

181

11237

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

VALOR PRONOSTICO DEL COMPONENTE
BLASTEMATOSO EN TUMOR DE WILMS DE
HISTOLOGIA FAVORABLE

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
DR. CARLOS ENRIQUE RIOS GONZALEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA**



288767

MEXICO, D. F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



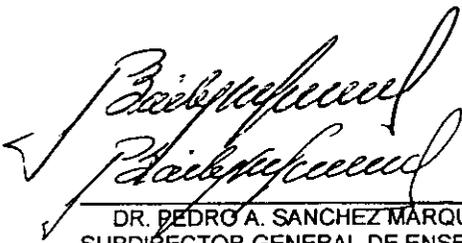
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

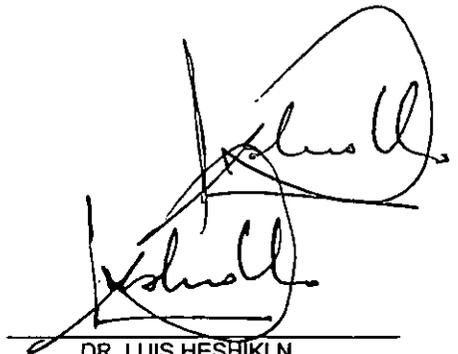
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

**VALOR PRONOSTICO DEL COMPONENTE BLASTEMATOSO EN
TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA FAVORABLE**



DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA
Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO



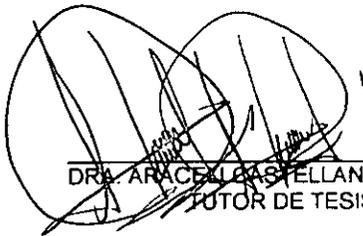
DR. LUIS HESHIKI N.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA DE PRE Y POSGRADO



FACULTAD DE MEDICINA
Sec. de Serv. Escolares

FEB. 7 2001

Unidad de Servicios Escolares
de Posgrado



DR. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO
TUTOR DE TESIS



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
TUTOR DE TESIS



A MI MADRE

Primero por haberme dado la vida y haber tomado con gran responsabilidad la difícil tarea de ser mamá; por haber ofrecido TODO con enorme esfuerzo, sin exigir nada a cambio, con la única esperanza de ver terminada la carrera de sus hijos, la cual definitivamente sin su ayuda no hubiera podido lograr y principalmente por entregarnos y cultivarnos el sentimiento más importante del ser humano: EL AMOR.

A MI PADRE

Por su entrega total y el amor hacia sus hijos y esposa, sin tratar de recibir nada a cambio y por la invaluable enseñanza de dos valores fundamentales en la vida de cualquier persona LA HUMILDAD Y EL RESPETO.

A MI ESPOSA

Por su admirable paciencia para soportar todo el tiempo que le correspondía a ella y que no pude dedicárselo; por estar conmigo y ser mi principal apoyo en las buenas y en las malas y por el gran AMOR que me tiene para aguantarlo todo sin exigir absolutamente nada. TE AMO FLAQUITA, infinitamente gracias.

A MI HIJA

Por ser el estímulo más importante en el camino, que pudo sanar cualquier herida o cansancio con solo una mirada o una frase cariñosa, pero para la cual no existe nada en el mundo con el que pueda pagársele el abandono sufrido. Lo menos que puedo hacer es dedicarle especialmente a ella este trabajo y estar eternamente agradecido; TE AMO KARLA.

VALOR PRONOSTICO DEL COMPONENTE BLASTEMATOSO EN TUMOR DE WILMS DE HISTOLOGIA FAVORABLE

DRA. ARACELI CASTELLANOS TOLEDO*, DR. PEDRO GUTIERREZ
CASTRELLON**, DR. CARLOS ENRIQUE RIOS GONZALEZ***.

*Médico adscrito al servicio de Oncología Pediátrica.

**Jefe del servicio de Metodología de la Investigación.

***Médico residente de Pediatría Médica.

RESUMEN

El presente estudio, tomando en consideración reportes de que el Tumor de Wilms (TW) predominantemente blastematoso, catalogado como TW de histología favorable (HF) ha presentado un comportamiento agresivo a diferencia de los otros tipos de histologías favorables; se realizó con la finalidad de considerar el valor pronóstico de este tipo celular, con relación al comportamiento clínico de agresividad, en el que se considera la presencia de metástasis tempranas, presentación de recaídas, presencia de estadios avanzados al diagnóstico; así como su respuesta al tratamiento y la repercusión en la sobrevida de estos pacientes. OBJETIVOS: Saber si el blastema difuso en el TW de HF se asocia a una marcada agresividad pero responde al tratamiento y determinar la influencia de este patrón histológico en los resultados del tratamiento. MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio retrolectivo, longitudinal, clínico, comparativo y analítico en pacientes pediátricos menores de 17 años del Departamento de Oncología del Instituto Nacional de Pediatría (INP) con TW diagnosticado por el servicio de Patología del mismo INP tratados durante los años de 1991 a 1997 aún aquellos que hubiesen recibido tratamiento médico o quirúrgico fuera del INP antes de haber ingresado a este hospital, excluyendo aquellos pacientes que presentaran otro tipo de tumor renal y aquellos con expediente incompleto. La información fue vertida de una hoja de recolección a una base de datos para analizarse posteriormente en el programa estadístico SPSS donde se realizó inicialmente frecuencias y medianas para sexo, edad, histología, estadios y tipo de cirugías (primaria, secundaria y biopsia prequirúrgica). Así mismo fueron realizados análisis univariados de Kruskal-Wallis de las variables de mayor interés (histología, componente blastematoso, estadio tardío, recaída, sobrevida global y libre de enfermedad, radioterapia y metástasis al diagnóstico).

Posteriormente se realizó análisis multivariado de regresión logística de las mismas variables para conocer la de mayor peso pronóstico. Las posibilidades de significancia estadística se conocieron a través de una tabla de chi-cuadrada con un valor menor de 0.05 y se realizó estimación de riesgo para la presentación de recaída, metástasis, estadio tardío y muerte. Por último se realizó cálculo de sobrevida por método de Kaplan-Meier para sobrevida global y libre de enfermedad (SVG y SLE). **RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 50 pacientes (pts), dicotomizándose la muestra en pacientes con componente blastematoso (CB) y clásicos (C), 26 (52%) y 24(48%) respectivamente, la mediana de edad para los de CB fue de 51.7 meses y para los C de 36.7 meses, existiendo clara diferencia aunque no significativa, los estadios clínicos EC se repartieron de la siguiente manera, 4 EC-I, 7 EC-II, 17 EC-III, 4 EC-IV, 3 IV, 5 no clasificados (NC) por cirugía fuera INP (CxFINP) y 10 NC por quimioterapia preoperatoria (QTP). Un total de 32 pacientes fueron nefrectomizados de manera primaria, de estos, 18 fueron dentro de INP y 14 CxFINP, 15 pacientes fueron operados postquimioterapia y 3 no fueron nefrectomizados, 18 pts recibieron QTP, 25 pts recibieron radioterapia (RT). Se encontraron 7 pacientes con metástasis al Dx de los cuales 6 pertenecen al grupo de CB y uno a los C, realizándose análisis univariado, encontrando riesgo (OR) para presentar metástasis de 6.9 para los del grupo de CB con $p < 0.05$, se presentaron 7 recaídas, 6 de ellas en los de CB y 1 en C, con OR de 6.9 y $p < 0.05$, se analizaron 11 muertes de las cuales 10 fueron con actividad tumoral (CAT) y 1 sin actividad tumoral (SAT), para el grupo de CB se encontraron 8 muertes todas CAT y para el grupo C dos CAT y una SAT con un OR para CB de 3.1 $p < 0.11$. Se tomaron a los estadios III y IV y a los NC como grupos de mayor riesgo calculándose un OR de 6.3 veces más riesgo de tener ET con CB con $p < 0.02$; se analizó las recaídas en el grupo de ET encontrando 6 en ese grupo y 1 sin ET, encontrando OR de 3.5 para presentar recaída con ET con $p < 0.23$. El último análisis univariado fue la asociación de blastema con ET para la presentación de recaída, encontrando un riesgo de 13.8 con $p < 0.008$. El análisis multivariado concluyó que los factores pronósticos más importantes para recaída fueron: CB con OR de 8, ET con OR de 2 y ausencia de RT con OR de 3, mientras que para muerte, los más importantes fueron: ET con OR de 13.2 y CB con OR de 3.6. La SVG por estadios clínicos fue de 75% para EC-I, 100% para EC-II, 82% para EC-III y 50% EC-IV. La SVG por grupo histológico mostró 69% para CB y 87% para el grupo de los clásicos. **CONCLUSIONES:** El componente blastematoso predominante en el TW es una histología de comportamiento agresivo que se manifiesta por estadios avanzados y metástasis tempranas al diagnóstico y alto riesgo de recaídas que aumenta su mal pronóstico tanto para la presentación de muerte como para recaídas al asociarse con ET y es capaz de modificar la sobrevida de los pacientes con TW de HF lo que podría permitir el establecimiento de grupos de riesgo para buscar posibles cambios en el tratamiento que pudieran mejorar la sobrevida de estos pacientes.

