

11237



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios Superiores
Centro Médico La Raza I.M.S.S.

368

“CORRELACION CLINICA E HISTOPATOLOGICA EN LA EVALUACION DEL NEFROBLASTOMA”

T E S I S

Que para obtener el título de:

CIRUJANO PEDIATRA

P r e s e n t a :

DRA. MARIA EUGENIA VILAR RODRIGUEZ

Asesores de Tesis:

Rosa Vaca
DRA. ROSA VACA GONZALEZ

DR. JOAQUIN AZPIROZ CONTRERAS

Hector Rodríguez Mendoza
Profesor Titular del Curso:

DR. HECTOR RODRIGUEZ MENDOZA.

México, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

Fué el mejor de los tiempos y también el peor,
Fué la edad de la sabiduría y también de la necedad,
Fué la época de la fé y también de la incredulidad,
Fué el período de la luz y también de las tinieblas,
Fué la primavera de la esperanza y el invierno de
la desesperación.

Charles Dickens.

" A LOS NIÑOS "

I N D I C E :

<u>CAPITULO:</u>	<u>PAGINA:</u>
I INTRODUCCION	1
II ETIOPATOGENIA	4
III CARACTERISTICAS CLINICAS	8
IV CLASIFICACION Y TRATAMIENTO	11
V PRONOSTICO	17
VI MATERIAL Y METODOS	21
VII RESULTADOS	27
VIII CONCLUSIONES	29
IX BIBLIOGRAFIA	30

C A P I T U L O I .

INTRODUCCION.

El cáncer continúa siendo una de las causas -- principales de mortalidad en los países desarrollados en niños de 1 a 14 años, y aunque su mortalidad es elevada, se ha demostrado que se puede abatir con una -- oportuna detección.

El espectro de los tipos de cáncer en los niños difiere fuertemente de los adultos. Los tipos más frecuentemente encontrados en los niños son las leucemias, tumores embrionarios y sarcomas. Los adenocarcinomas y carcinomas, los cuáles constituyen la mayoría de los tumores en los adultos, son raros en la infancia. (1). La distribución anatómica del cáncer también difiere significativamente en los adultos y en los niños. (2).

El cuidado óptimo del niño con cáncer incluye terapia multimodal y manejo interdisciplinario tan -- efectivamente desarrollado por Farber (3), en la cuál la cirugía juega un papel primordial.

El tumor de Wilms es la neoplasia abdominal y del sistema genitourinario más común en la niñez; por lo que todo paciente en edad pediátrica, principalmente aquellos entre los 2 y 5 años con masa abdominal -- palpable, debe estudiarse con fines a descartar dicha tumoración.

Obviamente el manejo del niño con cáncer debe incluir el seguimiento a largo plazo del niño para detección, corrección y si es posible, prevención de -- efectos deletéreos tardíos. La estadística de supervivencia en los niños con cáncer debe medirse en términos de calidad de vida, morbilidad a largo plazo y mortalidad relacionada con la terapia. (4).

El tumor de Wilms es una neoplasia embrionaria maligna de histología mixta que involucra el riñón y - cuyo epónimo se deriva de Max Wilms, un cirujano alemán, quien en 1800 publicó un tratado por el cual éste tumor se conoce por su nombre. En 1872 Eberth hizo la primera descripción patológica útil de la tumoración y la llamó mioma sarcomatoso renal, sugiriendo que este tumor podría ser secundario a una degeneración de los restos del cuerpo de Wolff y del metanefros. En 1894 - Israel comunicó la primera cura operatoria 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. En 1943, Wisel y cols. con nefrectomía como único tratamiento dan un porcentaje de cura del 16%. Gross y Neuhasser en 1950, encuentran una sobrevida del 47.3% al agregar en forma rutinaria radioterapia postoperatoria al lecho tumo--- ral. Farber en 1954 incluye la actinomicina D en el -- tratamiento y en 1966 publica un 81% de sobrevida a -- dos años cuando la droga se usa en combinación con radioterapia. (5.6).

A partir de los años 70, se instituye en los - Estados Unidos de Norte América el grupo de estudio -- del tumor de Wilms que integra grupos de investigación e Instituciones interesadas en esta entidad patológica y están combinando esfuerzos en una investigación multidisciplinaria que contestarán a corto plazo algunas de las preguntas que se hacen en relación con la terapia del padecimiento. (7.8.9.10.11.12.13.14). Desde - estos años se establece la agrupación por etapas clínicas de acuerdo con la evaluación de la enfermedad para normar el pronóstico y el tratamiento. Se dividen - de acuerdo con esta clasificación en estadíos I, II, - III, IV y V. (15.16.17.18.19.20.).

Se han hecho intentos para correlacionar la -- apariencia histológica del tumor de Wilms con el curso clínico del paciente. En 1961, Hardwilck y Stowes - (21) estudiaron 52 pacientes con tumor de Wilms estableciendo 6 grupos basando la clasificación de estos - tumores en la semejanza del mismo con el desarrollo normal del tumor encontrando una relación significativa -

entre la actividad biológica del tumor con el tipo histológico, encontrando mayor mortalidad en los grupos - menos diferenciados, concluyendo que se puede establecer un intento estadísticamente válido del pronóstico, partiendo de las características anatómicas del tumor. En 1973 Jereb (22) analizó 112 pacientes con tumor de Wilms basando su clasificación histológica en la apariencia celular y el grado de diferenciación en 3 tipos: 1.) Altamente diferenciado; 2.) Moderadamente diferenciado; y 3.) Pobremente diferenciado. Y encontró que el tipo histológico es el factor más importante -- que influye en la sobrevida, y el segundo factor en el índice de curación.

En 1973 Currie (23) y cols., intentaron establecer una correlación histopatológica postulando 3 categorías dependiendo del grado de estroma embrionario, elementos epiteliales, estructuras tubulares y glomerulares y elementos mesoteliales; encontrando que el tipo histológico mostró ser el índice más fidedigno de pronóstico con una sobrevida del 100% en el tipo más diferenciado, 66% en el medianamente diferenciado, y el 10% en el pobremente diferenciado. En 1975, Lowler (24) y cols., establecieron una comparación de los hallazgos histológicos con el estadio clínico y la sobrevida, encontrando que la clasificación histológica estuvo significativamente relacionada con el estadio y la sobrevida. Finalmente, en 1975, Beckwith (25) y cols. asocian la evolución de la enfermedad de acuerdo con el patrón histológico, agrupando los diversos tipos en epitelial y mixto en el grupo de histología favorable, y en anaplásico (focal o difuso), así como el sarcomatoso en el de histología no favorable.

CAPITULO II.

ETIOPATOGENIA.

