.
- 27.- Lemerle J. et al.: Wilms' tumor: Natural history and prognostic factors.: Cancer: 37: 2557-2566, 1976. '