ANTECEDENTES

El tumor de Wilms, también conocido como Nefroblastoma y embrioma renal, es un tumor de origen embrionario de histología mixta, que se origina en el riñón. Fue reportado por primera vez por Rance en 1814, pero su nombre es en honor del cirujano Max Wilms, quien hizo la descripción detallada del mismo (1).

Dentro del marco epidemiológico, el nefroblastoma es uno de los tumores abdominales más frecuente en la edad pediátrica. En los EE.UU., siendo el segundo lugar después del neuroblastoma, su incidencia es de 7.8 por cada millón de niños menores de 15 años en un período de un año (2). La incidencia es aproximadamente tres veces mayor para negros en Estados Unidos y Africa que para los del este Asiático con porcentajes similares para poblaciones caucásicas en Europa y Norte América (3). En el Instituto Nacional de Pediatría, el Tumor de Wilms (TW) es el tumor abdominal más frecuente encontrado en la población pediátrica. La afección por sexos es prácticamente igual y la distribución por edad al momento del diagnóstico varía entre los 2 y 3 años de edad, con una media de 36 meses, presentándose de forma bilateral en edad más temprana (4).

A mediados de este siglo la mortalidad del TW era superior al 80%. En las últimas dos décadas, gracias al tratamiento multidisciplinario, la curva se ha invertido considerablemente, siendo la sobrevida cercana al 90% en términos generales (5-7). En este sentido es importante mencionar que dentro de los puntos que han influido en el éxito del tratamiento o del aumento en la sobrevida de los pacientes; es el reconocimiento de los factores pronóstico (8,9), que han llevado a comprender mejor el comportamiento de la enfermedad al momento del tratamiento y de la enfermedad misma lo que ha permitido instituir una terapia multimodal y así elevar el porcentaje de supervivencia.

El Nefroblastoma, muestra una fuerte asociación con ciertas anomalías congénitas como aniridia, hemihipertrofia y con malformaciones genitales (criptorquídea, hipospadias, pseudohermafroditismo y disginesia gonadal), especialmente en niños. Así mismo se ha encontrado asociado con neurofibromatosis, síndrome de Beckwith-Wiedeman (hemihipertrofia, macroglosia, neoplasias embrionarias), síndrome de Drash (pseudohermafroditismo, glomerulopatía y tumor de Wilms) y síndrome de Perlman (nefroblastomatosis familiar) (1,2,4).

El tumor de Wilms se caracteriza por presentar una histología diversa, presentando variedad de células y tipos de tejidos, trayendo como consecuencia que varios términos hallan sido usados para describirlo, sin embargo en la actualidad Nefroblastoma y Tumor de Wilms se utilizan en el lenguaje universal. Este tumor deriva del blastema metanéfrico primitivo. Si tomamos en cuenta la expresión y agregación celular que ocurre en el desarrollo normal del riñón, esta neoplasia contiene tejidos que no se encuentran en el Metanefros normal, así como en el músculo esquelético, cartílago y epitelio escamoso (1).

La mayoría de los tumores de Wilms son lesiones unicéntricas, aunque aproximadamente 5.4% de los casos tienen una presentación bilateral y 7% presentan tumores multicéntricos unilaterales (10). No existe predilección por algún lado en su presentación y el tumor aparentemente puede desarrollarse en cualquier lugar dentro del órgano. El TW extrarenal es raro y generalmente se encuentra en el peritoneo adyacente pero no conectado al riñón. Otros pueden ocurrir dentro de la pelvis, o la región inguinal (1,2).

HISTOPATOLOGIA Y PRONOSTICO

Microscópicamente el patrón clásico del TW es trifásico, donde se identifican células de estirpe blastematosa, epitelial (túbulos) y estromal. Sin embargo no todos los tumores son trifásicos; así podemos encontrar patrones bifásicos (por ejemplo células blastematosas y estromales, que son las más frecuentes) o de tan solo una estirpe celular (1,10). El componente blastematoso consiste en células de tamaño medio, no diferenciadas que se forman en agregados largos o están unidos por bandas anastomóticas: el núcleo es redondo u oval, es hipercromático y tiene un nucleolo pequeño. El citoplasma es escaso pero PAS positivo. Inmunohistoquímicamente, las células blastemales expresan vimetina y raramente citoqueratina. Dentro y alrededor de las áreas blastematosas, pueden observarse estructuras tubulares maduras e inmaduras formadas de células cilíndricas. Tanto en el blastema como en los túbulos, usualmente se encuentran un gran número de figuras mitóticas. Entre el blastema y la cadena celular estromal hay un borde indistinguible con una transición gradual de células blastemales dentro de elementos estromales (11).

Los avances desde el punto de vista histológico, que ha presentado el TW son muy importantes. Debido a que la diversidad estructural del tumor presenta un importante punto en relación con la histopatología y la historia natural del tumor mismo; diversos estudios han sugerido cual de los tipos de histología tienen o pueden presentar mejores o peores resultados en la supervivencia o en la presentación de recaídas.

Así tenemos, que en el primer estudio realizado por el grupo nacional para el estudio del tumor de Wilms (Nacional Wilms Tumor Study NWTS I) (8); fueron encontradas dos histologías malignas, que anteriormente eran consideradas como variantes del Nefroblastoma y que fueron clasificadas por separado: el sarcoma de células claras y el tumor rabdoide. Encontrando además en este estudio un punto clave en la historia del TW, al clasificarlo en dos grandes grupos; uno como de histología favorable (HF) y otro como de histología desfavorable (HD) (8,9,12).

La pobre respuesta que presentaron los pacientes afectados tanto por los dos tumores renales mencionados con anterioridad y aquellos que presentaban TW con anaplasia, fue el parámetro utilizado para agrupar a estas tres entidades bajo términos generales como Histología Desfavorable (8). En contraste, aquellos pacientes que desarrollaron TW sin anaplasia tuvieron una mejor respuesta, por lo que fue llamado de Histología Favorable, con el cual se han encontrado otros factores pronósticos, los cuales se encuentran basados en la estadificación del tumor (5-9,12,16,17).