Estos tumores son definidos como neoplasias -- primarias compuestas de células parecidas al blastema, con o sin diferenciación tubular, glomérulos, mesénquima 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 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 embrioma 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 a un tumor hereditario, o en una célula somática dando como resultado a un nefroblastoma no hereditario (14 G) (26). Knudson y cols (15 G) (27) 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 a inmunidad antitumoral específica. Sin embargo, -

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

los resultados nunca fueron consistentes (28.29). - - Wertheim y cols (30) sugieren una asociación posible - entre el tumor de Wilms, el neuroblastoma y el virus - citomegálico, sobre la base del hallazgo de anticuer- - pos de fijación de complemento contra este virus en un - porcentaje alto de pacientes con estos tumores. La lo- - calización extrarrenal de este tumor favorece la teo- - ría de Wilms, que postula que el tumor se origina de - remanentes de tejido mesodérmico indiferenciado antes - de que se desarrollen los derivados mesodérmicos del - miotomo, esclerotomo y nefrotomo. (31.32.).

Los hallazgos recientes de Kou (33) de tejido - nervioso modificado conteniendo células ganglionares - en este tipo de neoplasia, son difíciles de reconci- - liar con la opinión generalizada de que el tumor surge - de las células metanéfricas del blastema.

Histopatológicamente existen elementos carcino- - matosos 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, te- - jido mixomatoso y en ocasiones grasa, hueso, vasos san- - guíneos y cartílago; se han encontrado además focos - de atipismo celular (anaplasia). La estructura micros- - cópica del nefroblastoma en una reminiscencia del desa- - rrollo embrionario del riñón (metanefro) que persiste - con crecimiento continuo e indiferenciado.

Macroscópicamente el tumor tiene una pseudo- - cápsula fibrosa que se haya invadida en más de la mi- - tad de los casos; sobre la superficie pueden encontrar - se vasos sanguíneos dilatados e ingurgitados. Al corte, - el tumor presenta un aspecto cerebroide con zonas ca- - racterísticas de licuefacción con necrosis y hemorra- - gia, es raro encontrar calcificaciones.

Hay un ligero predominio de afección por el la- - do izquierdo. En el momento de efectuar el diagnóstico - inicial un 20 a 50% de los pacientes presentan disemi- - nación de la neoplasia. Collins (34) cree que alrede- - dor de un 25% de los casos alcanzan un tamaño que per- - mite el reconocimiento clínico sin presentar metásta- - sis a distancia. El sitio más común de metástasis es -

el pulmón, después hígado, riñón opuesto, y menos comúnmente huesto.

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 preoperatorio. La propagación a la vena cava y desde ahí a la vena y parénquima 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 (35) 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 diferencia---ción 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. (36).

Durante el primer año de vida, algunos de los tumores renales son atípicos tanto en su morfología como en su pronóstico y se denominan "nefromas mesoblásticos". De hecho parece existir un concenso general al presente, de que el tumor de Wilms congénito es extremadamente raro. 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 leiomiomatosas y fibrosas.

Aún cuando esta neoplasia es invasiva localmente, estos tumores congénitos generalmente no metastatizan. La mayoría de las muertes asociadas con éste tumor se han debido a radioterapia, quimioterapia, o a complicaciones postoperatorias, sin embargo, se han reportado dos casos de recurrencia. (37:38.39).

Kiesewetter ha descrito un caso que puede representar a la enfermedad metastásica. Se considera este tumor como una variedad diferencial de nefroblastoma (40).

El complejo de nefroblastomatosis-blastema renal medular comprende un complejo raro de lesiones en el riñón infantil, generalmente poco entendidas, las cuales se cree son intermediarias entre la malformación y la neoplasia. Las lesiones son agregados subcapsulares, bilaterales, 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. A la primera se le reconoce como blastema renal nodular y a la segunda 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 metanefrogénico parcialmente diferenciado y no diferenciado. Esta característica histológica distingue a estos casos del quiste multilocular del riñón. En la presencia de elementos blastematosos metanefrogénicos, el problema debería ser denominado en forma adecuada como nefroblastoma diferenciado parcialmente quístico o nefroma quístico. (41). Casi todos estos casos han sucedido en niños menores de 2 años.

C A P I T U L O I I I .

CARACTERISTICAS CLINICAS.

Es una enfermedad de la primera y segunda infancia, acercándose a los 3 años la edad de mayor frecuencia. Más del 90% aparece antes de los 6 años. Casi todos los tumores renales de los niños son nefroblastomas. (42).

La duración de los síntomas antes de efectuar el diagnóstico alcanza alrededor de los 2.5 meses. La presentación más común es el descubrimiento accidental de una masa abdominal, a menudo de gran tamaño, ya sea por la madre o por 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 2o. síntoma en frecuencia y ocurre en 26 a 33% de todos los casos publicados (43). Snyder y cols. (44), publicaron una incidencia similar de dolor, y 3% de estos pacientes tenían el diagnóstico inicial de apendicitis. Rossenfeld y cols. (45) enfatizan la importancia de palpar completamente el abdomen de cualquier niño con sospecha de abdomen 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 existencia de nefroblastoma que ocasionalmente puede presentarse de ésta manera.

El dolor es más bien abdominal que en el costado. Se cree que sea secundario a 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 - del uretero, constituyendo un signo de muy mal pronós- tico. La clásica tríada sintomática de los tumores re- nales de los adultos (hematuria, dolor y tumoración), - está invertida en los nefroblastomas de los niños. La hipertensión en grado leve ocurre hasta en un 30% de - los casos. La causa es desconocida, pero existen dife- rentes posibilidades: Se piensa que pudiera ser debida a la oclusión parcial de los vasos renales, al riñón - de Goldblatt, o a la formación y absorción de sustan- cias presoras, la secreción de renina por un nefroblas toma es un hecho ocasional y puede causar además de -- hipertensión desequilibrio hidroelectrolítico. (46). No existe relación cuantitativa demostrable entre la - masa de tejido tumoral y la presencia o grado de la hi - pertensión. (47).

La fiebre aparece en una quinta parte de los - pacientes, probablemente asociada por los mismos facto - res del dolor, o ser debida a la liberación de proteí- nas por parte del tumor, La fiebre de origen desconoci do 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 ruptura espontánea o traumática den - tro de la cavidad peritoneal, ocasionando diseminación de sangre y células tumorales (48). Raramente un pa - ciente puede presentarse con una hemorragia aguda den - tro del tumor, desarrollando rápidamente masa abdomi - nal y anemia. (49).

Aún cuando el nefroblastoma es raro en los - - adolescentes y más en adultos, se han descrito casos, siendo la presentación algo atípica y en algunos ca- - sos con hematuria y hemospermia. El tumor de Wilms ha sido reportado en familias. (50). El posible papel de - la herencia es desconocido pero se encuentra bien des - crito por Strong. (51).

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 (52). Una revisión de la literatura nos indica que son 9 casos bien documentados de tumor extrarrenal de Wilms; 4 de estos surgieron de un teratoma, los 5 restantes en los cuales no se encontraron componentes teratomatosos, surgieron posiblemente de restos embrionarios de tejido renal. El tumor que se origina de un teratoma desarrolla a partir de tejido mesodérmico indiferenciado.

Los defectos congénitos que se asocian más frecuentemente con el tumor de Wilms son la aniridia esporádica y la hemihipertrofia. Miller y cols. fueron los primeros en mencionar la asociación de esta neoplasia y la aniridia congénita esporádica, encontrando anomalías congénitas en 66 (15%) de 440 pacientes con nefroblastoma.

Se han publicado anomalías cromosómicas tales como trisomía 18, pseudohermafroditismo, y la translocación B-C (53,54). El síndrome de Beckwith (macroglosia y hemihipertrofia) se asocia también con una frecuencia aumentada de nefroblastoma. La manifestación inicial de 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 renales 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 mucopolisacáridos. Recientemente se ha sugerido una asociación con neurofibromatosis. (55).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CAPITULO I V .

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 a muchas de las preguntas que se hacen en relación a la terapia óptima de este padecimiento.

En los últimos años se han elaborado varios -- sistemas de estadificación clínico-patológicas del padecimiento (56.57), 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) El criterio utilizado para la estadificación se basa -- en el éxito del cirujano para obtener un espécimen antómicamente 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 resecado. Cápsula 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 resecado. 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 con diseminación no hematogéna limitada al abdomen: Uno o más de lo siguiente ocurre: a) El tumor fué biopsiado 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 resecado completamente 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 esta 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 principio de los años cuarenta se publicaban sobrevidas del 16 al 20% utilizando únicamente nefrectomía.

El tratamiento quirúrgico del tumor de Wilms debe considerarse como urgente. Dentro de las primeras 24-48 hrs. 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 nefrec-

tomía 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, así como el examen del riñón opuesto, proporciona un adecuado campo operatorio y la extirpación de las propagaciones tumorales locales. Los tumores excepcionalmente grandes pueden abordarse mediante una vía combinada tóraco-abdominal.

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. De 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 indicada una biopsia, quimioterapia y radioterapia postoperatoria; una segunda exploración está 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 los grandes tumores necróticos es la embolización preoperatoria con el objeto de aumentar el rango de reseabilidad y para disminuir las pérdidas sanguíneas.

En cuanto a la resección de lesiones metastásicas pulmonares 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.

Quando se utiliza radioterapia a las metástasis en combinación con quimioterapia y resección qui-

rúrgica de los nódulos tumorales residuales se han obtenido los mejores resultados. En el manejo de pacientes con metástasis pulmonares en el NWTs II se recomienda la toracotomía para la remoción de nódulos residuales después de la administración de 1,400 rads a ambos campos pulmonares.

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

En 1950 se instituye la radioterapia rutinaria postoperatoria al lecho tumoral en el esquema de tratamiento. Gross y Neuhausser publican una sobrevida del 47.3% con éste método. Esta 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 postoperatorio inmediato (en las primeras 24-48 hrs), ésta es bien tolerada, a menos que se aplique quimioterapia concomitantemente con Actinomicina, ya que ésta posee propiedades radiomiméticas.

La radioterapia se aplica al lecho tumoral con el objeto de eliminar las células cancerosas que pudieran haberse liberado localmente en el momento de la extirpación del tumor. El tamaño del campo de radiación depende de la diseminación local del tumor determinada en el momento de la cirugía y el reporte histopatológico; la dosis a administrar depende de la edad del paciente.

Las dosis de radiación recomendadas son:	
<u>EDAD (MESES)</u>	<u>DOSIS (RADS)</u>
Menos 18	1800-2400
19-30	2400-3000
31-40	3000-3500
41-o-más	3500-4000

La mayoría de los autores están de acuerdo en no indicar radioterapia preoperatoria, a menos de que se detecte por los estudios radiológicos diagnósticos un tumor grande, invasivo. Sin embargo, antes de pensar en radioterapia en estos casos, es aconsejable realizar una biopsia para identificar histológicamente el 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 éste período del tratamiento. 3) El peligro de diseminación por la inevitable manipulación del niño y del tumor. 4) La presencia de tejido cicatricial que 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%.

La radiación postoperatoria ha sido generalmente aceptada y se administra en forma rutinaria a los casos que lo ameriten, en casi todos los centros especializados.

Actualmente se utilizan las siguientes drogas en el manejo de estos tumores:

* Actinomicina D (AMD) a razón de 15 mcgr/kg/día por 5 días. Con una dosis total de 75 mcgrs/kg/ciclo. - La dosis diaria no debe exceder de 500 mcgrs. y puede ser menor de 15 mcgrs/kg si la cantidad completa no es bien tolerada. Si se administran 10 mcgs/kg debe continuarse esta dosis hasta completar 7 días. La AMD se inicia en el postoperatorio inmediato; se repite el ciclo a la 6a. semana, al 3er. mes de iniciado el tratamiento y luego cada 3 meses, hasta llegar al 6 y 15 meses.

* La vincristina se administra a $1.5\text{mg}/\text{m}^2$ s.c. intravenoso, una vez semanalmente. La dosis única no debe exceder de 2 mgs. Cuando se combina con los ciclos de actinomicina, la vincristina puede darse los días primero y quinto. La VCR es recibida por el paciente en forma intensiva; 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 PO.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

* La Adriamicina (ADR) $60\text{mgs}/\text{m}^2$ s.c. IV, a la 6a. semana y 4.5, 7.5, 10.5 y 13.5 meses. La primera dosis debe reducirse a $30\text{ mgs.}/\text{m}^2$ 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 kgs. debe de calcularse de acuerdo al peso ($2\text{mgs.}/\text{kg}$) también por m^2 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 $20\text{mg}/\text{m}^2$ IV, se administra por 3 días sucesivos (total $60\text{mg}/\text{m}^2$ por ciclo), a intervalos de 6 semanas por un total de 7 ciclos ($420\text{ mgs}/\text{m}^2$) dosis total.

CAPITULO V.

P R O N O S T I C O.