Desde este punto de vista, es bien reconocido que la estadificación, así como la histología, son los factores pronósticos más importantes. Con relación al primer punto, este se basa en la extensión de la enfermedad al diagnóstico y al momento de la cirugía y a mayor estadio (estadio IV) peor pronóstico. En la actualidad existen dos sistemas de estadificación, uno propuesto por en NWTS y otro realizado por Sistemas de Estadificación (staging system), que utiliza una validación retrospectiva, los cuales difieren poco pero el segundo puede identificar mejor los grupos de alto riesgo (5-7,21). Las características de ambos sistemas se muestran a continuación:

GRUPO	ESTADIO
I. Tumor limitado al riñón y completamente reseca <u>do</u> . La superficie de la cápsula renal esta intacta. El tumor no sufrió ruptura antes o durante la remoción. No hay tumor residual aparente en los márgenes	I. Tumor limitado al riñón y completamente extirpado. La superficie de la cápsula renal está intacta. El tumor no sufrió ruptura antes o durante la remoción. No hay tumor residual aparente en los márgenes
II. Tumor extendido fuera del riñón, pero completamente reseca <u>do</u> . Hay extensión local; p.e., penetración fuera de la pseudocápsula dentro de los tejidos blandos perirrenales, o comprometiendo nódulos linfáticos periaórticos. Los vasos fuera del riñón, están infiltrados o contienen trombos tumorales. No hay tumor residual en los márgenes de la resección.	II. Tumor extendido fuera del riñón pero completamente reseca <u>do</u> . Hay extensión regional; p.e., a través de la superficie externa de la cápsula renal dentro de los tejidos blandos perirenates. Los vasos fuera del riñón están infiltrados o contienen trombos tumorales. El tumor pudo haber sido biopsiado o haber tenido derrame local, confinado al flanco. No hay tumor residual fuera de los márgenes Qx
III. Tumor residual no hematógeno, confinado al abdomen. Puede ocurrir lo sig:	III. Tumor residual no hematógeno confinado al abdomen. Puede ocurrir lo sig:
a. El tumor fue roto antes o durante la Qx. o una biopsia había sido realizada.	a. Los nódulos linfáticos fueron encontrados en una biopsia, con compromiso en el hilio, en la cadena periaórtica o más allá.
b. Se encontraron implantes en la superficie peritoneal.	b. Existe contaminación peritoneal difusa, así como derrame del tumor fuera del flanco antes o durante la Qx, o por el crecimiento del tumor que ha penetrado la superficie peritoneal.
c. Se encuentran involucrados nódulos linfáticos fuera de la cadena periaórtica.	c. Se encontraron implantes en la superficie peritoneal.
d. El tumor no se reseca por completo porque hay infiltración local en estructuras vitales.	d. El tumor se extiende fuera de los márgenes quirúrgicos micro y macroscópicamente.
	e. El tumor no se reseca completamente porque hay infiltración local a estructuras vitales.
IV. Metástasis hematógena. No incluidos en el GRUPO III; p.e., pulmón Hígado, hueso y cerebro.	IV. Metástasis hematógena. Fuera del ESTADIO III; p.e., pulmón, Hígado, hueso y cerebro.
V. Compromiso renal bilateral al inicio o subsecuentemente	V. Compromiso renal bilateral al diagnóstico.

El conocimiento más exacto del tipo de células y su comportamiento con la quimioterapia instituida, trajo consigo la inquietud de otros grupos en cuanto a la manera de clasificar el tipo de histologías; de esta manera en otro grupo (International Society of Paediatric Oncology, SIOP)(19), tomando en cuenta la clasificación de histología desfavorable (HD) y de histología favorable (HF), modificó la clasificación de los tumores renales en aquellos de alto, mediano y bajo riesgo, incluyendo específicamente histologías con comportamiento muy favorable en los de bajo riesgo y colocando al TW de HF en el grupo de mediano riesgo y estando totalmente de acuerdo con el NWTs colocando en los de alto riesgo a aquellos considerados por éste último grupo como de HD; como veremos a continuación:

S I O P	N W T S
I. BAJO RIESGO	
Tumor de Wilms quístico parcialmente diferenciado	
Nefroma mesoblástico	Nefroma mesoblástico
TW con estructuras fibroadenomasas	
TW epitelial altamente diferenciado	
II. RIESGO INTERMEDIO	
TW no anaplásico en todas sus variantes (excepto los incluidos en bajo riesgo)	TW de Histología Favorable
III. ALTO RIESGO	
Tumor de Wilms anaplásico	Anaplasia
Sarcoma de células claras	Sarcoma de células claras
Tumor Rabdoide	Tumor Rabdoide

En estas dos clasificaciones se hace notar que la anaplasia en el TW es un marcador de pronóstico extremadamente malo, considerado así desde los primeros estudios del NWTs (8), sin embargo se ha encontrado que efectivamente estos pobres resultados se han visto cuando las células anaplásicas se encuentran extendidas fuera del parénquima renal, sin embargo cuando el tumor se encuentra limitado al riñón (estadio I), la anaplasia se asocia con un buen resultado general y la mayoría de las veces no se requiere de terapia muy intensa (13-15).

La anaplasia en TW se refiere a la presencia de núcleos gigantes, largos e irregulares con figuras mitóticas multipolares (8,14). Esta característica se presenta aproximadamente en el 5% de los TW; son extremadamente raros en infantes y son poco comunes antes de los 2 años de edad. Como se menciono con anterioridad, la presencia de anaplasia se relaciona con mal pronóstico, encontrando en varios estudios que la relación de esto, se debe básicamente a la importante resistencia a la quimioterapia que tienen estas células, no así a la agresividad de la misma (13,14, 20). Se ha encontrado que el pronóstico se ve influenciado adversamente cuando las células tumorales anaplásicas se presentan en sitios extrarenales y cuando se encuentra TW con características histológicas de agresividad como en el predominantemente blastematoso, combinando la resistencia con la naturaleza invasiva de muchos tumores blastemales (11,14).

Es importante hacer mención que en el TW no anaplásico, también se pueden encontrar patrones histológicos que pueden relacionarse con la agresividad y la respuesta favorable o no favorable. Si tomamos en cuenta que aproximadamente el 95% de los TW son de histología no anaplásica y que en ellos podemos tener tres tipos distintos de estirpe celular al mismo tiempo o de igual modo predominar alguna extirpe celular, encontrando que la frecuencia de estos varía; predominando el tipo mixto aproximadamente en 40.8% seguido del predominantemente blastematoso con 39.4%, el predominantemente epitelial con 18.3% y el de predominio estromal que es raro con 1.4% aproximadamente (11), esta diversidad histológica ha intrigado a investigadores sobre la relevancia pronóstica que esto implicaría.

Desde este punto de vista varios reportes publicados durante la década de los 50s y 70s, indican que el TW predominantemente epitelial se asoció con relativo buen pronóstico comparado con otras histologías. Actualmente, por ejemplo, en el resultado preliminar del NWTS-4 el análisis por separado de los distintos tipos celulares de este tumor, revelan que de los predominantemente epiteliales, el 81.3% se encontraron en estadio I al diagnóstico, mientras que solo el 5.7% se encontraron en estadios III y IV lo que revela una menor agresividad con esta estirpe (20). Sin embargo el porcentaje total que ocupa este es mínimo en comparación del tipo mixto y el predominantemente blastematoso. En relación con éste último, se ha encontrado que además de constituir un grupo importante de tumores, clínicamente el comportamiento de éste tumor es más agresivo. Desde el punto de vista histológico, las células blastemales tienen ciertas características que asemejan otros tumores con "células azules, pequeñas y redondas" (que incluye el neuroblastoma, tumor neuroectodérmico primitivo y linfoma No Hodgkin de alto grado de malignidad) de los cuales debe ser distinguido; así mismo las células blastemales pueden tener núcleos pleomórficos que sugieren el diagnóstico de anaplasia pero sin múltiples figuras mitóticas además de presentar márgenes extremadamente invasivos (11, 20).

Con relación al comportamiento clínico de este tipo celular; el NWTS-4 el cual se encuentra en estudio aun (20), encontró que el blastema difuso visto en el estudio histopatológico, se relacionó con la presentación tardía de la enfermedad al momento del diagnóstico; demostrando que este patrón histológico se encuentra en enfermedad avanzada (estadios III y IV) y solamente un 4.4% se encontró en estadio I.

Estas características en la presentación sugieren que este patrón se asocia con excepcional agresividad. Así mismo se ha encontrado que este tipo celular presenta muy frecuentemente metástasis temprana. La naturaleza agresiva de este tumor, patológicamente se puede evidenciar por la frecuente ausencia de pseudocápsula alrededor del tumor, en contraste con otros subtipos (11,20).