Collins (58) propuso una forma 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 embrionario de Wilms sólo puede haber estado creciendo durante un período total constituido por la edad cronológica, más los 9 meses de gestación. Si estos hechos son ciertos, las recidivas deberían aparecer dentro de éste espacio de tiempo después de la terapéutica definitiva, o no aparecerán nunca. Este principio del período de riesgo ha proporcionado el índice más seguro hasta aquí descrito para el pronóstico individual. El tumor de Wilms tiene el mayor porcentaje de sobrevida de 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; tamaño del tumor, predominio de elementos epiteliales -- sobre los elementos sarcomatosos (59.60), grado de diferenciación del componente celular maligno y el estadio del tumor en el momento del diagnóstico.

Kumar y cols. hicieron un análisis retrospectivo de la invasión vascular y capsular de 52 pacientes tratados por tumor de Wilms en un período de 10 -- años. Dos hallazgos parecieron particularmente importantes: 1) La recurrencia total 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 a 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 mi-

croscópico es básico para evidenciar la invasión vascular y estadificar propiamente al tumor. La frecuencia aumentada de metástasis que se asocia con invasión vascular, sugiere que la quimioterapia sistémica debe enfatizarse en estos pacientes. Así mismo, sugieren que si no se detecta invasión vascular, y el tumor está bien encapsulado, la radioterapia local puede reducirse o eliminarse.

Jereb y cols (22) 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 influía en la sobrevida y el segundo factor en importancia que influía en 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 influyeron importante en el pronóstico.

Se han hecho varios ensayos para correlacionar la histopatología con el pronóstico, pero ninguno ha sido aceptado por la generalidad. En la revisión hecha por el NWTS I, en la que se incluyeron 359 pacientes protocolizados y 171 pacientes no protocolizados (un total de 530 pacientes), 477 pacientes disponían de un adecuado material histológico; lo más notable del estudio en cuanto a pronóstico es que se encontró 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 de muerte. Los resultados de este estudio sugieren que la clasificación histológica 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 futuros del protocolo de tratamiento.

La edad en el momento del diagnóstico fué un indicador pronóstico en los pacientes del grupo I del NWTs. La sobrevivida a dos años libre de tumor en niños menores de 2 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 los 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 postoperatoria.

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 1100 a 1400 en casos de enfermedad metastásica se ha visto asociada con volúmenes de pulmón reducidos moderadamente en su función. Se ha visto que la función renal no se altera -- si la radiación al riñón restante no sobrepasa de 1200 rads, arriba de ésta dosis es inevitable en alguna forma la nefritis post-radiación. Aunque la frecuencia de infección 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 a lo que se refiere a los sobrevivientes a largo plazo. En 81 pacientes estudiados por Risenborough se observó que además de las alteraciones iniciales encontradas en las vértebras individualmente dentro del campo de radiación en 39 casos subsecuentemente se desarrollaron deformidades aparentes, y permanentes. Lo importante de la observación, es que hasta el brote de crecimiento en la adolescencia, éstas deformidades tenían la tendencia a permanecer leves; pero posteriormente progresaban; y en 7 pacientes la escoliosis fué lo suficientemente severa como para requerir fusión espinal.

Se ha publicado la presentación de leucemia en 5 niños algunos años después de terminado el tratamiento y aparente sobrevivida libre de tumor. Aún cuando parecería 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 predis--
puestos en forma natural a la leucemia y a otras neo--
plasias. La investigación de los registros de 10 cen--
tros de Oncología Pediátrica en EEUU ha puesto de mani--
fiesto a 102 niños con más de una neoplasia maligna. -
En este grupo de tumor de Wilms y el retinoblastoma es
tuvieron sobrerrepresentados y la leucemia y los tumores
cerebrales tuvieron un índice bajo. Osteosarcomas y con--
drosarcomas, fueron las neoplasias malignas secundarias
más frecuentes. La radiación se asoció con 69 neopla--
sias malignas secundarias. El intervalo entre la radio--
terapia y el desarrollo de la neoplasia varió entre 5
meses y 24 años (media 8 años). Sólomente 5 se desarro--
llaron en menos de 24 meses. A pesar de estas complica--
ciones tardías, la eficacia de la radioterapia para --
prevenir la recaída local en los pacientes que presen--
taban extensión de tumor unilateral, es irrefutable.

Los autores concluyen "que el tumor de Wilms -
sarcomatoso" representa una entidad clínico-patológica
distinta identificable morfológicamente y que es me--
jor descrita como sarcoma renal. Reconocer esta enti--
dad puede ser de importancia pronóstica y podría in--
cluir en el futuro los programas de tratamiento.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

C A P I T U L O V I .

MATERIAL Y METODOS.

En el Servicio de Cirugía Pediátrica del Hospital General, Centro Médico La Raza, los pacientes se han manejado de acuerdo con el estadio clínico de la enfermedad, cuyos criterios han sido aceptados mundialmente y que se fundamentaron en la extensión de la enfermedad, independientemente del patrón histológico. Basados en lo anterior, decidimos correlacionar los resultados observados en nuestros pacientes en un lapso de 10 años, tratados con cirugía, radioterapia y quimioterapia; con la extirpe histológica; así como estadio clínico de la enfermedad. Para ello, revisamos 32 casos manejados, siguiendo el protocolo establecido -- por el NWTs, de los cuáles sólo incluimos en este estudio 24 pacientes con especímenes histológicos completos que se pudieron seguir controlando en forma continua. Se excluyeron 3 pacientes por no completar un año de control, un paciente que no regresó a control, y 4 pacientes en que no se encontraron laminillas histológicas.

La clasificación histológica fué la siguiente:

- Epitelial
- Blastémico
- Mixto
- Sarcomatoso.

Se revisaron las laminillas sin conocimiento del caso clínico para efectuar la correlación una vez establecida la clasificación histológica. Todas las laminillas se revisaron bajo la supervisión de un patólogo experimentado.

Se tomaron en cuenta los siguientes datos para clasificar cada uno de los especímenes:

EPITELIAL.- Elementos celulares diferenciados con células agrupadas formando túbulos con lumen (moderadamente diferenciados) o sin él (mal diferenciados); o bien células malignas agrupadas formando madejas ro-

deadas por una cápsula bien formada (bien diferenciado). Las células contienen citoplasma acidófilo con núcleo prominente y central. (Foto 1).