Otras características de este tipo celular en comparación con el tipo epitelial es la edad de presentación, encontrando que la media del tipo epitelial es aproximadamente de 17 meses mientras que en el de tipo blastemal es de 57 meses. De igual modo es importante hacer mención que en relación con la respuesta al tratamiento, se ha visto una mejor respuesta de este, relacionándolo con la respuesta que presenta la anaplasia difusa, lo que difiere de su mayor agresividad (20).

Con relación a lo mencionado anteriormente, el siguiente estudio analizó las características clínicas del comportamiento del tumor de Wilms predominantemente blastematoso, considerando el valor pronóstico de este, tomando en consideración la presencia de un comportamiento agresivo y la respuesta presentada al tratamiento.

JUSTIFICACION

El estudio nacional para el Tumor de Wilms (NWTS), ha señalado sobre bases firmes, las histologías de alto riesgo en tumores renales y específicamente para el tumor de Wilms ha señalado que la presencia de Anaplasia difusa en la histología del tumor lo convierte en una histología desfavorable y la ha asociado a un mal pronóstico (8). Otros tumores no Wilms, como los sarcomas de células claras y los tumores rabdoideos del riñón, tienen su pronóstico señalado desde el diagnóstico por su bajo porcentaje de sobrevida (11).

Beckwith (20), se ha atrevido a señalar firmemente que el componente blastematoso de la histología clásica favorable del tumor de Wilms puede tener un impacto desfavorable en la sobrevida por su agresividad, sin embargo, también ha sostenido que al contrario de la histología anaplásica, el blastema tiende a responder al tratamiento y se asocia a tumores más voluminosos.

Nosotros creemos que éste componente blastematoso del tumor de Wilms en nuestros pacientes es el factor más importante que influye en el comportamiento del tumor, la presencia de estadios avanzados al diagnóstico y en la sobrevida global.

En vista a lo anterior, nosotros realizamos éste estudio retrospectivo en busca de documentar lo señalado por Beckwith: un comportamiento agresivo del tumor, la presencia de metástasis tempranas, enfermedad avanzada al diagnóstico e impacto desfavorable en la sobrevida de los nefroblastomas con componente blastematoso tratados en nuestro Instituto Nacional de Pediatría y con los resultados establecer grupos de riesgo institucionales y cambios en el tratamiento en búsqueda de mejorar la sobrevida global de éstos pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Es el componente blastematoso difuso en el tumor de Wilms de histología favorable, una histología de marcada agresividad que puede tener un impacto desfavorable en la sobrevida de los pacientes ?

OBJETIVOS

GENERAL:

- ❖ Saber si el blastema difuso en el tumor de Wilms clásico de histología favorable se asocia a una marcada agresividad pero responde al tratamiento.

ESPECIFICOS:

1. Determinar la independencia de agresividad y respuesta al tratamiento del componente blastematoso.
2. Determinar la influencia del patrón blastematoso en los resultados del tratamiento.
3. Saber si la anaplasia (histología desfavorable) es un marcador de resistencia al tratamiento.
4. Conocer el impacto de la histología blastematosa en la sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con tumor de Wilms.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Es el componente blastematoso difuso en el tumor de Wilms de histología favorable, una histología de marcada agresividad que puede tener un impacto desfavorable en la sobrevida de los pacientes ?

OBJETIVOS

GENERAL:

- ❖ Saber si el blastema difuso en el tumor de Wilms clásico de histología favorable se asocia a una marcada agresividad pero responde al tratamiento.

ESPECIFICOS:

1. Determinar la independencia de agresividad y respuesta al tratamiento del componente blastematoso.
2. Determinar la influencia del patrón blastematoso en los resultados del tratamiento.
3. Saber si la anaplasia (histología desfavorable) es un marcador de resistencia al tratamiento.
4. Conocer el impacto de la histología blastematosa en la sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con tumor de Wilms.

HIPOTESIS

- I. El tumor de Wilms con histología blastematosa difusa tiene un comportamiento agresivo que determina un estadio avanzado de la enfermedad al diagnóstico y el desarrollo de metástasis tempranas.
- II. El tumor de Wilms con histología blastematosa difusa tiende a tener una mejor respuesta terapéutica que la histología anaplásica difusa en un primer esquema de tratamiento, pero puede desarrollar metástasis tempranas y/o recaída local por su comportamiento agresivo y no por resistencia al tratamiento.
- III. La presencia de anaplasia difusa en el tumor de Wilms es un marcador de resistencia al tratamiento.
- IV. La supervivencia general y libre de enfermedad están influenciadas desfavorablemente por la presencia de la histología blastematosa difusa más que por la anaplasia difusa en el tumor de Wilms.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y PERIODO DEL ESTUDIO:

- ❖ Instituto Nacional de Pediatría (INP), departamento de oncología. De 1991 a 1997.

TIPO DE ESTUDIO:

- ❖ Retrolectivo, longitudinal, clínico, comparativo y analítico.

POBLACION OBJETIVO:

- ❖ Pacientes pediátricos menores de 17 años de edad, atendidos en este INP con diagnóstico confirmado por patología de Tumor de Wilms aun aquellos quienes recibieron atención previa en otra institución.

CRITERIOS DE INCLUSION:

1. Pacientes pediátricos menores de 17 años de edad, cualquier sexo.
2. Diagnóstico histopatológico de tumor de Wilms establecido por el departamento de patología del INP.
3. Pacientes que recibieron quimioterapia dentro y fuera del INP.
4. Pacientes a quienes se realizó cualquier tipo de procedimiento quirúrgico (biopsia y/o nefrectomía) dentro y fuera del INP.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

1. Otros tumores renales diferentes al tumor de Wilms.
2. Expedientes clínicos incompletos.

DESCRIPCION DE LA METODOLOGIA CLINICA A UTILIZAR:

- ❖ Se utilizaron los expedientes clínicos (completos) de pacientes con TW diagnosticado por patología independientemente de la histología (favorable y desfavorable) y el estadio en que se encontraron al momento del ingreso a este INP con una muestra de 50 casos, de los cuales se tomó la información requerida, la cual se recolectó en la hoja de captación de datos, vaciándose ésta en una Base de Datos la cual se analizó basándose en el programa estadístico **SPSS** (Statistic Program for Social Sciences)

DESCRIPCION DEL ANALISIS ESTADISTICO:

- ❖ La información recabada en el siguiente estudio, se recolectó en las formas diseñadas especialmente para tal fin.
- ❖ La operativa del análisis estadístico se realizó a través del programa estadístico denominado SPSS.
- ❖ Se llevó a cabo comparaciones univariadas - por análisis univariado de Kruskal-Wallis - entre las variables de mayor interés, (histología, presencia de componente blastematoso, presencia de anaplasia, estadio clínico avanzado, presencia de metástasis al diagnóstico y al seguimiento, recaída local y sistémica) y posteriormente se realizó un análisis multivariado por regresión logística de las mismas variables para conocer la de mayor peso pronóstico.
- ❖ Las posibilidades de significancia estadística de las variables pronósticas se conocieron a través de una tabla de 2x2 (chi-cuadrada) por Pearson y/o asociación lineal por test de Mantel-Haenszel con un valor de **p** menor de 0.05 así mismo se realizó la estimación del riesgo más intervalos de confianza al 95%.
- ❖ Se realizó además un análisis de las características generales incluidas para determinar su relación al pronóstico; (edad, estadio, tipo de cirugía, ruptura del tumor, contaminación peritoneal fuera del lecho quirúrgico, toxicidad a la quimioterapia y ausencia de radioterapia para los estadios avanzados). El nivel de significancia estadística fue < 0.05 .

- ❖ Se realizó cálculo de la probabilidad de sobrevida por el método de Kaplan-Meier para la sobrevida global y libre de enfermedad y se comparó con una curva de supervivencia especial para los pacientes con tumor de Wilms predominantemente blastematoso a través del test de log-rank.