BLASTÉMICO.- Células neoplásicas indiferenciadas formando nidos o cordones rodeados por estroma conjuntivo, con citoplasma moderado, las células de menor tamaño que en el tipo sarcomatoso. (Fotos 2.3)

SARCOMATOSO.- Especímenes compuestos en forma predominante o exclusiva por células estromales pobremente diferenciadas, difíciles de identificar con certeza. Sus constituyentes celulares son más grandes que aquellos del blastema y contienen citoplasma abundante. Núcleos hiperpicnóticos y diferentes grados de mitosis. Este tipo se encontró en 3 diferentes patrones. Patrón rabdomiosarcomatoide formado por capas de células poligonales con abundante citoplasma acidófilo y núcleos redondos vesiculares con un nucleolo prominente localizado centralmente. En algunos casos estas células se dispusieron en arreglos epitelioides o alveolares. Patrón de células claras, está caracterizado por células poligonales claramente definidas, con citoplasma acuoso claro y nucleolo ovoide, el cuál no es prominente. Estas células se encuentran agrupadas en forma trabecular, con un septum fino de células alargadas conteniendo con frecuencia vasos sanguíneos pequeños y prominentes. En ocasiones se agruparon en empalizada semejando neurilenomas. Patrón Hialino, se caracteriza por abundante matriz hialina acidófila intracelular, separando células tumorales individuales, dando una apariencia que semeja osteoide maligno. (Fotos 4.5.6).

MIXTO.- Combinación de primero y segundo tipos. (Fotos 7.8.).

Se consideraron de histología favorable los tipos epitelial, blastémico y mixto; y desfavorable el tipo sarcomatoso.

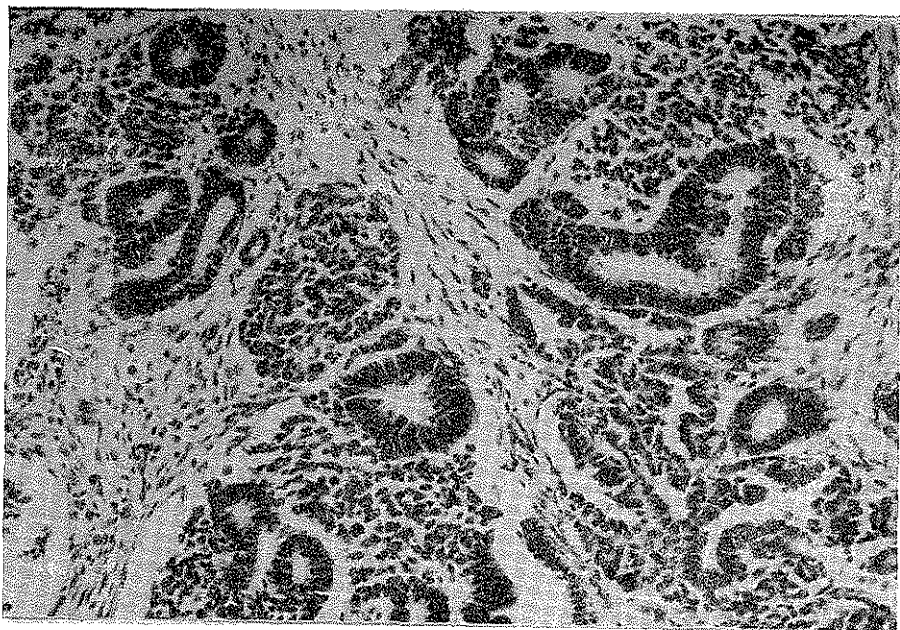


Foto 1.

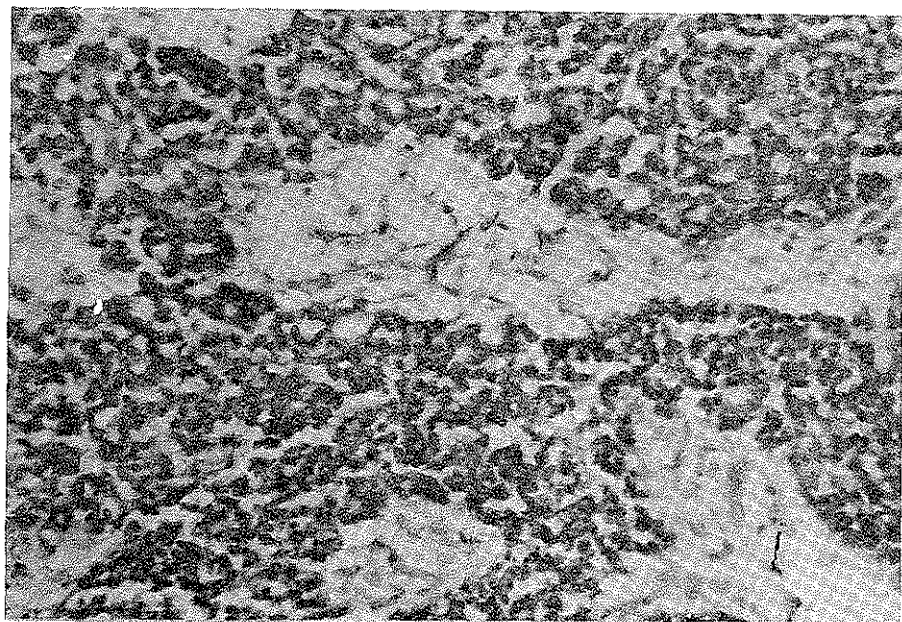


Foto 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

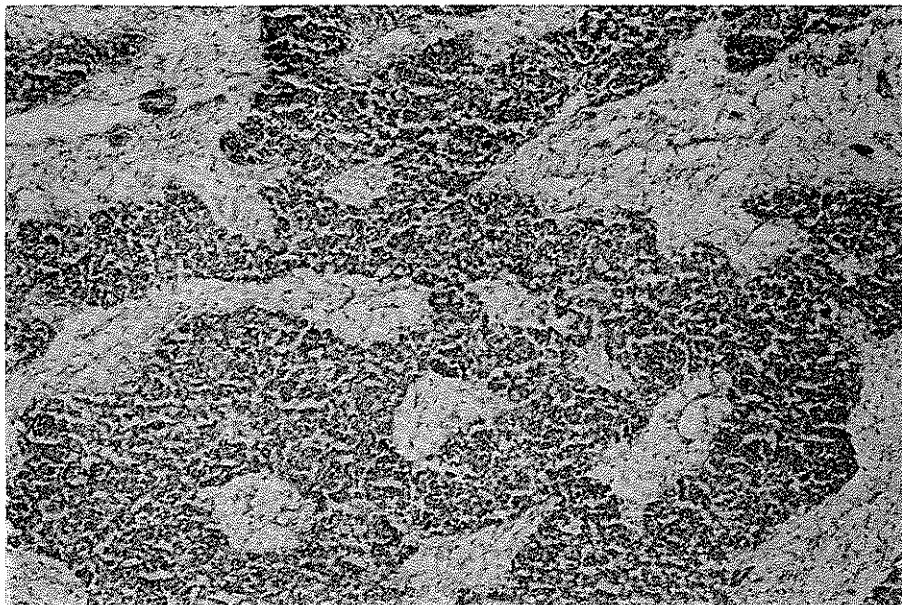


Foto 3.