DEFINICION DE VARIABLES:

- ❖ **Variables independientes**

1. Edad
2. Estadio clínico
3. Presencia de metástasis locales y sistémicas
4. Histología
5. Componente blastematoso del tumor de Wilms
6. Presencia de anaplasia
7. Ruptura del tumor
8. Contaminación peritoneal
9. Toxicidad a la quimioterapia
10. Uso de radioterapia.

- ❖ **Variables dependientes**

1. Sobrevida libre de enfermedad
2. Sobrevida global
3. Recaída local y sistémica
4. Estadio avanzado (III y IV) al diagnóstico.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio para su análisis 50 pacientes (pts) con tumor de Wilms (TW) de histología favorable (HF) que cumplieran con los criterios de inclusión. Se obtuvo un total de 20 pacientes del sexo masculino (40%) y 30 del sexo femenino (60%), con una mediana de edad de 44.52 meses (Rango de 8 meses - 9.4 años).

Con relación a la histología presente, se encontró que 26 (52%) tuvieron predominio blastematoso, 17 (34%) patrón clásico trifásico, 3 (6%) predominio epitelial, 3 (6%) predominio estromal (ambos monofásicos) y 1 (2%) bifásico sin blastema. No se encontraron pacientes que presentaran Anaplasia focal o difusa.

Para fines de análisis, se dicotomizó a los pacientes en dos grupos, los de componente blastematoso predominante (CB) teniendo en cuenta las dos terceras partes del tumor y los que no tuvieron CB y les llamamos clásicos (C), teniendo en total 26 (52%) para el grupo de CB y 24 (48%) para el grupo de clásicos.

En relación con el sexo, se encontraron para el grupo de CB 7 pacientes masculinos por 19 femeninos y para el grupo C 13 masculinos por 11 femeninos. La mediana de edad para el grupo con CB fue de 51.7 meses (rango de 8m a 9.4 años) y para los clásicos de 36.7 meses (10m a 7 años), existiendo una clara diferencia aunque estadísticamente no significativa.

Los estadios clínicos (EC) fueron los siguientes: Cuatro (8%) EC-I, 7 (14%) EC-II, 17 (34%) EC-III, 4 (8%) EC-IV, 3 (6%) EC-V y 5 (10%) no clasificados (NC) por nefrectomía fuera del INP (CxFINP) y 10 (20%) NC por quimioterapia preoperatoria (QTP).

Del total de pacientes, 15 (30%) se les realizó CxFINP (14 nefrectomías primarias y una nefrectomía postquimioterapia CxPQT) y 18 (36%) primarias dentro del INP, 14 (28%) fueron CxPQT dentro del INP, faltando por contar 3 pacientes los cuales no fueron nefrectomizados. En el resultado del análisis de la variable biopsia prequirúrgica (BPQ) a 16 pts (32%) se les realizó esta y a 34 pts (68%) no.

Con relación a la quimioterapia prequirúrgica (QTP), 18 pacientes la recibieron y 32 no; siendo importante aclarar que en este apartado se han mencionado al momento 10 pacientes no clasificados por QTP restando en el total de pacientes con QTP 8, los cuales si fueron clasificados de la siguiente manera: Tres de ellos en EC-V, 1 EC-IV, 3 en EC-III 2 de ellos biopsiados uno con componente blastematoso y otro clásico y el tercero con CxFINP y por ultimo uno en EC-II con BPQ también.

Veinticinco pacientes (50%), recibieron radioterapia (RT) al lecho tumoral. Quince pacientes (30%) como ya fue mencionado fueron nefrectomizados postquimioterapia (CxPQT) de los 18 que la recibieron; tres de ellos no fueron nefrectomizados debido a que dos de ellos fallecieron durante la quimioterapia por toxicidad a la misma (sepsis) ambos con tumor activo y ambos con BPQ y clasificados además histológicamente como de CB y el tercero clasificado como tumor clásico al cual se le dio quimio y radioterapia y no fue operado por no encontrar tumor residual en estudio de gabinete y actualmente se encuentra vivo sin tumor.

Se encontraron 7 pacientes (14%) que presentaron metástasis, de los cuales 6 de 26 (23%) pertenecían al grupo de CB, 3 de ellos con metástasis a pulmón, 1 a hígado y pulmón (los 4 en EC-IV) y 2 a ganglios (EC-III) mientras que solo 1 de 24 (4.1%) del grupo C (NC por QTP) con metástasis a hígado. De esta variable se realizó análisis univariado en asociación con blastema, encontrando un riesgo relativo estimado (OR) de 6.9 (intervalo de confianza IC al 95% de 0.76 - 62.2) para presentar metástasis con blastema con una $p=0.05$.

Se presentaron 7 recaídas las cuales de 26 pacientes con CB predominante 6 la presentaron (23%); mientras que en el grupo de los clásicos de 24 pacientes, solo se presentó una recaída (4.1%), diferencia estadísticamente significativa con una $p=0.05$ calculándose por análisis univariado un riesgo OR de 6.9 (intervalo de confianza IC al 95% de 0.76 - 62.2). El sitio de recaída documentada para los de CB fueron: 2 pulmonares, 1 hígado, 1 pulmón e hígado, 1 pelvis y 1 lecho tumoral; mientras que la única recaída de los del grupo C fue en pulmón y actualmente se encuentra vivo, mientras que los pacientes con recaídas del grupo de CB 6 murieron con actividad tumoral. Dos de los 4 muertos con actividad tumoral y recaída abdominal no recibieron RT postnefrectomía y el análisis univariado de esta variable no mostró significancia estadística con $p=0.86$ y un OR de 1.17 (IC 95% de 0.18 - 7.62).

Se analizaron un total de 11 muertes de las cuales 10 fueron muertes con actividad tumoral (MCAT) y 1 sin actividad tumoral (MSAT). Para el grupo de CB se observaron 8 muertes todas ellas CAT (3 EC-III, 2 EC-IV y 3 NC) y para el grupo de C, 2 CAT y 1 SAT. La causa de muerte fue: para los de CB 4 por actividad tumoral, 2 por toxicidad a quimioterapia y 2 por otras causas, mientras que para los del grupo de los C, los 3 murieron por toxicidad. Fue realizado también un cálculo de riesgo relativo estimado entre Blastema y muerte, encontrando un OR de 3.1 (IC 95% 0.71 - 13.5) $p=0.11$.

Para fines de análisis univariado tomamos a los estadios tardíos (ET III y IV) y a los NC como los grupos de mayor riesgo encontrando 11 ET y 9 NC en el grupo CB y 10 ET con 6 NC en los clásicos; el OR fue de 6.3 veces más riesgo de tener ET con CB (IC 95% 7.5 - 20) $p=0.02$ y OR de 1.6 en el grupo C (IC 95% 0.5 - 2.6) $p=0.4$.

Se encontraron 6 recaídas en el grupo de ET y una recaída sin estadio tardío, encontrándose un riesgo de 3.5 (IC 95% 0.39 - 32.2) $p=0.23$. Así mismo se realizó examen del riesgo de muerte con AT en ET donde se encontró que los muertos CAT fueron 10 y los mismos diez presentaban ET, la única muerte SAT no presentaba estadio tardío, calculándose el OR el cual resultó de 40 (por razón de momios con corrección de Wolf) con $p=0.09$.

El último análisis univariado realizado fue la asociación de blastema mas estadio tardío con la presencia de recaída, encontrando que de las 7 recaídas que se presentaron seis de ellas se presentaron en asociación de CB y ET mientras que solo una se presentó sin blastema y ET, calculándose un riesgo de 13.8 (IC 95% 1.5 - 126.8) con una $p=0.008$ estadísticamente significativa.