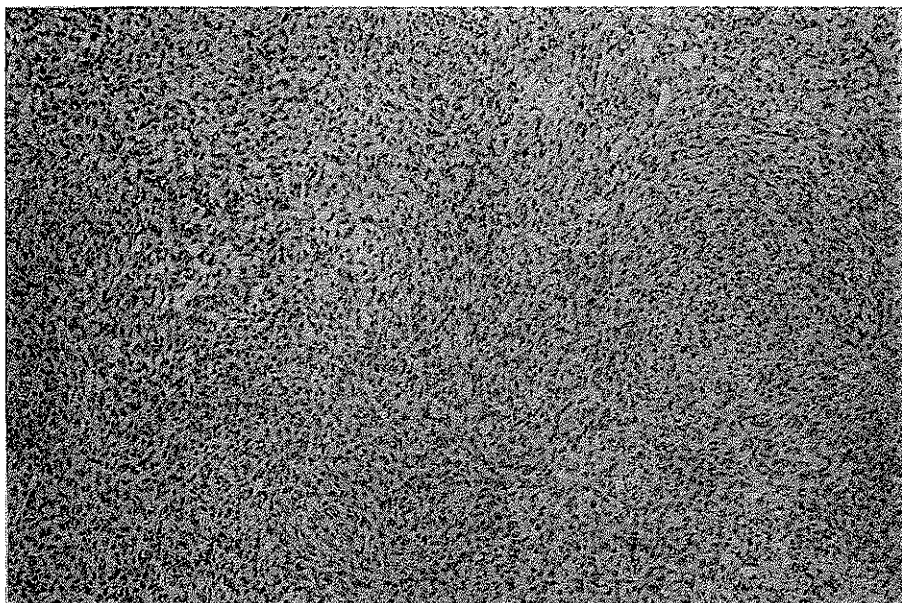


Foto 4.

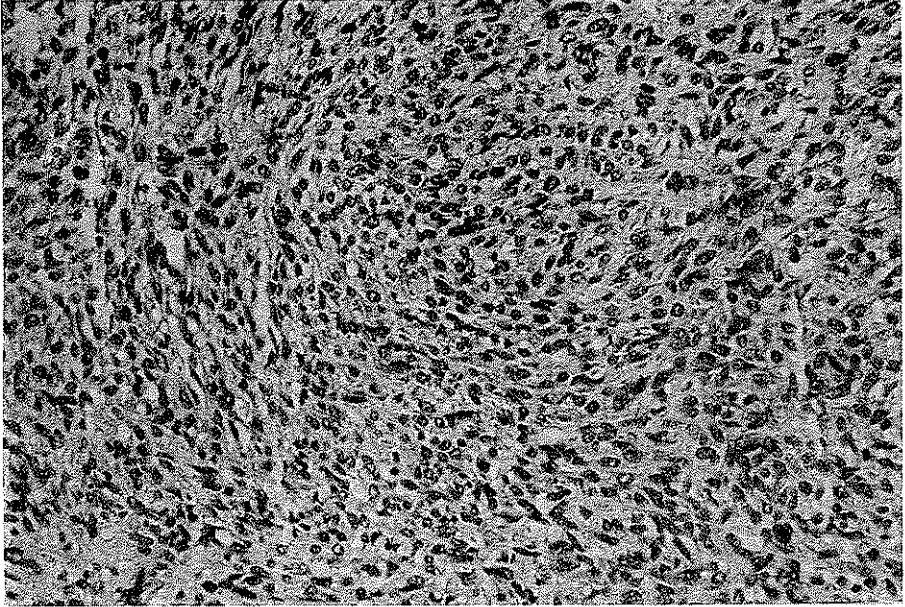


Foto 5.

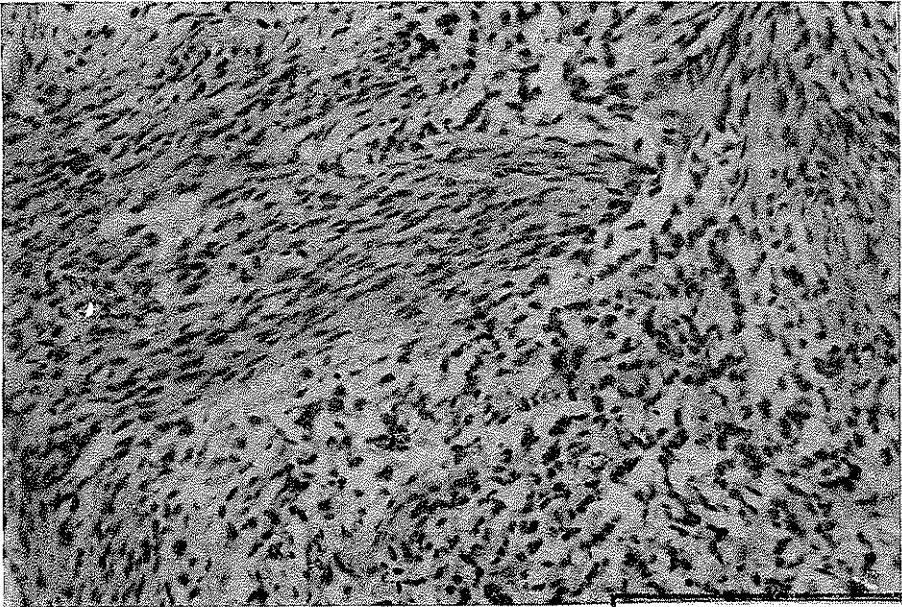


Foto 6.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

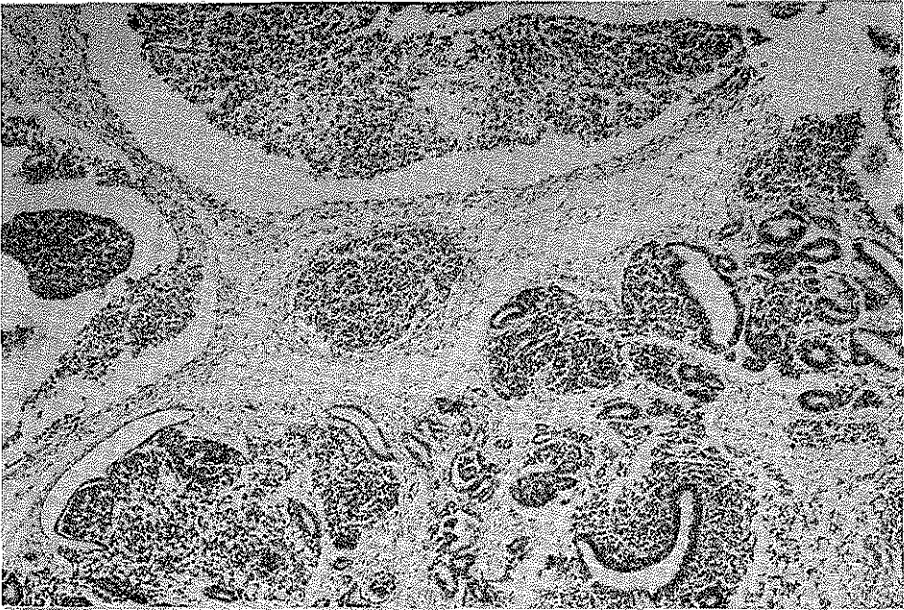


Foto 7.



Foto 8.

CAPITULO VII .

RESULTADOS .

Se encontró que de 14 pacientes con control a más de 2 años (de 2 a 13 años), con promedio de 6.5 -- años, se encontraban vivos 12 pacientes con histología favorable y sólo 2 con histología no favorable.

De estos pacientes, había 5 en estadio III, -- que vivieron y cuya histología era favorable, mientras que sólo 1 de histología no favorable, sobrevivió en dicha etapa.

En relación a los pacientes que están en tratamiento, se encontraron vivos y libres de tumor a 4 pacientes con histología favorable, pero no se encontró ninguno de histología desfavorable, para poder efectuar una comparación.

Los pacientes que murieron, mostraron cifras comparables con 3 pacientes en estadios IV y V con histología favorable, y 3 pacientes en estadios IV y V -- con histología desfavorable. Esto puede deberse a ser un grupo pequeño en que la mortalidad general ha sido baja.

A continuación presentamos las siguientes tablas que muestran los resultados en relación a la histología, estadio clínico y estado actual del paciente.

TABLA I. VIVOS A 1 AÑO. LIBRES DE TUMOR.

<u>ESTADIO CLINICO</u>	<u>HISTOLOGIA FAVORABLE</u>	<u>HISTOLOGIA DESFAVORABLE</u>
I	3	0
II	0	0
III	1	0
IV	0	0
V	0	0

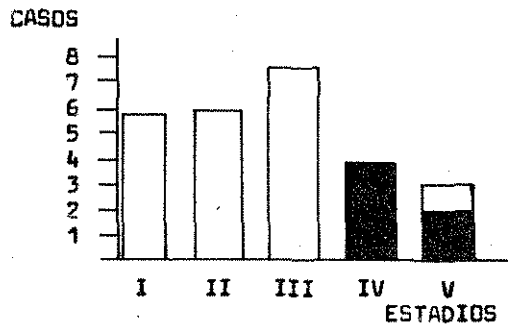
TABLA II. VIVOS A 2 AÑOS LIBRES DE TUMOR

ESTADIO CLINICO	HISTOLOGIA FAVORABLE	HISTOLOGIA DESFAVORABLE
I	1	1
II	5	0
III	5	1
IV	0	0
V	1	0

TABLA III. MUERTOS POR TUMOR.

ESTADIO CLINICO	HISTOLOGIA FAVORABLE	HISTOLOGIA DESFAVORABLE
I	0	0
II	0	0
III	0	0
IV	2	2
V	1	1

A continuación (Foto 9) presentamos la mortalidad global en relación al estadio clínico.



□ VIVOS = 18 (74.6%)
 ■ MUERTOS = 6 (25.4%)

CAPITULO VIII .

CONCLUSIONES .

De los 24 pacientes, sobrevivieron 18, obteniendo una sobrevida global de 74.6%. Murieron 6, correspondiendo al 25.4%.

De los 18 pacientes vivos, el 88.8% (16 pacientes) correspondió a histología favorable, y el 11.2% (2 pacientes) fué de histología desfavorable, lo que correlaciona la apariencia histológica del tumor con el curso clínico del paciente.

Sin embargo estos hallazgos histológicos no se pudieron correlacionar con el grupo de pacientes fallecidos (6 casos), ya que el 50% correspondió a histología desfavorable, y el otro 50% a histología favorable.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

C A P I T U L O I X .
B I B L I O G R A F I A

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 1.- Ravitch, M., Welch, K., Benson, C., Aberdeen, E. - and Randolph. Pediatric Surgery: Tumors of renal - origen : Nephroblastoma. Year Book Medical Publi shers, INC. 1095-1107, 1979.
- 2.- Sutow., W.: Pediatric Oncology. Year Book Medical Publishers, INC. 1975.
- 3.- Farber, S.: Advances in the chemotherapy of cancer in Wilms tumor. J.A.M.A. 198: 826, 1966.
- 4.- Gross, R.E. y cols. Treatment of mixed tumors of - the kidney in childhood. Pediatrics. 6:843,1950.
- 5.- D'Angio G.J., et al: The National Wilms Tumor - Study: a progress report. Urology 3:798,1974.
- 6.- D'Angio, G.J. et al.: The treatment of Wilms Tumor Cancer 38:633, 1974.
- 7.- Beckwith, J.B., and Palmer , N.F.: Histopathology and prognosis of Wilms ' Tumor: Results from the - first National Wilms'Tumor Study. Cancer 41:1937, 1978.
- 8.- Tefft, M., D'Angio, G.J. and Grant, W.: Postopera- tive radiation therapy for residual Wilms'Tumor. Review of group 111 patients in National Wilms'Stu dy. Cancer 37: 2768, 1976.
- 9.- D'Angio G.J., Beckwith, G.B., Bishop, H.P.: The Na tional Wilms'Tumor Study: 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 GJ 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 NF.: National Wilms' -- Tumor Study II Informational Bulletin 5. June 5, 1977.
- 12.- Breslow, N.E., Palmer NF, and Hill LR.: Wilms' Tu-
mor: Prognosis factor for patients without metas-
tasis at diagnosis. Results of the National Wilms'
Tumor Study. Cancer 41: 1577, 1978.
- 13.- Tefft, M.: Radiation related toxicitis in NWTs I.
International Journal of radiation oncology biolo-
gy physics. 2:455, 1977.
- 14.- Knudson, A.G., et al.: Mutation and cancer: A - -
model for Wilms'tumor of the Kidney. J.Natl Cancer
Inst. 48: 313, 1972.
- 15.- Klapproth, H.J.,: Wilms'Tumor: A report of 45 ca-
ses and an analysis of 1351 cases reported in the
world literature from 1940 to 1958. J. Urol. 81:
633, 1969.
- 16.- Miller, D. Association of Wilms'Tumor with aniri-
dia, hemihypertrophy and other congenital malfor-
mations. N. Engl.J. Med. 270: 922, 1964.
- 17.- Erlich, R.M. and Goodwin, W.E.: The surgical - -
treatment of nephroblastoma. Cancer 32: 1145,1973
- 18.- D'Angio, GJ,: The eational Wilms'Tumor Study: A -
progress report. Pro.Natl. Cancer Conf. 7:727,1973
- 19.- Lowler, W. et al.: Histopathology study of the --
first medical research council nephroblastoma - -
trial. Cancer 40: 1519, 1977.
- 20.- Erlich, R.M. and Goodwin,WE.: The surgical treat-
ment of nephroblastoma. Cancer 32: 1145, 1973.
- 21.- Hardwick,D.F.: Wilms'Tumor.J.Urol. 85:903, 1961.
- 22.- Jereb, B.: Structure and size versus prognosis in
Nephroblastoma. Cancer 31: 1473-1481, 1973.

- 23.- Currie, D.P.:Wilms'Tumor: A clinical Pathological correlation. J.Urol. 109:495-500,1973.
- 24.- Lawler, W.: Wilms'Tumor. Histological variation - and prognosis. Cancer 36:1122-1126, 1975.
- 25.- Beckwith, J.B., and Palmer, N.F.: Histopathology and prognosis of Wilms'Tumor. Results from the -- Firs National Wilms Tumor Study. Cancer 41:1937-- 1948, 1978.
- 26.- Gamero, J.: Manejo del Nefroblastoma. Tesis. UNAM 1980.
- 27.- Pochedly, C., and Miller, D.: Wilms'Tumor. John - Wiley & Sons, New York, pp 73, 1976.
- 28.- Knudson, A.G., et al: Mutation and cancer: A mo-- del for Wilms'Tumor of the Kidney. J.Natl Cancer Inst 48: 313, 1972.
- 29.- Sullivan, M.P., Hussey, D.H., and Ayala, A.G.: - Wilms'Tumor . In clinical pediatric oncology. -- Sutow. W.
- 30.- Bjelle, E.: Malignant neoplasm of the Kidney in children. Cancer 17: 318, 1964.
- 31.- Wertheim, P. and Voute, PA: Neuroblastoma. Wilms' Tumor and cytomegalia virus. Journal of National Cancer Institute 57:701, 1976.
- 32.- Tebbi, K., Ragab, A, et al.: An extrarenal Wilms' Tumor arising from a sacrococcygeal teratoma. - Clinical Pediatrics 13: 1019, 1974.
- 33.- Hunt, A.: Sacrococcygeal teratomas. Clin Pediatr 7: 165, 1968.
- 34.- Kou, D.T.: Observation of nervous tissue in a -- Wilms'Tumor: its histogenic significance. Cancer 39: 1105, 1977.
- 35.- Collins, V.P.: The treatment of Wilms'tumor. - - Cancer 11: 89, 1958.

- 36.- Bannayan, G.A., Huvos, A.G., and D'Angio, G.J.: -- Effect of irradiation on the maturation of Wilms' Tumor. *Cancer* 27: 812, 1971.
- 37.- Miller, R.W.: Deaths from childhood cancer in - - sibs. *N.Engl.J.Med.* 279: 122, 1968.
- 38.- Fu, Y.S. and Kay, S.: Congenital mesoblastic ne--- phroma and its recurrence. *Archives of pathology*, 96: 66, 1973.
- 39.- Walker, D., and Richard, G.A.: Fetal Hamartoma of the kidney: Recurrence and death of patients. *J. Urol.* 110: 353, 1973.
- 40.- Beckwith, J.B.: Mesenchymal renal neoplasms of - infancy. Revisited Editorial. *J.Ped.Surg.* 9:803, 1974.
- 41.- 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.
- 42.- Chadarevian, J.P., Fletcher, B.D., et al: Massive infantile nephroblastomatosis. A clinical, radiological and pathological analysis of four cases. *Cancer* 39: 294, 1977.
- 43.- Klapporth, 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, 1961.
- 44.- Mohr, R.R., Murphy, GP: Wilms' Tumor: Thirty-year review of cases in Buffalo. *N.W.State J Med.* April 1974, pp 660-665.
- 45.- Snyder, W.H., et al: Retroperitoneal tumors, in - Mustard W.T., Ravitch M.M., Snyder, W.H. et al. - (eds): *Ped.Surg.* ed. 2 Chicago, Year Book Medical Publishers Inc. 1969, pp. 1026.

- 46.- Rosenfeld, M., Rodgers, B., Talbert, J.: Wilms' Tumor with acute abdominal pain. Arch Surg 112: - 1080, 1977.
- 47.- Mitchell, P. et al.: Renin levels in nephroblastoma. Arch Dis Child. 45: 376, 1970.
- 48.- Ramsay, R. et al.: Acute hemorrhage into Wilms' Tumor. A case of rapidly developing abdominal mass with hypertension, anemia and fever. J.Pediatr. - 91: 763, 1977.
- 49.- Brown, T. et al.: Wilms' Tumor in three successive generations. Surg 72: 756, 1972.
- 50.- Potter, L. Pathology of the fetus and newborn. - - 119-202, 1961.
- 51.- Strong, R., et al: Genetic and teratogenic aspects of Wilms' Tumor. In Wilms' Tumor. Ed. Pochedly, C., and Miller, D., John Wiley & Sons. N.Y. 65, 1976.
- 52.- Akhtar, P. et al.: Extrarenal Wilms' Tumor. Report of a case, and review of the literature. Cancer = 40: 3087, 1977.
- 53.- Pilling, G.P.: Wilms' Tumor in 7 children with congenital aniridia. J.Ped.Surg. 10:87, 1975.
- 54.- Giancomo, J., Penchansky, L.: Monteleone, P., and Thompson, J.: Bilateral neonatal Wilms' Tumor with B-C chromosomal translocation. J.Ped. 86:98, 1975.
- 55.- Stay, R.: The relationship between nephroblastoma and neurofibromatosis. Cancer 39:2550, 1977.
- 56.- Canale, V. et al: Wilms' Tumor. Urology Vol.111 (6) 675, 1974.
- 57.- Lawler, W. et al: Histopathology study of the - - first medical research council nephroblastoma - - trial. Cancer 40: 1519, 1977.
- 58.- Jereb, B. et al: Structure and size vs. prognosis in nephroblastoma. Cancer 31:1473, 1973.

- 59.- Stowens: Pediatric Pathology, Baltimore, Williams and Wilkins, 658, 1966.
- 60.- Kenny, R.: Results from treatment of Wilms'Tumor at Roswell Park, 1927-1968, J.Surg. Oncol. 1:49 - 1969.