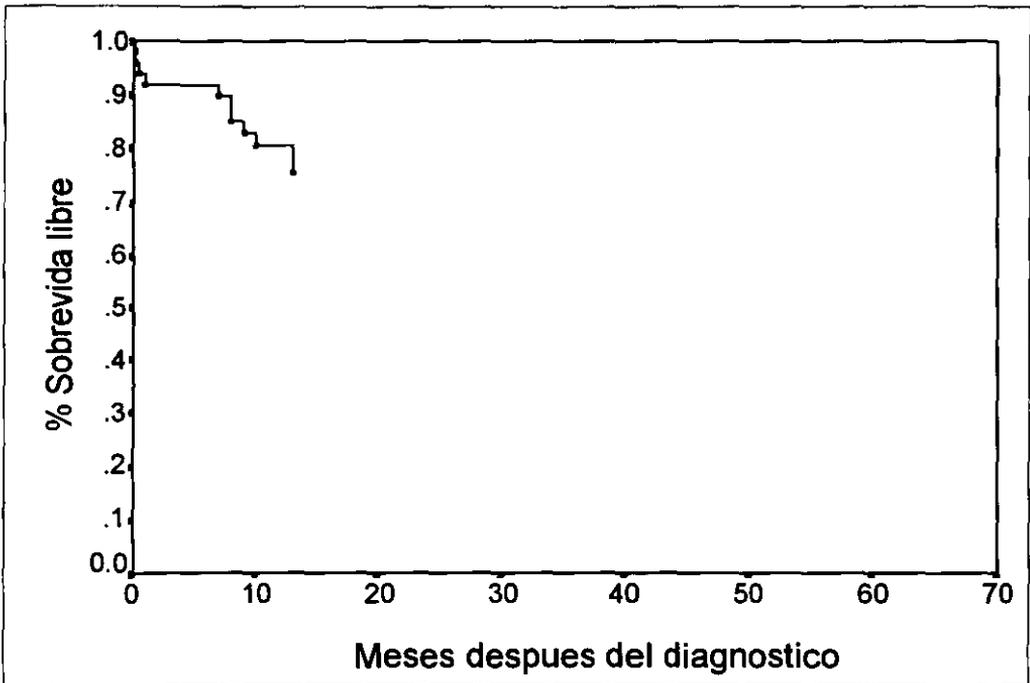
Posterior a los exámenes univariados, se realizaron dos análisis multivariados de regresión logística con la variable recaída y muerte tomando en cuenta los factores de componente blastematoso CB, estadio tardío ET, radioterapia RT, nefrectomía primaria NP, presentación de ganglios G y ruptura tumoral Rt. El análisis de recaída mostró que los factores pronóstico de mayor peso fueron CB con OR de 8.14 $p=0.06$, ET 2.04, RT 3.67 y NP con OR de 1.46. Desde el punto de vista de la variable muerte, los factores de riesgo más importantes fueron: ET con OR de 13.22 $p=0.05$, CB con 3.68 y NP con 1.37.

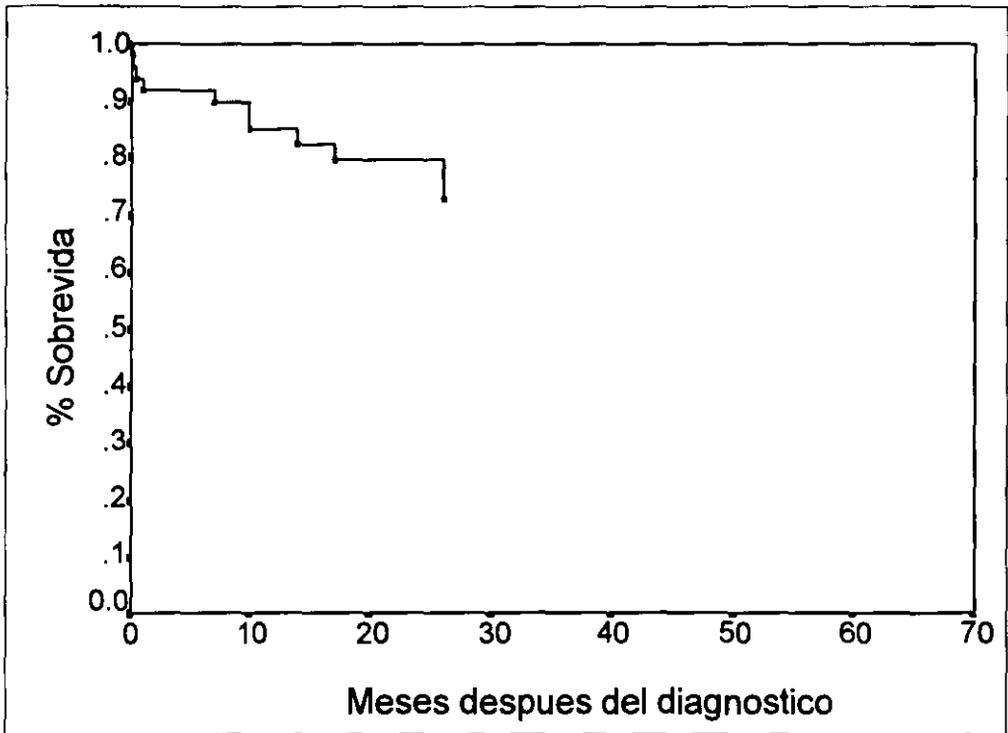
El análisis de sobrevida global (SVG) fue de 78% (gráfica II) con una media de 56.3 meses, mientras que para la sobrevida libre de enfermedad (SLE) también es del 78% con una media de 54.5 meses (gráfica I).

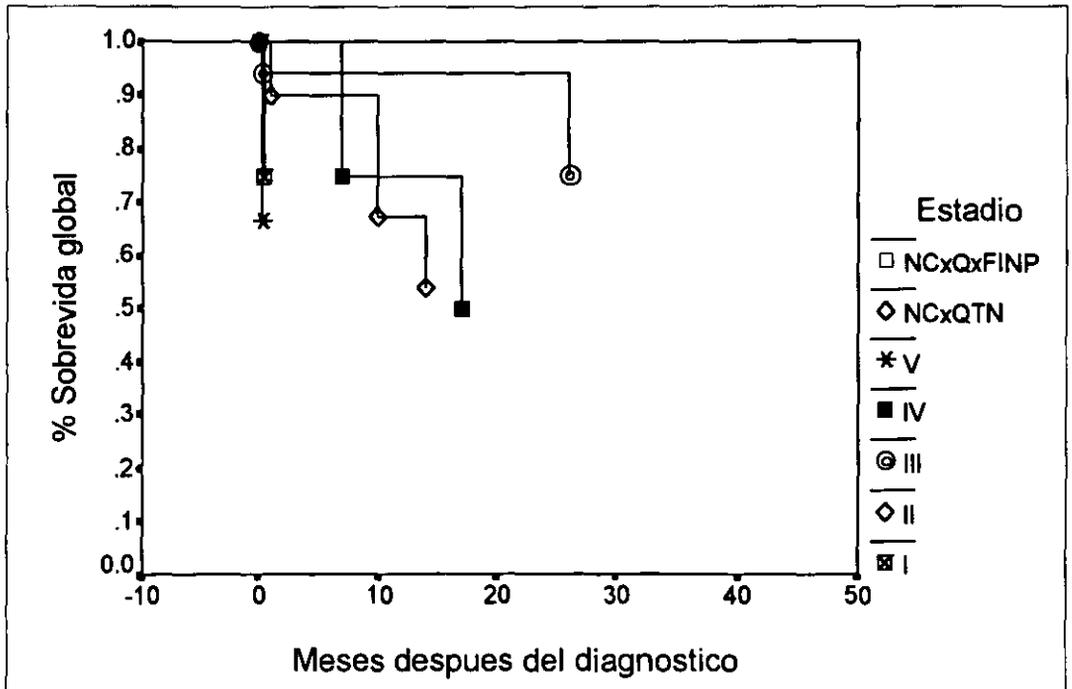
El análisis por estadios clínicos (gráfica III) mostró diferencias las cuales no son estadísticamente significativas, encontrando para E-I 75% (cabe mencionar que solo son 4 pacientes y que uno falleció por toxicidad a QT), EC-II 100%, E-III 82.35%, E-IV 50%, E-V 66.67% y NC 73.3% de sobrevida.

Se realizaron también curvas de sobrevida con base a la realización de nefrectomía primaria (gráfica IV), encontrando que aquellos a los que se les realizó cirugía primaria, su porcentaje de sobrevida fue del 84.38%, mientras que para los que no se les realizó nefrectomía primaria el porcentaje de sobrevida marcó un 66.67% con $p = 0.10$. El análisis de SVG por histología, mostró una clara diferencia, ya que se encontró una sobrevida del 69.23% (media de 48 meses) para el grupo de CB y 87.5% (media de 63.9 meses) en el grupo de los clásicos (gráfica V) aunque estadísticamente con una $p = 0.19$.

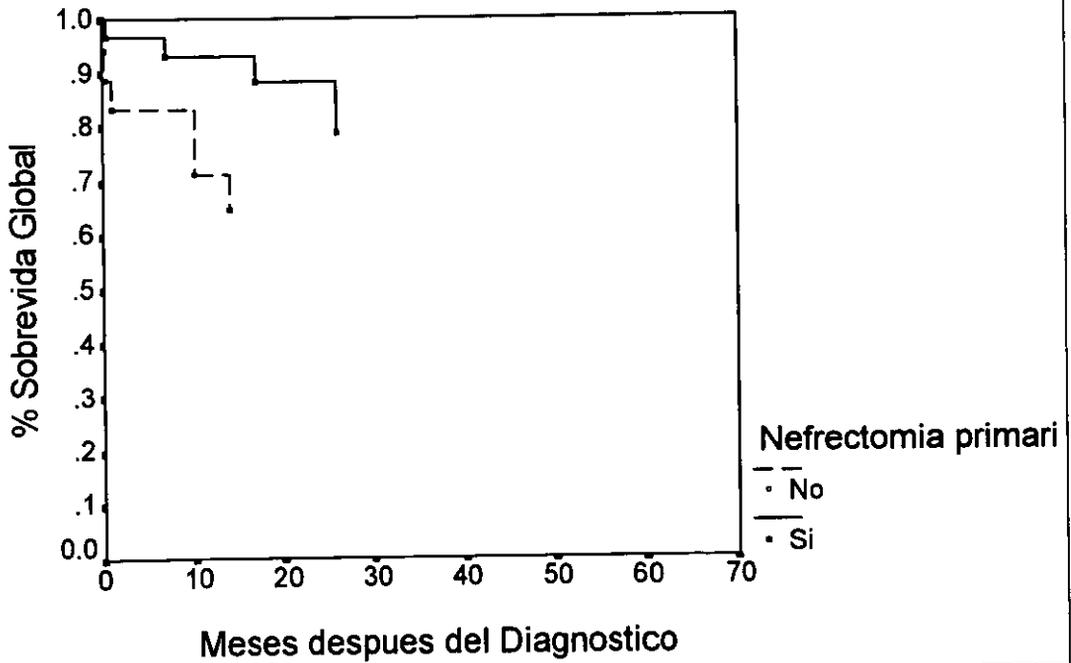
Es importante destacar que la mayoría de las variables analizadas presentan un riesgo por arriba de 1.0 lo que es significativo, sin embargo también la mayoría presentan una p mayor a 0.05 y un intervalo de confianza en relación con el OR muy amplio, lo cual pudiera estar dado debido a que nuestra muestra es pequeña.

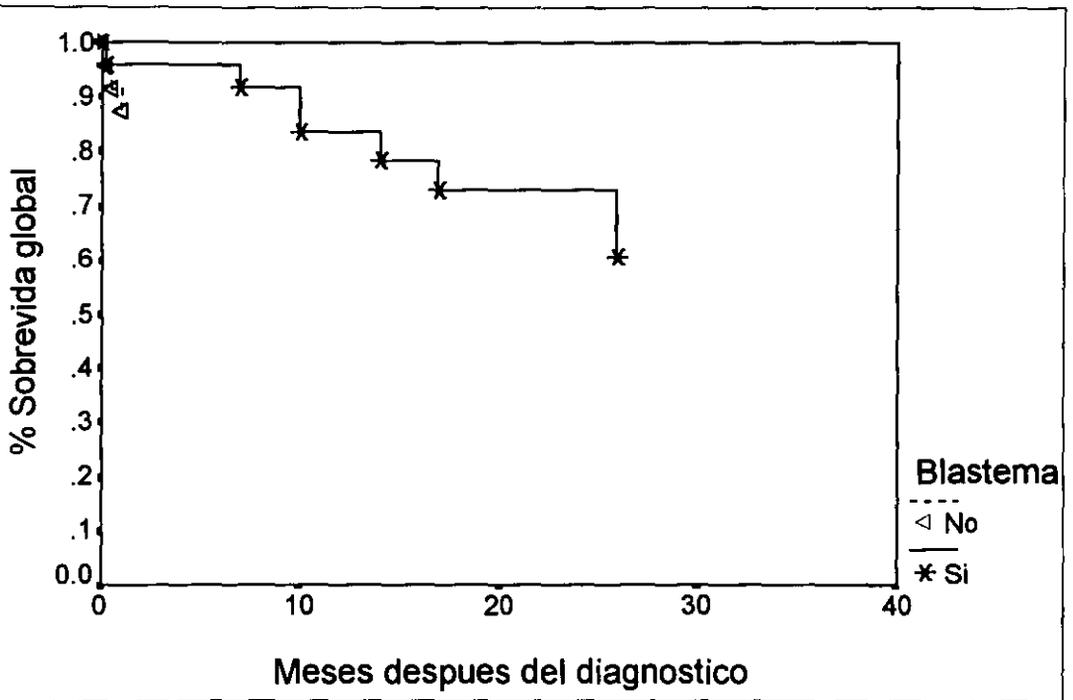
(GRAFICA I) SOBREVIDA LIBRE DE ENFERMEDAD

(GRAFICA II) SOBREVIDA GLOBAL

(GRAFICA III) SOBREVIDA GLOBAL POR ESTADIO

**(GRAFICA IV) SOBREVIDA GLOBAL Y
NEFRECTOMIA PRIMARIA**



(GRAFICA V) SOBREVIDA GLOBAL CON BLASTEMIA

DISCUSION

Es bien sabido que en la actualidad, la terapia multimodal instituida para el tratamiento del Tumor de Wilms, ha mejorado considerablemente la sobrevivencia de los pacientes. La utilización de quimioterapia adyuvante previa a la Cirugía del tumor no es exclusiva de esta neoplasia y da muy buenos resultados; sin embargo aún existen factores pronóstico que tienen que ver con la histología y extensión de la enfermedad que pueden dar pauta al comportamiento esperado de este al tratamiento administrado.

En el caso del Tumor de Wilms, la anaplasia difusa es el factor más importante de histología desfavorable y por lo consiguiente de mal pronóstico para el paciente (8). En la actualidad se está poniendo especial énfasis en el comportamiento del tumor desde el punto de vista de su agresividad y de su respuesta o no al tratamiento.

Al mencionar lo anterior, el hecho de considerar a un tumor agresivo, no implica la necesidad de que este se convierta en una neoplasia que no responda al tratamiento o viceversa. Al mencionar agresividad nos estamos refiriendo básicamente al comportamiento clínico; considerando la principal manifestación de agresividad su invasividad y la capacidad para producir metástasis (20).

En la actualidad el estudio del comportamiento agresivo o de respuesta al tratamiento del Tumor de Wilms está siendo investigado, es por eso que en relación con las hipótesis planteadas en este estudio, nosotros analizamos precisamente el comportamiento del Tumor de Wilms predominantemente blastematoso, encontrando en nuestros resultados algunas características similares encontradas por otros autores (8, 19, 20).

En primer lugar el comportamiento agresivo del TW predominantemente blastematoso, se evidenció por la presentación en estadios avanzados al diagnóstico; Beckwith y cols. (20), mencionan que en los resultados preliminares del NWTS-IV el blastema difuso solo se presentó en E-I en 4.4%, en nuestra muestra aparece con 3.8%, así mismo en estadio II mencionan un 19.3%, mientras que en nuestro estudio fue de 11.5%. Con relación a los estadios III y IV, el NWTS-IV mencionan 76.3% sin embargo en nuestro estudio, el porcentaje en estadios III y IV suman 42% habiendo que tomar en consideración que en un 34.5% se suman aquellos pacientes que no fueron clasificados por QTP o BPQ los cuales nosotros los consideramos como de estadio avanzado, lo que da un total de 76.5%, muy similar al estudio del NWTS donde si pudieron ser clasificados todos los tumores.

Otra característica que demuestra el comportamiento agresivo del CB analizada en nuestro estudio, que ha sido encontrada por otros autores (11, 20) es las metástasis que se presentan al diagnóstico, en las que fueron encontradas 7 en total, de las cuales 6 fueron con CB y solo 1 del otro grupo y que fueron de las de mayor peso estadístico y en OR.

En nuestro estudio el análisis estadístico llevado a cabo para considerar factores pronósticos, fueron con relación a dos variables importantes: muerte y recaída. Analizando de manera univariada y posteriormente multivariada las diferentes variables se encontró que para muerte, el estadio tardío tuvo más peso, mientras que para la recaída el componente blastematoso presentó diferencia significativa aumentando su potencialidad primordialmente para la presentación de recaídas si estas dos variables se asocian.

En el análisis estadístico de las demás variables, la ausencia de radioterapia prequirúrgica mostró cierto riesgo en el análisis multivariado para la presentación de recaídas, no así de muerte, principalmente asociada al componente blastematoso y al estadio tardío. El resto de las variables prácticamente no influyeron en los resultados.

Es importante mencionar que en las curvas de sobrevida se encontraron diferencias importantes con relación al estadio, sin embargo, no deben tomarse como absolutas, debido a la diferencia en el número de pacientes por cada estadio. Así tenemos por ejemplo, en el caso del E-I la sobrevida es de 75%, sin embargo solo hay una muerte para 4 casos y no fue por actividad tumoral sino por toxicidad a la quimioterapia, así mismo es importante destacar que a nuestro Instituto, llegan pacientes en estadio mas avanzado de ahí que en la muestra solo 4 pacientes fueran encontrados en E-I.

En el estudio más importante hasta ahora realizado relacionado con el comportamiento agresivo del TW (20), aunque preliminar el resultado, se habla de otra diferencia característica asociada con el CB y otras histologías, encontrando que el CB se presenta a mayor edad mientras que el epitelial principalmente se presenta a más temprana edad, encontrando en nuestro estudio que los del grupo de CB su presentación se encontró con media de 51.7 meses, mientras que para el otro grupo fue de 36.7 meses.

CONCLUSIONES

1. El tumor de Wilms de Histología Favorable HF predominantemente blastematoso evidenció un comportamiento más agresivo que los demás tipos celulares.
2. Las características encontradas para aseverar lo anterior se basan en la presencia de estadios tardíos al diagnóstico.
3. Otra característica presenciada fue la presentación de metástasis tempranas estadísticamente significativo y con alto riesgo en el análisis.
4. La presencia de recaídas y el riesgo estadístico encontrado en el grupo de CB fue alto, lo que confirma su comportamiento agresivo.
5. En el análisis de la variable muerte mostró mayor valor pronóstico el estadio tardío ET.
6. La asociación de ET y CB potencializan el pronóstico desfavorable de los pacientes con TW para la presentación de la muerte y más aun para la presentación de recaídas.
7. Si se toma en cuenta que el CB per se es un factor de riesgo para la presentación de estadios tardíos de la enfermedad y esto último para la presentación de la muerte, se concluye que el CB influye desfavorablemente en el resultado del tratamiento.
8. Además el CB es capaz de modificar la sobrevida global y libre de enfermedad de los pacientes con TW de HF.
9. El resto de las variables no influyen de manera significativa en la presencia de recaídas o muerte y solo algunas como radioterapia y Nefrectomía primaria se ven al asociarse con CB.
10. Con estos resultados se podrían establecer grupos de riesgo institucionales y posibles cambios en el tratamiento para tratar de mejorar la sobrevida de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, Finkelstein JZ, Ketalis P, Thomas PRM: *Wilms' Tumor (nephroblastoma, renal embryoma)*. In Pizzo PA, Poplack DG (eds): "Principles and Practice of Pediatric Oncology", 2nd Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott Co., 1992 pp. 713-737.
2. Shearer PD, Wilimar JA: *Tumor de Wilms*. En Behrman RE, Kregman RM, Arvin AM (eds): "Nelson, Tratado de Pediatría", 15^o Edición. España McGraw-Hill Interamericana, 1997 pp. 1826-1828.
3. Stiller C, Darkin DM: *International variations in the incidence of childhood renal tumors*. Br J Cancer 62: 1026-1030, 1990.
4. Martínez Avalos A: *Tumor de Wilms*. En Rivera Luna R: "Diagnóstico del niño con Cáncer", Primera Edición España: Mosby, 1994 pp. 211-218.
5. D'Angio GJ, Evans AB, Breslow N, et al: *The treatment of Wilms' Tumor: Results of the National Wilms' Tumor Study*. Caancer 38: 633-646, 1976.
6. D'Angio GJ, Evans AB, Breslow N, et al: *The treatment of Wilms' Tumor: Results of the second National Wilms' Tumor Study*. Cancer 47: 2302-2311, 1990.
7. D'Angio GJ, Breslow N, et al: *The treatment of Wilms' Tumor: Results of the third National Wilms' Tumor Study*. Cancer 64: 349-360, 1989.
8. Beckwith JB, Palmer NF: *Histopathology and prognosis of Wilms' Tumor. Results From de first National Wilm's Tumor Study*. Cancer 41: 1937-1948, 1978.
9. Breslow NE, Churchill G et al: *Wilms' Tumor: Prognostic factors for Patients without metastases at diagnosis. Results of the National Wilms' Tumor Study*. Cancer 41: 1577-1589, 1978.
10. Breslow NE, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K: *Age distribution of Wilms' tumor. Report from the National Wilms' Tumor Study*. Cancer Res 48: 1653-1657, 1988.

11. Shmidt D, Beckwith JB: *Histopathology of Childhood Renal Tumors*. Hematology/Oncology Clinics of North America: Vol. 9, No. 6, December 1995; pp. 1179-2000
12. Beckwith JB: *Wilms' Tumor and other renal tumors of childhood: A selective review from the National Wilms' Tumor Study Patology Center*. Hum Patol 14: 481-492, 1983.
13. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, et al. *Anaplastic Wilms' Tumor: Clinical and Pathological studies*. J Clin Oncol 3: 513-520, 1985.
14. Zuppan CW, Beckwith JB, Luchey DW: *Anaplasia in unilateral Wilms' Tumor: A report from de National Wilms' Tumor Study*. Pathology Center. Human Patol 19: 1199-1209, 1988.
15. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE et al. *Treatment of children with stages II to IV Anaplastic Wilms' Tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group*. J Clin Oncol 12: 2126-2138, 1994.
16. Breslow NE, Churchill G, et al: *Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' Tumor patients with metastases at diagnosis*. From the National Wilms' Tumor Study Group. Cancer 58: 2501-2511, 1986.
17. Weeks DA, Beckwith B, and Luckey DW : *Relapse associated variables in stage I favorable histology Wilms' Tumor*. A report of the National Wilms' Tumor Study. Cancer 60: 1204-1212, 1987.
18. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF, et al: *Nephrogenic rest, nephroblastomatosis and pathogenesis of Wilms' tumor*. Pediatr Pathol 10: 1-35, 1990.
19. Schmidt D, Harms D, Leuschner I: *Malignant renal tumors of Childhood*. Pathol Res Pract 188: 1-15, 1992.
20. Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, et al: *Histological Analysis of Aggressiveness and Responsiveness in Wilms' Tumor*. Medical and Pediatric Oncology 27: 422-428, 1996.
21. Farewell VT, D'Angio GJ, Breslow N, Nurkool P: *Retrospective validation of a new Staging System for Wilms' Tumor*. Cancer Clin Trials 4: 167-171, 1987.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA