



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
CENTRO DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PATOLOGIA

**TICIANA ESTER MATTOS PASCOAL MEIRA**

**ESTUDO DOS FATORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DO  
NEFROBLASTOMA EM PACIENTES TRATADOS NO HOSPITAL DO  
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO FIGUEIRA  
(IMIP) ENTRE 2013 E 2017**

Recife  
2020

**TICIANA ESTER MATTOS PASCOAL MEIRA**

**ESTUDO DOS FATORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DO  
NEFROBLASTOMA EM PACIENTES TRATADOS NO HOSPITAL  
DO INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR  
FERNANDO FIGUEIRA ENTRE 2013 E 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Patologia.

**Área de concentração:** Patologia

**Orientadora:** Professora Dra. Mariana Lira

**Co-orientadora:** Dra. Norma Lucena

**Colaboradora:** Dra. Mariana Andrade Gama de Oliveira

Recife  
2020

Catálogo na Fonte  
Bibliotecária: Elaine Freitas, CRB4-1740

M514e Meira, Ticiane Ester Mattos Pascoal  
Estudo dos fatores clínicos e histológicos do nefroblastoma em pacientes tratados no hospital do Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP) entre 2013 e 2017/ Ticiane Ester Mattos Pascoal Meira. – 2020.  
48 f.: il.; tab.

Orientadora: Mariana Montenegro de Melo Lira.  
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências Médicas (CCM). Programa de Pós-Graduação em Patologia. Recife, 2020.

Inclui referências.

1. Histologia. 2. Nefroblastoma. 3. Tumor de Wilms. I. Lira, Mariana Montenegro de Melo, (Orientadora). II. Título.

616.07            CDD (23.ed.)            UFPE (CCS2020-130)

**TICIANA ESTER MATTOS PASCOAL MEIRA**

**ESTUDO DOS FATORES CLÍNICOS E HISTOLÓGICOS DO  
NEFROBLASTOMA EM PACIENTES TRATADOS NO HOSPITAL DO  
INSTITUTO DE MEDICINA INTEGRAL PROFESSOR FERNANDO  
FIGUEIRA (IMIP) ENTRE 2013 E 2017**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Patologia da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Patologia.

Aprovada em: 13/03/2020.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Lucas Brandão Departamento de Anatomia Patológica/UFPE

---

Dra. Norma Lucena Cavalcanti Licínio da Silva IMIP

---

Dr. Renan Garcia Gomes IMIP

## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço primeiramente à minha família pelo amor incondicional.

À equipe de oncopediatria do IMIP, que me ensina diariamente sobre o desafio de cuidar das crianças com câncer.

À Dra. Mariana Lira, minha orientadora, sempre disposta a me ensinar sobre os mais difíceis diagnósticos histológicos.

Ao meu eterno mestre Dr. Roberto (Bob), minha eterna gratidão.

À Dra. Norma Lucena, que encanta com sua paixão pela pesquisa. Ao Dr. Renan Garcia pela sua paciência e amizade.

Ao meu marido Marco Meira, que me ajudou na formatação final do trabalho.

E a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

O nefroblastoma, também chamado como Tumor de Wilms é a neoplasia renal mais prevalente na infância, acometendo principalmente crianças até 05 anos de forma esporádica. Nosso serviço, o Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, utiliza o protocolo de tratamento da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica, que orienta a utilização de quimioterapia neoadjuvante seguida de cirurgia e retomada da quimioterapia após o procedimento. Estudamos 48 crianças diagnosticadas e tratadas para esta neoplasia em nosso serviço no período de 2013 a 2017. Os dados foram retirados de prontuário eletrônico e prontuário físico. Foram avaliados desde exames de sangue e de imagem no momento do diagnóstico até o perfil histológico tumoral e o desfecho. A mediana da idade ao diagnóstico foi de 3,5 anos, com predomínio discreto do sexo masculino (54%). O tempo entre os sintomas e o atendimento em nosso serviço teve mediana de um mês, sendo o aumento do volume abdominal o sintoma mais prevalente relatado pelos acompanhantes dos pacientes (78,9%). De uma forma geral, os pacientes apresentavam anemia, porém a média da faixa de leucócitos e plaquetas estava no padrão da normalidade. O estudo de imagem do paciente ao diagnóstico revelou uma grande variação do volume tumoral (de 73,8 a 5.190,5 cm<sup>3</sup>), com predominância do comprometimento unilateral do rim esquerdo (58,3%) e pequena proporção de casos com comprometimento bilateral (8,3%). Cerca de 21% dos pacientes apresentaram ao diagnóstico metástase de linfonodo e pulmão. O estudo histológico mostrou que a maioria dos tumores era localizada exclusivamente à esquerda (58,33%), sendo o subtipo misto o mais prevalente (43,75%). Apenas 05 pacientes apresentaram anaplasia (10,41%). Sobre o estadiamento, 17 pacientes (35,41%) tinham estágio I e a mesma quantidade foi estadiada como III, perfazendo mais da metade dos pacientes estudados. A redução do volume tumoral após quimioterapia foi de 10 a 70%, mas nenhuma variável analisada mostrou-se associada à redução tumoral, ou ao óbito, ou recaída, sugerindo que outros fatores celulares e genéticos possam estar interferindo no desfecho destes pacientes.

**Palavras-Chaves:** Histologia. Nefroblastoma. Tumor de Wilms.

## ABSTRACT

Nephroblastoma, also called Wilms' Tumor, is the most prevalent renal neoplasia in childhood, affecting mainly children up to 05 years old sporadically. Our service, the Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, uses the treatment protocol of the International Society of Pediatric Oncology, which guides the use of neoadjuvant chemotherapy followed by surgery and resumption of chemotherapy after the procedure. We studied 48 children diagnosed and treated for this neoplasm in our hospital from 2013 to 2017. The data were taken from electronic medical records and physical records. They were evaluated from blood and imaging exams at the time of diagnosis to the tumor histological profile and the outcome. The median age at diagnosis was 3.5 years, with a predominance of males (54%). The time between symptoms and care at our service had a median of 01 month, with an increase in abdominal volume being the most prevalent symptom reported by the patients' companions (78.9%). In general, patients had anemia, but the average leukocyte and platelet range was within the normal range. The study of the patient's image at diagnosis revealed a large variation in tumor volume (from 73.8 to 5,190.5 cm<sup>3</sup>), with a predominance of unilateral involvement of the left kidney (58.3%) and a small proportion of cases with bilateral involvement (8.3%). Approximately 21% of patients were diagnosed with lymph node and lung metastasis. The histological study showed that most tumors were located exclusively on the left (58.33%), with the most prevalent subtype being mixed (43.75%). Only 05 patients had anaplasia (10.41%). Regarding staging, 17 patients (35.41%) had stage I and the same amount was staged as III, making up more than half of the patients studied. The reduction in tumor volume after chemotherapy was 10 to 70%, but no variable analyzed was associated with tumor reduction, or death, or relapse, suggesting that other cellular and genetic factors may be interfering with the outcome of these patients.

**Keywords:** Histology. Nephroblastoma. Wilms Tumor.

## **LISTADEABREVIATURASESIGLAS**

ARQT	Alterações Regressivas Pós-Quimioterapia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CCS	Centro de Ciências da Saúde
COG	Childrens Oncology Group
HE	Hematoxilina e eosina
IMIP	Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira
PAAF	Punção Aspirativa por Agulha Fina
PET	Tomografia com Emissão de Pósitrons
SIOP	Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
TW	Tumor de Wilms

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>12</b>
2.1	ORIGEM DO NEFROBLASTOMA.....	12
2.2	O NEFROBLASTOMA.....	13
2.3	EPIDEMIOLOGIA DO NEFROBLASTOMA.....	13
2.4	DIAGNÓSTICO DO NEFROBLASTOMA .....	14
2.5	CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS .....	16
2.6	TRATAMENTO DO NEFROBLASTOMA.....	16
2.7	MICROSCOPIA .....	17
2.8	ESTUDOS ANCILARES .....	21
2.9	DOENÇAS ASSOCIADAS.....	23
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA.....</b>	<b>24</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVO .....</b>	<b>25</b>
4.1	OBJETIVO GERAL .....	25
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
<b>5</b>	<b>HIPÓTESE .....</b>	<b>26</b>
<b>6</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS .....</b>	<b>27</b>
6.1	DESENHO DO ESTUDO .....	27
6.2	CONSIDERAÇÕESÉTICAS .....	27
6.3	TIPO, CARACTERIZAÇÃO E LOCALIZAÇÃO DO ESTUDO .....	27
6.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO .....	27
6.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	28
<b>7</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>29</b>
7.1	PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO DAS CRIANÇAS COM TUMOR DEWILMS .....	29
7.2	ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DO TUMOR DEWILMS .....	33
7.3	RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA .....	36
7.4	FATORES ASSOCIADOS AO DESFECHO DA DOENÇA .....	39
<b>8</b>	<b>DISCUSSÃO .....</b>	<b>41</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>45</b>

<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>46</b>
-------------------------	-----------

## 1 INTRODUÇÃO

O nefroblastoma (Tumor de Wilms) é o tumor renal mais comum na infância, totalizando cerca de 85% dos tumores renais até os 15 anos de idade (Birch, JM 1995).

Não há uma sintomatologia específica que indique o surgimento do nefroblastoma. Os pacientes geralmente sentem aumento do volume abdominal com sintomas como vômitos, mal-estar e hematúria. Geralmente, uma massa abdominal é notada pelos pais ou em um exame médico de rotina e se consegue confirmar a presença de neoplasia renal através de exames de imagem, sendo a tomografia computadorizada a que melhor evidencia este tumor, mostrando localização, tamanho, presença de trombos vasculares tumorais entre outros achados (DAVIDOFF, AM, 2012).

Os dois protocolos de tratamento mais utilizados no mundo são: o descrito pelo Grupo de Estudo Nacional de Tumor de Wilms, hoje incorporado ao Grupo de Oncologia Pediátrica (Childrens Oncology Group, em inglês- COG) que defende a cirurgia imediata e posterior quimioterapia e radioterapia de acordo com a análise histológica do tumor, e o descrito pela Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica-SIOP (Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica), que defendem a realização de quimioterapia neoadjuvante, visando redução do tumor para a cirurgia, associado à quimioterapia e radioterapia pós- cirúrgica (VUJANIC et al, 2009).

Com relação ao diagnóstico histológico pós-cirúrgico, o nefroblastoma possui uma grande variedade morfológica. De acordo com o último protocolo da SIOP, datado de 2001, cada tumor é subclassificado em um de três grupos (risco baixo, intermediário ou risco alto). Essa segmentação tem como base a porcentagem de cada componente tumoral presente na neoplasia (blastematoso, epitelial ou mesenquimal), assim como a avaliação da resposta ao tratamento neoadjuvante, visto histologicamente como necrose. Esta morfologia complexa torna cada tumor único, o que pode causar dificuldade para o patologista emitir um laudo completo que auxilie o médico assistente no manejo do paciente. (VUJANIC et al, 2009)

Este trabalho tem como objetivo descrever o perfil clínico e laboratorial das crianças com diagnóstico de nefroblastoma atendidos no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), hospital terciário de referência para o tratamento de câncer pediátrico em Pernambuco, e avaliar o impacto do uso da quimioterapia pré-

operatória na redução do tumor por análise de imagens, e nos aspectos histológicos do tumor.

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 ORIGEM DO NEFROBLASTOMA

Durante o desenvolvimento, o rim fetal definitivo se desenvolve do broto ureteral (formando os ductos coletores) e do mesênquima/blastema formando estroma e através da transição mesenquimal a epitelial, as estruturas tubulares proximais: glomérulos, túbulos distais e proximais e a alça de Henle. O blastema geralmente desaparece por volta da 36<sup>a</sup>. semana de gestação, apesar de em cerca de 1% dos bebês ocorrer blastema residual em seus rins. Estas células são chamadas de restos nefrogênicos, que foram designados por Beckwith como um foco anormal persistente de células nefrogênicas, que podem se transformar em um TW (VUJANIC et al, 2009).

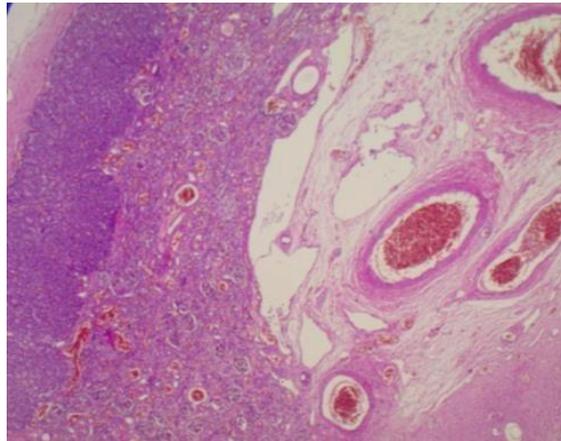
Restos nefrogênicos são identificados em cerca de 40% dos pacientes com TW. Eles tem uma grande variedade de evolução: muitos ficam obsoletos e desaparecem, porém uma porção deles se torna proliferativa e pode ocorrer transformação neoplásica tornando-se um TW. Restos nefrogênicos são encontrados em 90% dos TW bilaterais o que parece refletir as mutações/epimutações na linha germinal ou muito cedo no desenvolvimento embrionário (SZYCHOT et al, 2014).

Os restos nefrogênicos são subdivididos em dois tipos: intralobares, que são identificados em qualquer lugar dentro do lobo renal e os perilobares (figura 1) que são encontrados na periferia do lobo renal, estes se desenvolvendo mais tardiamente na embriogênese. Nefroblastomatose é definida como presença multifocal ou difusa de restos nefrogênicos ou de seus derivados. Um estudo retrospectivo realizado com 1035 necrópsias concluiu que a grande maioria das crianças que nasceram com restos nefrogênicosperilobares (RNPL) nunca desenvolveriam TW. A incidência dos RNPL foi 100 vezes maior que a do TW. Já os restos nefrogênicosintralobares (RNIL) são raros de se observar, exceto em pacientes com TW. Os TW associados aos RNIL tendem a ser estruturalmente diferentes dos associados aos RNPL. Enquanto os perilobares são geralmenteblastematosos ou epiteliais, com pouco estroma e raramente apresentam elementos heterólogos, os provenientes de RNIL têm uma arquitetura mais variada, tendência à histologia estromal e desenvolvimento de elementos heterólogos (BECKWITH et al, 1990).

A presença de restos nefrogênicos em um rim que foi ressecado devido a um TW indica a necessidade de monitorização do rim contralateral do indivíduo, pois há

possibilidade de surgimento de nefroblastoma(TONGAONKAR et al,2007).

Figura 1 - Corte histológico de nefroblastoma corado pela hematoxilina-eosina apresentando restos nefrogênicos perilobares. (HE,10x)



Fonte: a autora,2018

## 2.2 O NEFROBLASTOMA

Em meados de 1760, a histologia do nefroblastoma não era compreendida, visto que os patologistas da época não conseguiam explicar um tumor renal bastante prevalente na infância, de crescimento rápido e evolução para metástases, cuja histologia variava desde regiões sarcomatóides, até áreas semelhantes a carcinoma ou a uma neoplasia indiferenciada. Max Wilms, cirurgião alemão, foi um grande estudioso desta neoplasia e ajudou a entender a sua origem e evolução (RAFFENSPERGER et al,2015).

Por volta de 1890, Wilms encarou o nefroblastoma como uma neoplasia mista renal, e enfatizou a necessidade de grande amostragem tumoral, visto a heterogeneidade desta entidade. Após grande revisão bibliográfica feita por ele e adição de seus casos próprios, tumores antes diagnosticados como sarcomas, tiveram o diagnóstico modificado. Por conta desta grande contribuição, o nefroblastoma passou a ser chamado também de Tumor de Wilms (RAFFENSPERGER et al, 2015).

## 2.3 EPIDEMIOLOGIA DO NEFROBLASTOMA

Tumores renais perfazem cerca de 7 a 8% dos tumores malignos em pacientes de até 15 anos de idade. Entre eles, o TW é o mais prevalente, chegando a cerca de 85%.

Outros exemplos são o nefroma mesoblástico, o carcinoma de células renais, o sarcoma de células claras, e o tumor rabdoide do rim (VUJANIC et al, 2009). De modo geral, há um discreto aumento de prevalência em meninas.

## 2.4 DIAGNÓSTICO DO NEFROBLASTOMA

Não há sintomatologia específica para o TW. Geralmente os pacientes apresentam massa abdominal palpável que foi percebida acidentalmente pelos pais ou em um exame médico de rotina. Um terço dos pacientes apresentam dor abdominal, anorexia, vômitos, mal-estar ou uma combinação destes sintomas. Hematúria macro ou microscópica ocorre em cerca de 30% dos pacientes. Nos casos de extensão para a veia renal ou para a cava, podem ocorrer varicocele, hepatomegalia, ascite ou falência cardíaca congestiva (TONGAONKAR et al, 2007).

O exame radiológico realizado inicialmente é a ultrassonografia. Posteriormente, faz-se Ressonância Nuclear Magnética ou Tomografia Computadorizada para estadiamento e planejamento cirúrgico (CHUNG et al, 2016).

Na ultrassonografia, a aparência do TW é variável. Geralmente a imagem é heterogênea, com áreas hipocogênicas e anecóicas representando hemorragia, necrose e cistos. Geralmente se usa ultrassonografia com doppler para avaliação da veia cava (BRISSE et al, 2013).

Na tomografia, o nefroblastoma é uma massa renal que se pronuncia menos que o parênquima renal adjacente (CHUNG et al, 2016). Em raras circunstâncias, o tumor expande-se dentro do sistema coletor, dando aparência similar a um sarcoma botrióide. Nestes casos incomuns, são chamados de Tumor de Wilms botrióides (GUOFENG et al, 2013). Áreas hipoatenuadas por necrose ou hemorragia antiga também ocorrem. Na tomografia, cerca de 15% dos TW apresentam calcificação (LEE, EY et al, 2007). (Figura 2)

Figura 2 - Tomografia Computadorizada demonstrando “sinal da pata”. Tumor circundado em vermelho e seta em remanescente renal.



Fonte: Cortesia do Dr Ian Brickle, Radiopedia.org rID:2368

Na ressonância magnética, o tumor geralmente é heterogêneo, lobulado, e hipointenso quando comparado ao parênquima renal adjacente nas seções T1 e hiper ou isointenso em T2 (CHUNG et al, 2016; SANCHEZ et al, 2014).

A tomografia com emissão de pósitron (PET) ainda não tem seu papel estabelecido no tumor de Wilms. O exame está sendo avaliado quanto à avaliação pós quimioterapia para guiar a biópsia quando necessário (BEGENT et al, 2011).

A tomografia e a ressonância têm se mostrado igualmente úteis no estadiamento local, porém a última parece avaliar melhor as lesões contralaterais e extensão venosa tumoral. Tumores bilaterais são estadiados separadamente. (CHUNG et al, 2016).

Oitenta e cinco por cento dos pacientes tem metástase pulmonar. Tomografia é usada para rastrear, porém impõe cuidado na avaliação, pois podem apresentar nódulos benignos que não necessitam de tratamento, ou nódulos muito pequenos que não podem ser biopsiados (CHUNG et al, 2016).

A tomografia é usada para rastrear metástase pulmonar, esta presente em 85% dos pacientes. No entanto, este exame deve ser avaliado com parcimônia, pois podem ser visualizados nódulos benignos que não necessitam de tratamento, ou nódulos muito pequenos que não podem ser biopsiados. (CHUNG et al, 2016).

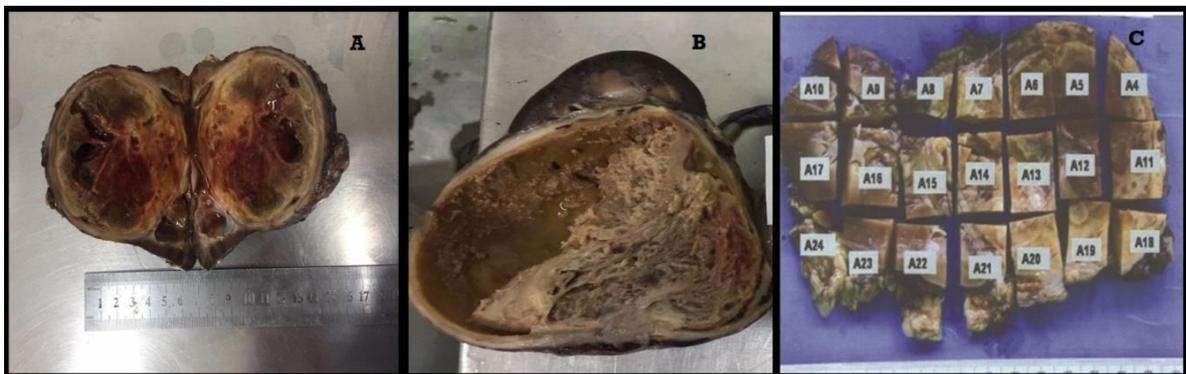
Apenas pacientes que fogem do padrão radiológico para TW ou de

idade/apresentação clínica, são submetidos à biópsia para confirmação histológica do diagnóstico (VUJANIC, et al, 2009).

## 2.5 CARACTERÍSTICAS MACROSCÓPICAS

O TW geralmente é uma massa renal que distorce a arquitetura do órgão, podendo atingir grandes volumes, havendo relatos de tumores com volume de aproximadamente 1.500mL. Ele pode ser único ou múltiplo, e neste ultimo caso, são associados a restos nefrogênicos. O tumor geralmente tem aparência heterogênea, alternando áreas sólidas pardoacastanhadas com áreas de hemorragia ou necrose, especialmente nos casos tratados com quimioterapia neoadjuvante (Figura 3). Alguns tumores têm predominantemente padrão cístico (VUJANIC et al, 2009).

Figura 3 - Alterações macroscópicas pós-quimioterapia (fotos A e B). Foto C: Guia fotográfico demonstrando a disposição dos blocos que serão feitos a partir da peça cirúrgica.



Fontes: A e B: a autora, 2018. C: VUJANIC, G.M.; SANDSTEDT, B.: The pathology of Wilms Tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach.

## 2.6 TRATAMENTO DO NEFROBLASTOMA

Dois grandes grupos estudam o TW: o Grupo de Estudo Nacional de Tumor de Wilms, hoje incorporado ao COG e a SIOP. Os dois divergem quanto ao uso de quimioterapia pré- operatória: o COG não usa, já a SIOP é a favor, o que altera a classificação tumoral e, conseqüentemente, o estadiamento, tornando a comparação dos dois protocolos difícil (TONGAONKARetal,2007). O IMIP, maior serviço de oncologia pediátrica do estado de Pernambuco, utiliza o protocolo SIOP, sendo o último publicado em 2001 (MALKAN et al, 2013).

Após avaliação radiológica, pacientes com tumor radiologicamente compatível

com o TW são encaminhados para quimioterapia pré-operatória, caso o serviço utilize o protocolo da SIOP2001. No caso do COG, o paciente vai direto à cirurgia(SZYCHOTetal,2014).

Com o avanço do uso da quimioterapia neoadjuvante, a correlação radiológica para o nefroblastoma tornou-se peça importantíssima no manejo dos pacientes. A avaliação do rim contralateral também é importante, visto que se o tumor for bilateral, o tratamento muda. Tumores bilaterais, invasão da veia renal ou metástases pulmonares também são mais frequentes no nefroblastoma do que em outros tumores renais da infância (RAFFENSPERGER et al, 2015).

O tempo de quimioterapia varia de 4-6 semanas, a depender do estadiamento clínico feito no momento da admissão. Após esse período é realizada a cirurgia, com confirmação diagnóstica, avaliação da resposta terapêutica, classificação histológica e estadiamento cirúrgico.Após a cirurgia, será realizada nova quimioterapia e/ou radioterapia a depender do estágio e subtipo histológico (SZYCHOT et al, 2014).

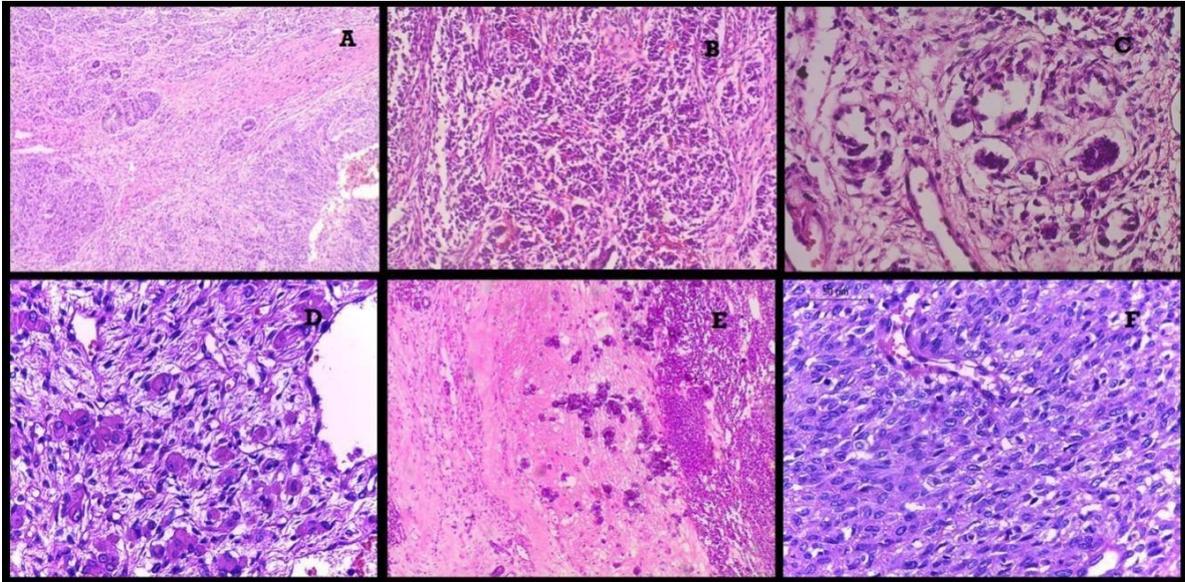
## 2.7 MICROSCOPIA

Quanto à histologia, o TW fascina pela variedade de padrões, na tentativa de reproduzir a morfologia renal e nefrogênese. Cada tumor é único em sua histologia. O padrão clássico é o trifásico, em que se encontram os componentes blastematoso, epitelial e mesenquimal em diversas linhas de maturação (Figura 4). Porém, muitas vezes este padrão não ocorre, havendo tumores com apenas um ou dois componentes, o que pode tornar o diagnóstico mais árduo para o patologista menos experiente ou em biópsias por agulha, onde a representação tumoral é escassa (SZYCHOT et al,2014).

O blastema é o componente com menor diferenciação e é considerado o mais maligno dos três. Tem histologia de tumor de células pequenas e redondas, com marcante atividade mitótica. O componente epitelial vai desde estágios iniciais da formação tubular até glomérulos abortivos (POPOV et al, 2016). Já o componente estromal, varia de células mesenquimais indiferenciadas até regiões de padrão mixóide. Pode ocorrer diferenciação heteróloga na forma de células rabdóides, tecido adiposo, cartilagem e até tecido cerebral, especialmente nos pacientes tratados antes da cirurgia.

Figura 4 - padrões histológicos encontrados no Tumor de Wilms. A: Padrão trifásico,

demonstrando os três componentes clássicos (HE, 10x) B: TW blastematoso (HE, 20x) C: Glomérulos abortivos (HE, 40x) D: Células rabdoídes decorrentes de maturação após o uso de QT (HE, 40x) E: Necrose e calcificação pós uso de QT.(HE,20x) F: TW estromal (HE, 40x).



Fonte: a autora, 2019.

O uso de quimioterapia pré-operatória, como manda o protocolo da SIOP, pode modificar bastante a histologia do material, tornando-o necrótico ou induzir maturação dos componentes. Esses tumores mais diferenciados tendem a ter uma histologia mais benigna, com índice proliferativo muito baixo quando feito estudo imunohistoquímico (SEIFERT et al, 2012). O blastema se mostra o componente mais sensível à quimioterapia. O quadro 1 mostra como fazer a classificação de acordo com a porcentagem de cada componente histológico (POPOV et al, 2016).

Quadro 1 - Critérios histológicos para a subtipagem do Tumor de Wilms segundo o protocolo da SIOP 2001

Achados histológicos (% tumoral)

Tipo tumoral	ARQT(%)	Epitélio	Estroma	Blastema
<b>Completamente necrótico</b>	100	0	0	0
<b>Regressivo</b>	>66	0-33	0-33	0-33
<b>Misto</b>	<66	0-65	0-65	0-65
<b>Epitelial</b>	<66	66-100	0-33	0-10
<b>Estromal</b>	<66	0-33	66-100	0-10
<b>Blastematoso</b>	<66	0-33	0-33	66-100

ARQT: Alterações regressivas pós-quimioterapia

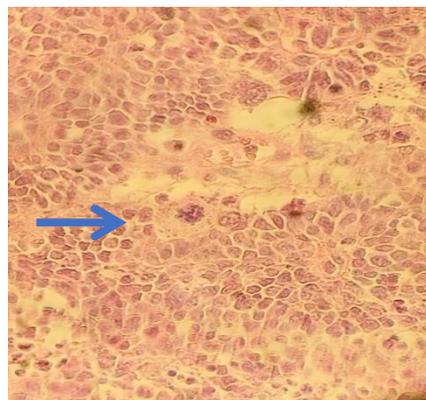
Fonte: VUJANIC, G.M.; SANDSTEDT, B.: The pathology of Wilms Tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach.

Anaplasia é um fator de resistência à quimioterapia. Para o diagnóstico histológico

de anaplasia, são necessários os seguintes achados pela microscopia: 1) núcleo grande e polipóide com cromatina grosseira e diâmetro aumentado em pelo menos 3x quando comparado às células adjacentes, e 2) presença de figuras de mitose multipolares (Figura 5) Em uma biópsia, o simples achado de uma célula tumoral gigante ou de uma mitose multipolar já é o suficiente para fechar o critério para anaplasia. Alguns tumores apresentam pleomorfismo nuclear ou atipia que se aproximam dos critérios para anaplasia, porém ainda não são suficientes para seu diagnóstico. Essa situação é definida como “nuclear unrest” (COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS, 2016). Um estudo realizado no StJudeChildrens Hospital em 2002 demonstrou que o prognóstico dos pacientes com “nuclear unrest” é semelhante ao dos pacientes com histologia favorável, quando comparados aos pacientes que apresentavam anaplasia ao estudo histológico(HILL et al,2002).

A anaplasia ainda pode ser classificada em focal ou difusa. Quando a alteração nuclear é observada em ponto bem delimitado com nenhum achado semelhante em outras porções tumorais, ela é avaliada como anaplasia focal. Raramente, focos anaplásicos podem ser vistos em mais de um local, porém deve estar circundado por tecido normal. Qualquer achado anaplásico fora destes padrões é definido como anaplasia difusa (VUJANIC et al,2009).

Figura 5 - Anaplasia em TW  
(HE, 40x).



Fonte: A autora, 2017.

O quadro 2 mostra a classificação dos tumores renais pediátricos em baixo, intermediário e alto risco:

Quadro 2 - Classificação revisada da Sociedade Internacional de Oncologia Pediátrica (SIOP) para a classificação de tumores renais na infância. (2001)

I-	TUMORES DE BAIXO RISCO
	*NEFROMA MESOBLÁSTICO
	*NEFROBLASTOMACÍSTICOPARCIALMENTEDIFERENCIADO
	*NEFROBLASTOMA- COMPLETAMENTE NECRÓTICO APÓS QUIMIOTERAPIA PRÉOPERATÓRIA.
II-	TUMORES DE RISCO INTERMEDIÁRIO
	*NEFROBLATOMA- TIPO EPITELIAL
	*NEFROBLASTOMA- TIPO ESTROMAL
	*NEFROBLASTOMA- TIPO MISTO
	*NEFROBLASTOMA – TIPO REGRESSIVO
	*NEFROBLASTOMA- TIPO ANAPLASIAFOCAL
III-	TUMORES DE
	* NEFROBLASTOMA- TIPO BLASTEMATOSO
	*NEFROBLASTOMA- TIPO ANAPLASIADIFUSA
	*SARCOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS
	*TUMOR RABDÓIDE RENAL.

Fonte: VUJANIC, G.M.; SANDSTEDT, B.: The pathology of Wilms Tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach.

O estadiamento do TW é realizado pela análise da peça operatória e é um fator importante para estabelecer o prognóstico e definir o tratamento pós-operatório (COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS, 2016). Ver quadro 3:

Quadro 3 - Estadiamento para Tumor de Wilms segundo o protocolo SIOP 2001

<b>Estágio I- Tumor limitado ao rim e completamente ressecado (margens livres)</b>
<b>*Tumor limitado ao rim ou circundado por pseudocápsula fibrótica se localizado fora do contorno normal do rim. A cápsula renal ou pseudocápsula podem estar infiltradas pelo tumor, mas não atinge a superfície externa.</b>
<b>*O tumor pode se protundir para a pelve e para o ureter,mas não infiltra a sua parede.</b>
<b>*A veia renal e os vasos do seio renal não estão envolvidos.</b>
<b>*O envolvimento dos vasos intrarrenais pode estar presente.</b>
<b>Nota 1: Biópsia aspirativa por agulha fina ou percutânea (tru-cut) não altera o estadiamento do tumor, mas o diâmetro da agulha deve ser mencionado pelo patologista. Nota 2: A presença de tumor necrótico ou alterações induzidas por quimioterapia no seio renal e/ou dentro da gordura perirrenal não deve ser considerada como uma razão para superestadiamento tumoral, caso tenha sido completamente ressecado e não atinja as margens de ressecção.</b>

### **Estágio II- Tumor estende-se além do rim, mas completamente ressecado (margens livres)**

- \*Tumor estende-se além do rim ou penetra através da cápsula e/ou pseudocápsula para a gordura perirrenal, mas é completamente ressecado.
- \* O tumor infiltra extensamente os tecidos moles do seio renal.
- \*Tumor presente em vasos do seio renal ou outros fora do parênquima renal.
- \*O tumor infiltra os órgãos adjacentes ou infiltra a veia cava, mas é completamente ressecado. Se houver trombo em veia cava, este não deve estar aderido.
- \*Biópsia pré-operatória ou intraoperatória, exceto PAAF.

### **Estágio III-**

- \* Ressecção incompleta do tumor, que se estende além das margens de ressecção (restos macroscópicos e/ou microscópicos pós-operatórios)
  - \*Qualquer linfonodo abdominal ou pélvico envolvido.
  - \*Ruptura pré-operatória ou intraoperatória (independente de outro critério de estadiamento)/tumor removido em mais de um peça.
  - \*O tumor penetra através da superfície peritoneal.
  - \*Trombo tumoral presente na margem de ressecção da veia ou do ureter, seccionado ou retirado em pedaços pelo cirurgião.
  - \* Tumor não ressecável em função de infiltração local de estruturas vitais.
- Nota: Presença de tumor não viável ou alterações induzidas pela quimioterapia em linfonodos ou nas margens de ressecção indicam tumor prévio com RM, que deve ser estadiado como III (pela possibilidade de haver tumor viável além do linfonodo ou das margens de ressecção).**

### **Estágio IV- metástases hematogênicas( pulmão, fígado, osso, SNC, etc) ou metástase fora da região abdominopélvica.**

### **Estágio V: Tumores bilaterais ao diagnóstico. Cada tumor deve ser estadiado separadamente**

Fonte: VUJANIC, G.M.; SANDSTEDT, B.: The pathology of Wilms Tumor (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach.

Apesar de incomuns, o Tumor de Wilms pode ocorrer em adultos, compondo cerca de 3% dos tumores renais nesta faixa etária. Quando isso acontece, geralmente há uma histologia menos favorável, com predominância de blastema. Varma et al introduziram os requisitos para o diagnóstico de nefroblastoma em adulto: 1- tumor tem que ser primário renal 2- deve-se encontrar componente fusocelular imaturo ou blastematoso, 3) deve-se observar túbulos ou glomérulos abortivos, 4- não haver regiões semelhantes a carcinoma de células renais 5- o paciente deve ter mais de 15 anos (VARMA et al, 2015).

## 2.8 ESTUDOS ANCILARES

Quanto às características moleculares, o gene *WT1* encontrado no cromossomo 11p13, transcreve um fator de transcrição com propriedades desenvolvimentais, de supressão tumoral e oncogênica. Ele consegue realizar funções ambíguas, pois ocorre em várias isoformas. Inicialmente, a imunoposição do *WT1* foi usada como específica para nefroblastoma. Porém, com o avançar dos estudos, foi identificado que tanto tecidos normais como metanéfrons, cordões sexuais, células de schwann, mesotélio, como tecidos neoplásicos podem expressar a proteína *WT1* (PARENTI et al, 2015) através de imuno-histoquímica, podendo a sua marcação ser nuclear ou citoplasmática, a depender do anticorpo utilizado, sendo antiterminal C com marcação nuclear ou antiterminal N com marcação citoplasmática. Apesar de não específica, a avaliação imuno-histoquímica do *WT1* pode auxiliar no diagnóstico.

Devido à grande heterogeneidade histológica do nefroblastoma, a marcação do *WT1* é variável nos diferentes componentes, sendo forte e difusa no componente blastematoso. Já os componentes epitelial e mesenquimal variam bastante. Considerando os diagnósticos diferenciais mais importantes, observa-se marcação para o *WT1* (antiterminal C) acima de 90% no tumor desmoplásico de pequenas células. No caso do tumor rabdoide renal, o uso do *WT1* antiterminal C tem marcação variada, não contribuindo para o diagnóstico. Quando se trata de rbdomiossarcoma, o *WT1* anti C pode positivar focalmente o núcleo celular tumoral. Já o antiterminal N foi identificado ter marcação citoplasmática forte e difusa em rbdomiossarcomas dos tipos embrionário e alveolar. O neuroblastoma é reconhecidamente uma neoplasia *WT1* negativa. O fibrossarcoma congênito infantil mostrou forte marcação no citoplasma quando usado o anticorpo antiterminal N (PARENTI et al, 2015; SALVATORELLI et al, 2015).

O quadro 5 mostra o painel imunohistoquímico usado para diferenciar os tumores de células pequenas e redondas.

Quadro5 - Painel imunohistoquímico para diagnóstico dos tumores de células pequenas e redondas.

<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>IMUNOFENÓTIPO</b>
NEUROBLASTOMA	Enolase, sinaptofisina, cromogranina, neurofilamento, CD57, CD56 e PGP9.5
RABDOMIOSSARCOMA	Miogenina, MyoD1, desmina, actina músculoespecífica

SARCOMA DE EWING	Vimentina, CD99, sinaptofisina, FLI1
DESMOPLÁSICO DE PEQUENAS CÉLULAS	Citoqueratina, EMA, vimentina, desmina, WT1 (terminal C), CD99
TUMOR MALIGNO RABDOIDE	Vimentina, citoqueratina, EMA, CD99 variável, sinaptofisina, S100, actina músculo específica.
TUMOR DE WILMS	PAX8/PAX2, WT1, CD56
OSTEOSSARCOMA	Sem imunofenótipo específico

Fonte: Diagnostic Immunohistochemistry, 5th Edition.

## 2.9 DOENÇAS ASSOCIADAS.

O tumor de Wilms pode estar associado a anomalias genitourinárias e a algumas síndromes congênitas como WAGR e Denys-Drash. A síndrome WAGR inclui TW, aniridia, anomalias genitourinárias (tumores gonadais) e retardo mental. A deleção do cromossomo 11p13 (prevalente em 0,4% dos pacientes com TW) e TW bilateral (15%) podem ser vistos em associação com WAGR. Denys-Drash é caracterizada pela tríade TW, pseudohermafroditismo e falência renal crônica. Indivíduos com essa síndrome manifestam síndrome nefrótica bem cedo, que progride em esclerose mesangial difusa e em subsequente falência renal nos primeiros três anos de vida (SANCHEZ et al, 2014).

### 3 JUSTIFICATIVA E RELEVÂNCIA

O Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira- IMIP é referência em oncologia pediátrica no estado de Pernambuco, e o Tumor de Wilms é a neoplasia renal mais comum na infância e a terceira neoplasia mais comum nessa faixa etária, mas, mesmo assim, não há registro sobre as características clínicas e laboratoriais das crianças diagnosticadas e tratadas com Tumor de Wilms no serviço. Algumas características do tumor, como tamanho, histologia, alterações genéticas, são conhecidamente associadas a um prognóstico reservado. Pretendemos estudar o perfil clínico da criança com nefroblastoma atendida no IMIP, a distribuição da frequência de características do tumor, como lateralidade, tipo histológico, o estadiamento, doenças associadas, e discutir os achados com base nos relatos da literatura.

Além disso, o protocolo SIOP de tratamento de Tumor de Wilms, adotado no IMIP, preconiza uma etapa de quimioterapia pré-cirúrgica, visando a redução do tumor como facilitador para o sucesso da remoção cirúrgica completa do mesmo, mas ainda não foi avaliado o impacto dessa conduta na redução do tumor dependente da quimioterapiapré- cirúrgica. Pretendemos avaliar o impacto da quimioterapia inicial através da redução das dimensões do tumor revelada no estudo de imagem pré-cirúrgico em relação à imagem diagnóstica. Adicionalmente pretendemos descrever as características anatomopatológicas do tumor relacionadas à menor resposta ou resistência à quimioterapia.

Atualmente, há um consenso sobre a necessidade de tratamento do câncer direcionado ao risco do paciente de ter um desfecho desfavorável. Desta forma, o estudo descritivo dos fatores associados ao desenvolvimento e gravidade do câncer torna-se fundamental na elaboração de protocolo terapêutico e medidas de suporte desses pacientes. Nesse contexto, o presente trabalho contribuirá na avaliação do impacto do protocolo de tratamento adotado no serviço.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Definir o perfil clínico e laboratorial dos pacientes com nefroblastoma e as características do tumor de acordo com a resposta à quimioterapia pré-operatória conforme o protocolo de tratamento adotado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira- IMIP.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Caracterizar o perfil clínico dos pacientes com nefroblastoma, incluindo dados demográficos, dados sobre a doença e dados laboratoriais;
- Determinar as características tumorais através de dados de imagem pré- e pós-operatória (incluindo a lateralidade, tamanho e presença de metástase);
- Descrever a análise anatomopatológica do tumor quanto à avaliação macroscópica, microscópica e histologia, definindo o subtipo histológico, tamanho tumoral, quantificação de cada componente histológico, presença ou não de anaplasia e quantificação de necrose.

## **5 HIPÓTESE**

O perfil clínico dos pacientes com nefroblastoma atendidos no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira- IMIP é semelhante ao relatado na literatura, A resposta ao tratamento quimioterápico inicial e o desfecho da doença dependem do tipo histológico do tumor.

## **6 MATERIAL E MÉTODO**

### **6.1 DESENHO DO ESTUDO**

A pesquisa foi realizada em prontuários físicos e eletrônicos do serviço de oncologia pediátrica, onde foram selecionados pacientes admitidos no IMIP com o diagnóstico de Tumor de Wilms entre Janeiro de 2013 e Dezembro de 2017. As variáveis foram: idade ao diagnóstico, gênero, cor da pele, tempo de sintomas até a procura pelo serviço de saúde, sinais/sintomas apresentados, volume tumoral no momento do diagnóstico e após QT neoadjuvante, lateralidade tumoral, presença de metástase, presença de trombo neoplásico, tipo histológico, presença de anaplasia, estadiamento cirúrgico e níveis sanguíneos (hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas, uréia, creatinina, DHL, ácido úrico e sódio).

### **6.2 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS**

O presente estudo foi elaborado respeitando as recomendações e princípios estabelecidos pela Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde que aponta as diretrizes da pesquisa envolvendo seres humanos, sendo aprovado junto ao comitê de ética do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP na data de 14 de novembro de 2019 sob o número 3.704.972.

### **6.3 TIPO, CARACTERIZAÇÃO E LOCALIZAÇÃO DO ESTUDO**

Este trabalho foi um estudo descritivo, retrospectivo, individual, observacional e com abordagem quantitativa realizado no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira – IMIP, referência em oncologia pediátrica no estado de Pernambuco, situado na cidade de Recife, onde pacientes dão entrada através do serviço de emergência ou são encaminhados de instituições menores.

### **6.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO**

Foram incluídos no estudo pacientes pediátricos com diagnóstico de nefroblastoma entre os anos de 2013 e 2017, todos diagnosticados pela patologista do serviço, autora dessa dissertação. Foram incluídos no trabalho os pacientes que possuem acompanhamento no serviço desde o diagnóstico da neoplasia e que possuem prontuário

com a maioria das informações de interesse. Foram excluídos do trabalho os pacientes que não finalizaram o tratamento em nosso serviço de oncologia pediátrica do IMIP, além dos que não possuíam todos os dados no prontuário e aqueles cujos blocos de parafina foram extraviados do hospital.

## 6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva utilizou para as variáveis categóricas valores absolutos e porcentagem, e para as variáveis contínuas as medidas de dispersão, mediana, média e desvio padrão. Após o teste de normalidade de Shapiro-Wilk, para a comparação dos dados paramétricos entre dois grupos foi utilizado o teste *T-studente* para os dados não paramétrico foi utilizado o teste Mann-Whitney. A análise da curva ROC foi empregada para definição do cutoff dos valores das variáveis contínuas associadas ao óbito ou recaída. Curvas de sobrevida ou livre de evento foram construídas pelo método de Kaplan-Meier com regressão de log-rank. O nível de significância aceito foi de  $p < 0,05$ .

## 7 RESULTADOS

### 7.1 PERFIL DEMOGRÁFICO E CLÍNICO DAS CRIANÇAS COM TUMOR DE WILMS

Entre os anos de 2013 e 2017, foram diagnosticados 48 pacientes com nefroblastoma, no Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira, na faixa etária de 0 a 14 anos, com mediana de 3,5 anos, sendo 54% das crianças acometidas do sexo masculino (Índice de Masculinidade de 1,2). O fenótipo avaliado pela cor da pele autodeclarada de 30 dos pacientes (tabela 4) revelou a predominância da população miscigenada (60%), seguido por caucasoides (33,3%) e em menor proporção por negroides (3,3%) e indígenas (3,3%) (Tabela 4).

O tempo entre os primeiros sintomas e o atendimento médico no setor de Oncologia Pediátrica variou entre 3 a 270 dias, com uma mediana em torno de 1 mês. O aumento do volume abdominal foi o sinal mais prevalente relatado por 30 (78,9%) das acompanhantes, seguido de dor abdominal em 15 (39,5%), febre em 9 (23,7%), hematúria em 8 (21,1%), perda de peso e anorexia em 7 (18,4%) e em menor frequência vômitos em 5 (13,2%) e diarreia em 3 (7,9%) dos pacientes.

Os valores das contagens sanguíneas ao diagnóstico mostraram grande variação e uma distribuição normal. De uma forma geral, os pacientes com tumor de Wilms apresentavam anemia com hemoglobina variando entre 6,3 e 13,7 g/dL (média de valores =  $10,3 \pm 1,6$  g/dL); e, apesar das médias da contagem de leucócitos ( $10.810 \pm 5.751/\mu\text{L}$ ) e plaquetas ( $388.445 \pm 147.087/\mu\text{L}$ ) estarem dentro da faixa de normalidade, a variação dos valores de leucócitos (3.700 a 25.800/ $\mu\text{L}$ ) e plaquetas (42.000 a 714.000/ $\mu\text{L}$ ) ultrapassou os limites dos valores de referência.

A avaliação bioquímica dos pacientes ao diagnóstico mostrou valores de sódio sérico (entre 131 e 143mEq/L), ureia (entre 5 e 36 mg/dL) e creatinina (entre 0,29 a 0,62 mg/dL) dentro da faixa de normalidade. A variação observada nos valores de ácido úrico (de 2,2 a 10,8 mg/dL) foi maior, mas o valor médio permaneceu dentro da normalidade; por outro lado, os valores de Desidrogenase láctica apresentaram variação ainda maior (de 303 a 4.240 U/L), com desvio do valor médio da mediana dos valores.

O estudo de imagem dos pacientes ao diagnóstico revelou uma grande variação do volume tumoral (de 73,8 a 5.190,5 cm<sup>3</sup>), com predominância do comprometimento unilateral do rim esquerdo (58,3%) e pequena proporção de casos com comprometimento

bilateral(8,3%). Cerca de 21% dos pacientes apresentaram ao diagnóstico metástase de linfonodos e pulmões.

Tabela 1- Características demográficas, clínicas e laboratoriais de pacientes pediátricos diagnosticados com tumor de Wilmsno Hospital IMIP, em Pernambuco, entre 2013 e 2017.

Características	NN	Média	Median a	Mínim o	Máxim o
<b>Idade ao diagnóstico (meses)</b>	48	46,3 ± 32,8	42,5	7	158
<b>Gênero</b>	48				
Masculino	26(54,2%)				
Feminino	22(45,8%)				
<b>Fenótipo (cor da pele)</b>	30				
Caucasiano (Branca)	10(33,3%)				
Miscigenado (Morena)	18 (60%)				
Africano (Negra)	1 (3,3%)				
Indígena (Vermelha)	1 (3,3%)				
<b>Tempo de primeiros sintomas (dias)</b>	38	49,3± 61,4	29	3	270
<b>Sintomas/sinais presentes</b>	38				
Aumento abdominal	30 (78,9%)				
Dor abdominal	15 (39,5%)				
Febre	9 (23,7%)				
Hematúria	8 (21,1%)				
Perda peso	7 (18,4%)				
Anorexia	7 (18,4%)				
Vômitos	5 (13,2%)				
Diarreia	3 (7,9%)				
<b>Exames de sangue ao diagnóstico</b>					
Hemoglobina (g/dL)	38	10,3 ± 1,6	10	6,3	13,7
Leucócitos (/μL)	39	10.810 ± 5.751	9.650	3.700	25.800
Plaquetas (/μL)	41	388.445 ± 147.087	401.500	42.000	714.000

Ureia (mg/dL)	29	18,4 ± 5,9	18	8	33
Creatinina (mg/dL)	28	0,5 ± 0,1	0,5	0,29	0,62
DHL (U/L)	26	1.124 ± 891	889	303	4.240
Ácido úrico (mg/dL)	24	4,8 ± 2,1	4,2	2,2	10,8
Sódio (mEq/L)	24	136,8 ± 3,0	136	131	143
<b>Exames de imagem ao diagnóstico</b>	48				
Volume tumoral (cm <sup>3</sup> )	45	1.205,7 ± 769,8	1.076,5	73,8	5.190,5
Rim afetado					
Unilateral esquerdo	28 (58,3%)				
Unilateral direito	16 (33,3%)				
Bilateral	4 (8,3%)				
<b>Metástase ao diagnóstico</b>	10 (21%)				
Linfonodo exclusivo	3				
Pulmão exclusivo	4				
Linfonodo e Pulmão	3				

---

Fonte: a autora, 2019.

## 7.2 ESTUDO ANATOMOPATOLÓGICO DO TUMOR DE WILMS.

Após realizadas quatro semanas de quimioterapia neoadjuvante, os pacientes foram submetidos à cirurgia para retirada tumoral. O aspecto macroscópico em todos os tumores apresenta sinais do tratamento já realizado, tendo uma consistência friável e acastanhada contendo ou não regiões sólidas pardoacastanhadas.

Quanto à lateralidade tumoral, a maioria dos nossos pacientes (58,3%) possuía neoplasia apenas no rim esquerdo, e em apenas 4 crianças (8,33%) ambos os rins estavam afetados. O diâmetro tumoral pós-quimioterapia teve média de 8,31 cm, com o menor tumor medindo 3,5 de diâmetro e o maior, 18,0 cm.

Dos 48 pacientes atendidos em nosso serviço, 21(43,8%) apresentaram tumores classificados como tipo histológico misto, seguido por 11 pacientes (23%) com tumores do tipo regressivo, e igual número de crianças com do tipo estromal. Os subtipos mais raros foram o blastematoso com quatro pacientes (8,3%) e apenas um paciente com tumor do subtipo epitelial (2,1%).

Um fator muito importante nos pacientes acometidos pelo TW é o fato da presença ou não de anaplasia tumoral, o que piora o prognóstico, nesse caso, apenas 3 (6,3%) pacientes apresentaram anaplasia difusa e 2 (4,2%) apresentaram anaplasia focal.

Outro fator prognóstico, a presença de trombo tumoral nos vasos renais, foi observado em 06 pacientes (12,5%) já ao diagnóstico, nos exames pré-operatórios e confirmado à microscopia.

O estadiamento do paciente depende de fatores clínicos, histológicos e até de ocorrências adversas durante o ato cirúrgico, como a ruptura tumoral durante o procedimento, com uma variação entre estágio I a V. Os pacientes enquadrados em doença com estágio I e III foram mais frequentes, com 17 indivíduos em cada grupo, perfazendo 35,4% de cada estágio. Os pacientes que apresentaram doença metastática em estágio IV foram 06(12,5%), e apenas 04 pacientes (8,3%) apresentaram doença em estágio II e em estágio V; este último inclui aqueles que tiveram doença bilateral ao diagnóstico.

Tabela 2 - Características anatomopatológicas dos tumores de Wilms diagnosticados no Hospital IMIP, em Pernambuco, entre 2013 e 2017.

Tipo histológico	Componentes histológicos (%)				Eventos associados		Estádio do Tumor	Lateralidade	Tamanho (cm)
	Blastema	Tubular	Mesênquim	Necrose	Anaplasia	Trombos			
			a		a	e			
BLASTEMATOSO	70	25	5	15	<b>DIFUSA</b>	NÃO	IV	ESQUERDO	18
BLASTEMATOSO	80	5	15	40	NÃO	NÃO	I	DIREITO	11
BLASTEMATOSO	80	15	5	5	<b>DIFUSA</b>	NÃO	V	BILATERAL*	11
BLASTEMATOSO	97	1	1	80	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	8
EPITELIAL	5	90	5	50	NÃO	NÃO	III	DIREITO	5
ESTROMAL	5	25	70	30	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	6
ESTROMAL	0	5	95	0	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	6
ESTROMAL	0	10	90	40	NÃO	NÃO	II	DIREITO	6
ESTROMAL	8	2	90	30	NÃO	<b>SIM</b>	III	ESQUERDO	3
ESTROMAL	3	7	90	5	NÃO	NÃO	III	ESQUERDO	8
ESTROMAL	2	2	96	10	NÃO	NÃO	IV	ESQUERDO	3,5
ESTROMAL	1	2	97	5	NÃO	NÃO	V	BILATERAL*	11
ESTROMAL	0	2	98	0	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	8
ESTROMAL/TERATOIDE	10	20	70	10	NÃO	NÃO	I	DIREITO	8
ESTROMAL	5	15	80	10	NÃO	NÃO	I	DIREITO	12
ESTROMAL	5	15	80	20	NÃO	NÃO	II	ESQUERDO	12
MISTO	50	15	35	5	DIFUSA	NAO	III	ESQUERDO	6
MISTO	0	30	70	55	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	8
MISTO	10	65	25	50	NÃO	NÃO	I	DIREITO	5,2
MISTO	10	0	90	50	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	10

MISTO	15	80	5	10	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	7,5
MISTO	40	20	40	50	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	8
MISTO	15	70	15	50	NÃO	NÃO	I/III	DIREITO	9
MISTO	30	60	10	0	NÃO	NÃO	II	ESQUERDO	9
MISTO	60	30	10	5	NÃO	NÃO	II	DIREITO	10
MISTO	30	30	40	40	NÃO	NÃO	III	ESQUERDO	14
MISTO	30	10	60	60	NÃO	NÃO	III	ESQUERDO	10
MISTO	30	5	65	35	NÃO	NÃO	III	DIREITO	6
MISTO	40	40	20	8	<b>FOCAL</b>	<b>SIM</b>	III	ESQUERDO	9
MISTO	40	30	30	20	NÃO	<b>SIM</b>	III	DIREITO	16
MISTO	15	5	80	5	NÃO	<b>SIM</b>	IV	DIREITO	9
MISTO	20	55	25	40	NÃO	NÃO	IV	DIREITO	13
MISTO	40	10	50	50	NÃO	NÃO	IV	ESQUERDO	10
MISTO	60	3	37	10	NÃO	NÃO	IV	DIREITO	10
MISTO	0	40	60	50	NÃO	NÃO	V	BILATERAL*	4
MISTO	35	10	55	2	NÃO	NÃO	III	ESQUERDO	9
MISTO	40	5	55	60	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	6
REGRESSIVO	5	10	85	75	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	3,5
REGRESSIVO	50	0	50	90	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	7
REGRESSIVO	9	11	80	90	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	5
REGRESSIVO	70	10	20	95	NÃO	NÃO	I	ESQUERDO	10
REGRESSIVO	3	0	0	97	NÃO	NÃO	I/III	DIREITO	1
REGRESSIVO	3	7	90	70	NÃO	<b>SIM</b>	III	DIREITO	7
REGRESSIVO	5	10	85	80	NÃO	<b>SIM</b>	III	ESQUERDO	5
REGRESSIVO	3	7	90	90	NÃO	NÃO	III	ESQUERDO	9
REGRESSIVO	100	0	0	95	NÃO	NÃO	III	ESQUERDO	12
REGRESSIVO	10	30	60	95	<b>FOCAL</b>	NÃO	III	DIREITO	11
REGRESSIVO	10	5	5	80	NÃO	NÃO	V	BILATERAL*	3,6

\*Nos pacientes com tumor bilateral foram apresentadas apenas as características do rim com maior tamanho no maior eixo.

### 7.3 RESPOSTA À QUIMIOTERAPIA PRÉ-OPERATÓRIA

A diferença entre o tamanho em centímetros do maior eixo do tumor aferido pela tomografia computadorizada realizada durante a realização dos exames de diagnóstico, e o tamanho do maior eixo medido na peça cirúrgica revelou redução tumoral de 10% a 70% atribuídos à quimioterapia inicial em 45 dos casos. Foi observado aumento do tamanho de dois tumores renais bilaterais; um que continha anaplasia difusa com volume inicial de 532 cm<sup>3</sup> aumentou 10% do volume inicial; e o outro tumor do tipo histológico estromal com volume inicial de 73,8 cm<sup>3</sup> apresentou aumento de 66%, sugerindo menor sensibilidade à quimioterapia inicial; contudo, nenhum fator estudado pode explicar esse comportamento, visto que os outros dois tumores renais bilaterais, que tinham volumes semelhantes de aproximadamente 950 cm<sup>3</sup> no rim mais afetado, foram os que apresentaram a maior redução tumoral, correspondendo a 63% do tamanho inicial para o subtipo histológico misto, e de 70% para o subtipo histológico regressivo (Tabela6).

Uma das limitações nessa análise foi o reduzido número de indivíduos com apresentação do tumor bilateral, assim como a ausência de informações detalhadas no prontuário do paciente, tanto dos dados de sintomatologia, como dos resultados dos exames, chamando a atenção para os valores de DHL em 3 dos 4 pacientes com doença bilateral. Houve também perda de seguimento de um paciente, o que em conjunto prejudicou a análise.

Tabela 3 - Dados clinico-laboratoriais dos pacientes com tumor de Wilms bilateral.

<b>Variáveis</b>	<b>Paciente1</b>	<b>Paciente2</b>	<b>Paciente3</b>	<b>Paciente4</b>
Gênero	Feminino	Feminino	Feminino	Masculino
Idade ao diagnóstico (meses)	25	7	58	11
Fenótipo	Miscigenada	Caucasóide	Miscigenada	Caucasóide
Primeirosintomas(dias)	240	NI	12	15
Perda dePeso	Não	NI	Sim	Não
Aumentoabdomem	Sim	NI	Não	Sim
Dorabdominal	Não	NI	Sim	Não
Vômitos	Não	NI	Sim	Não
Diarréia	Não	NI	Sim	Não
Hematúria	Sim	NI	Não	Não
Febre	Sim	NI	Não	Não
Anorexia	Não	NI	Sim	Não
Hemoglobina(g/dL)	11,8	10,7	9,6	9,5
Leucócitos(/ $\mu$ L)	12.100	11.900	25.800	8.300
Plaquetas(/ $\mu$ L)	383.000	256.000	592.000	300.000
Ureia(mg/dL)	18	13	20	NI
Creatinina(mg/dL)	0,43	0,42	0,55	NI
DHL(U/L)	NI	1815	NI	NI
Sódio(mEq/L)	NI	133	132	NI
Ácidoúrico(mg/dL)	NI	3,2	9,4	NI
Volume tumoral inicial (cm <sup>3</sup> )	73,79	532	961,2	936
Pré-QT tamanhomaior eixo(cm)	6,6	10	10,8	12
Pós-QT tamanhomaior eixo(cm)	11	11	4	3,6
Efeito pré-QTmaior eixo (%)	aumento em 66,7%	aumento em 10%	redução em 63%	redução em 70%
Estádio	V	V	V	V
Lateralidade	BILATERAL	BILATERAL	BILATERAL	BILATERAL

(Continuação da tabela 6)

Tipohistológico	ESTROMAL	ANAPLASIA DIFUSA	MISTO	REGRESSIVO
%Blastema	1	80	0	0,1
%Tubular	2	15	40	0,05
%Mesênquima	97	5	60	0,05
				80%FIBROSE
Necrose	5	5	50	
Anaplasia	Não	DIFUSA	Não	Não
Trombo	Não	Não	Não	Não
Metástase	Não	LINFONODO	Não	Não
Protocolo	DD4A	EE4A	DD4A	DD4A
Recaída	Não	Não	Rim remanescente	Não
Óbito	Não	Sim	NI	Não
Censura em meses	72,7	4,9	NI	59

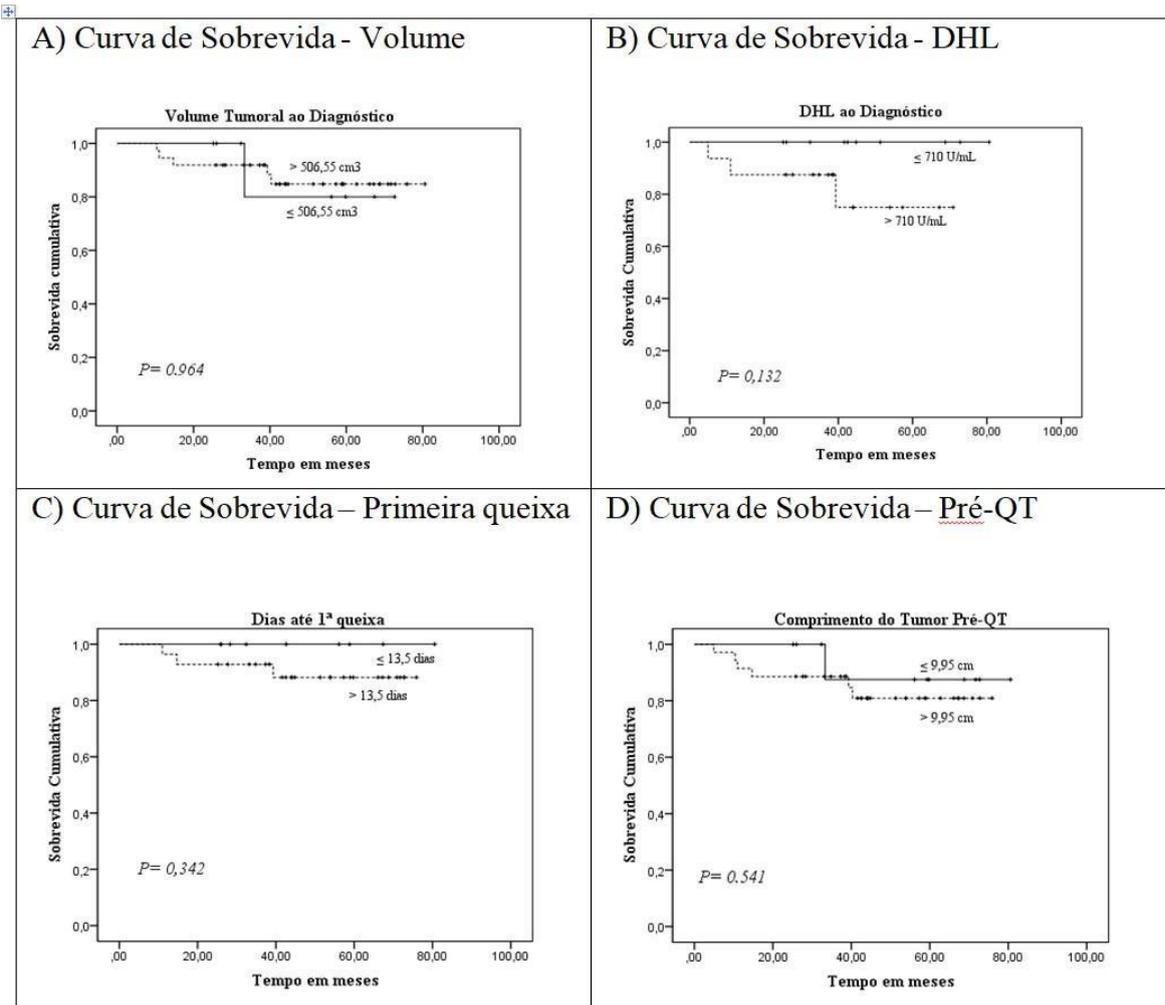
NI: Não informado.

Fonte: a autora, 2019

#### 7.4. FATORES ASSOCIADOS AO DESFECHO DA DOENÇA

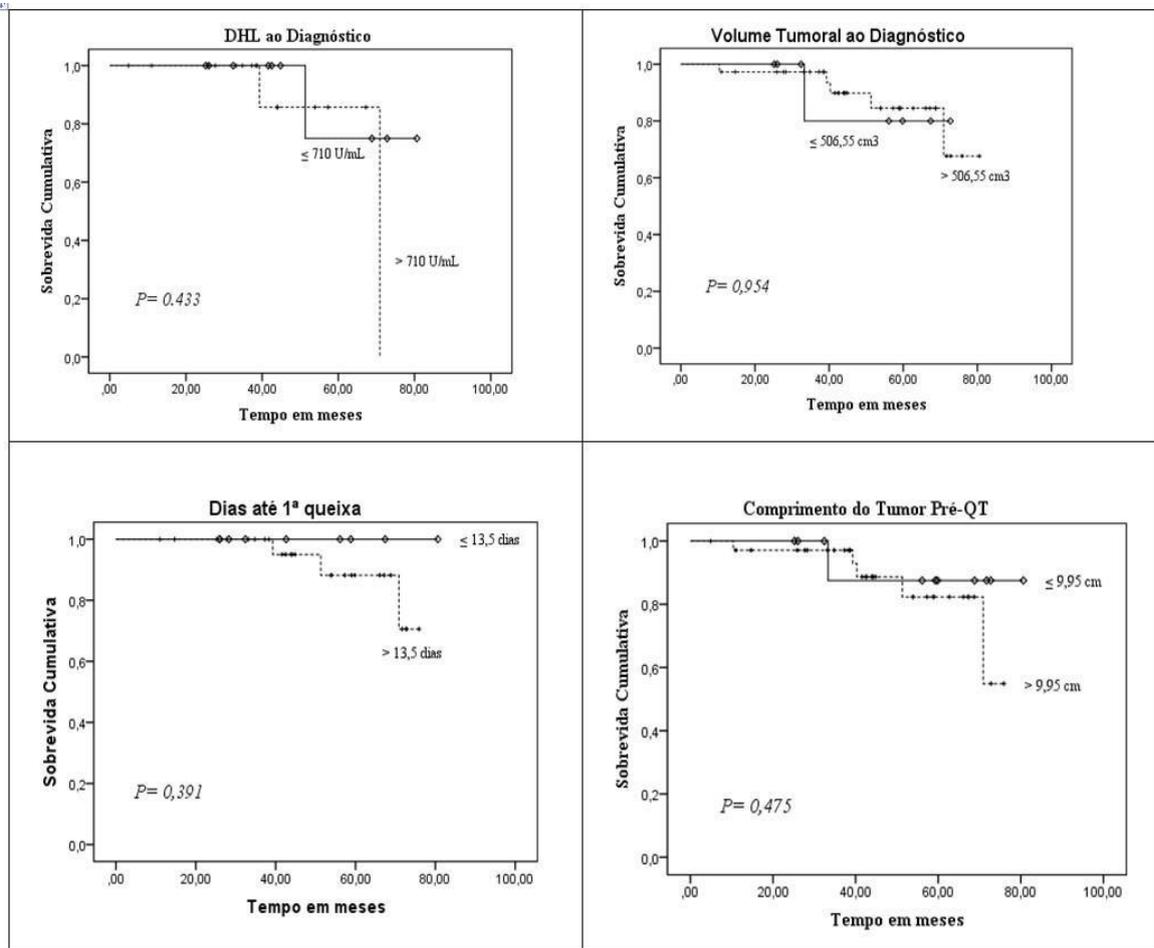
Nenhum dos fatores avaliados mostrou-se isoladamente associado a óbito (Figura 6) ou à recaída (Figura 7).

Figura 6 - Curva de Kaplan-Meier em relação ao óbito de pacientes com tumor de Wilms



Fonte: a autora, 2019.

Figura 7 - Curva de Kaplan-Meier relacionado à recaída de pacientes com tumor de Wilms



Fonte: a autora, 2019.

## 8 DISCUSSÃO

O TW tem taxa de incidência global média ajustada pela idade de 7,7 por milhão de crianças menores de 15 anos, apresentando uma variação na taxa média por área geográfica que pode estar associada a diferentes capacidades de diagnosticar a doença, e é a neoplasia renal mais comum na infância (CUNNINGHAM et al, 2019). A incidência ajustada pela idade do TW em crianças menores de 15 anos tratadas em Pernambuco entre 2009 e 2012 é de 6,1 por milhão de crianças, sendo 85% dos casos em menores de 5 anos (BASTOS, et al, 2018). A mediana de idade ao diagnóstico dos nossos pacientes foi de 3,5 anos, corroborando com os resultados dos estudos no Chile, Argentina, Inglaterra, Alemanha, Japão, China, Iran, África do Sul e outros reportados por Cunningham et al (2019). Ainda considerando os resultados desses diferentes estudos, aparentemente não há predominância de gênero no TW, com alguns países como Brasil, Alemanha, Iran e China apresentando índice de masculinidade em torno de 1,2 e outros países como o Chile, Inglaterra, Japão e Argentina apresentando um discreto aumento de casos em meninas (índice de masculinidade em torno de 0,8 Cunningham et al (2019).

As manifestações clínicas mais prevalentes encontradas nos nossos pacientes ao diagnóstico foram aumento do volume abdominal, dor abdominal, febre e hematúria, mesmos achados reportados no estudo argentino, para população de Córdoba (SEMINARA et al, 2019). Anemia, aumento de leucócitos e dos níveis séricos de lactato desidrogenase (LDH) observado na nossa casuística também já foram relatados em crianças e adultos com nefroblastoma (PANDIAN et al, 1997; BIEN et al, 2004). O alto nível sérico de LDH ao diagnóstico é considerado um fator prognóstico desfavorável em alguns estudos; contudo, no nosso estudo, apesar do LDH sérico estar alto em 100% dos pacientes testados, ele não esteve associado ao maior risco de óbito ( $P=0.132$ ). A mediana do tempo entre os primeiros sintomas e o diagnóstico varia entre diferentes estudos, e depende do entendimento do profissional de saúde acerca da patologia e das condições de atendimento à população, ou seja, acesso a métodos diagnósticos de imagem, dentre outras coisas. Na Nigéria, o diagnóstico de 34 pacientes com TW levou de 4 horas a 42 meses, com a mediana de 7,6 meses; enquanto que no nosso estudo variou de 3 a 270 dias, com mediana de 30 dias; entretanto, o tempo para

diagnóstico não parece ser determinante para o desfecho, visto que a taxa de mortalidade no estudo da Nigéria foi de 8,8% nos 34 casos tratados (EZOMIKE et al, 2018), e no nosso estudo foi de 15% dos 47 pacientes tratados.

Geralmente a neoplasia é evidenciada em apenas um rim, com a lateralidade ao acaso. No nosso estudo, o rim esquerdo foi o mais acometido, e tivemos 4 casos (8.3%) de ocorrência bilateral, enquanto que o estudo argentino mostrou o rim direito mais acometido e 2 casos bilaterais (4,3%), e também o estudo paquistanês com 9 casos (11%) acometendo ambos os rins (SEMINARA et al, 2019; MANZOOR et al, 2019).

Em pacientes acometidos pelo nefroblastoma, é comum encontrarmos neoplasia metastática ao diagnóstico, sendo mais prevalente nos pulmões (85%) e fígado (20%). Raramente metastatizam para osso(CHUNG et al, 2016). Apenas 21% (10 pacientes) dos nossos pacientes apresentaram doença metastática, sendo encontrada apenas no pulmão em 4 pacientes, 3 apenas em linfonodos e 3 pacientes apresentaram doença em pulmões e linfonodos.

Os pacientes do nosso estudo fizeram quimioterapia pré-operatória com vincristina e actinomicina D por quatro semanas nos casos de neoplasia unilateral. Os pacientes com neoplasia bilateral ou doença metastática fizeram a terapia por seis semanas com acréscimo da droga adriamicina. Essa quimioterapia tem por objetivo reduzir a massa tumoral, diminuindo as possíveis complicações durante a cirurgia, que inclui a ruptura do tumor, que por sua vez pode levar a recaída local da doença (POWIS et al 2013).

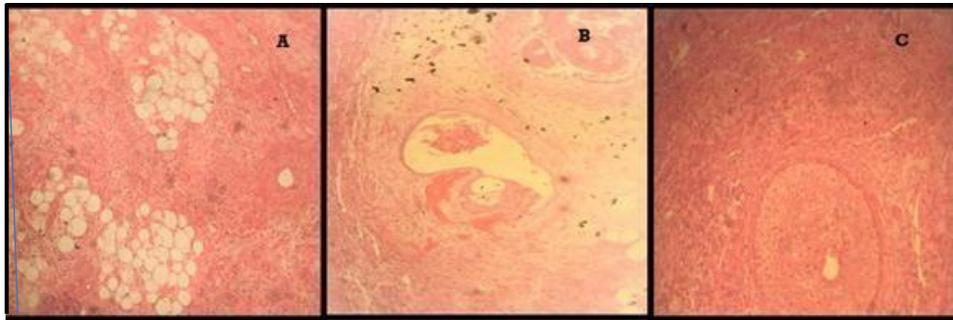
O papel da biópsia pré-operatória varia entre serviços, alguns considerando desnecessária, como nos EUA, pois o estadiamento usado neste país é cirúrgico. Outros advogam que ocorre tumor spill com a realização do procedimento. No Reino Unido, é realizada a biópsia pela possibilidade de erro diagnóstico em até 12%(VUJANIC et al, 2003). Consideramos que o padrão radiológico do nefroblastoma está bem estabelecido e que não há necessidade de um procedimento invasivo quando o paciente tem características clínicas e radiológicas compatíveis com o TW. Durante o período do estudo, houve erro diagnóstico em apenas um paciente. O caso em questão era na realidade um neuroblastoma. Apenas três pacientes da nossa casuística passaram pela biópsia antes de se iniciar a quimioterapia pré- cirúrgica, confirmando o diagnóstico de

TW, seguindo a recomendação do protocolo da SIOP 2001.

Quanto ao perfil histológico tumoral, o TW geralmente tem um padrão trifásico, com porções variáveis de cada componente (blastematoso, mesenquimal e epitelial). A quantificação de necrose e/ou alterações provenientes da quimioterapia também são importantes, visto que nossos pacientes fazem uso de tratamento pré-cirúrgico, como advoga o protocolo da SIOP 2001 (SZYCHOT et al, 2014). O subtipo histológico mais prevalente foi o misto (43,8%), seguido do tipo regressivo, com 23%. Outros estudos, como o de Seminara e colaboradores em 2019 também encontraram o padrão histológico misto como o mais prevalente em sua casuística. Uma boa quantidade do tipo regressivo mostra que tivemos bons resultados no sentido do uso do tratamento neoadjuvante, visto que o tumor necessita de mais de 66% de necrose e/ou alterações regressivas para ser discriminado como tal. A redução do tamanho tumoral quando comparadas às medidas no momento do diagnóstico radiológico e da peça cirúrgica também mostram resultado satisfatório: a redução foi de 10 a 70% em 45 dos nossos pacientes, o que facilita o procedimento cirúrgico e evita ruptura tumoral intraoperatória. Uma metanálise realizada em 2015 (JUNJUN et al, 2015) descreveu que a realização de quimioterapia pré-operatória aumenta em nove vezes a chance de diminuição do volume tumoral e em 1,3 vezes a chance de ressecção tumoral completa.

Alguns tumores mostram diferenciação tecidual que geralmente não se vê nos rins, como músculo, cartilagem e gordura: são chamados Tumor de Wilms Teratóides. (LOWE et al, 2000) Temos um caso deste tipo (figura 7) em nossa casuística (2,1%). Esse tipo raro de nefroblastoma é descrito essencialmente em crianças (apenas foi descrito um adulto com esse tipo tumoral) e na literatura estão descritos menos de 20 pacientes com esse tipo tumoral (MUKHOPADHYAY et al, 2014).

Figura 7 - Tumor de Wilms teratóide. A: Tecido adiposo. (HE, 20x). B: Ossificação. (HE, 20x). C: Tecido pavimentoso estratificado. (HE, 20x)



Fonte: a autora, 2018.

Anaplasia é um fator importantíssimo que interfere no prognóstico dos pacientes e caracteriza resistência tumoral à quimioterapia. Cerca de 10% apresentam anaplasia (difusa ou focal). Em nossos pacientes, foi evidenciada anaplasia em 05 (10,41%) pacientes, o que coincide com a casuística internacional (VUJANIC et al,2009)

Foram avaliados dias de sintomas até o atendimento, índice de DHL ao diagnóstico, volume tumoral no momento do diagnóstico, assim como o comprimento tumoral pré- quimioterapia. Nenhum desses fatores mostrou-se isoladamente associado ao óbito ou à recaída, sugerindo que outros fatores celulares e genéticos possam estar interferindo no desfecho destes pacientes.

## **9 CONCLUSÃO**

No serviço de Oncologia Pediátrica do IMIP, os pacientes tratados por TW possuem as mesmas características dos pacientes relatados na literatura atual, em relação ao perfil epidemiológico e anatomopatológico. A suspeição do tumor é alta baseada no aumento do volume abdominal associado aos exames de imagem. Apesar de ser uma neoplasia maligna, o prognóstico é bom mesmo em tumores bilaterais e a quimioterapia neoadjuvante mostrou-se eficaz quanto à diminuição do tamanho tumoral, facilitando o manejo cirúrgico. Diagnóstico rápido (01 mês no nosso hospital) e tratamento imediato tiveram impacto positivo com alta taxa de sobrevida, apesar de alguns indicadores considerados de pior prognóstico não demonstrarem efeito negativo.

## REFERÊNCIAS

- BASTOS, L.N.V; SILVEIRA, J.C. JR. ; LUNA, C.F. et al. **Childhood and Adolescent Cancer in the State of Pernambuco, Brazil: Incidence, Geographical Distribution, and Association With Environmental Health Indicators.** J PediatrHematol Oncol. 2018 Jan;40(1):7-14.
- BECKWITH, J.B. ; KIVIAT, N. B. ; BONADIO, J. F. **Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms Tumor.**1990PediatrPathol. 1990;10(1- 2):1-36.
- BEGENT, J.; SEBIRE, N. J.; LEVITT, G. et al: **Pilot study of F<sup>18</sup>-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography/computerised tomography in Wilms' tumour: Correlation with conventional imaging, pathology and immunohistochemistry.** Eur J Cancer 2011; 47(3);389-396
- BIÉN, E; BALCERSKA, A.[**Clinical significance of erythrocyte sedimentation rate, C- reactive protein and serum lactate dehydrogenase levels in the diagnosis, prognosis and treatment monitoring of children suffering from cancer**]. Med WiekuRozwoj. 2004 Oct- Dec;8(4 Pt 2):1081-9. [Article in Polish]
- BIRCH, J.M. ; BRESLOW, N.: **Epidemiologic features of Wilms Tumor.** HematolOncolClin. North AM 1995;9:1157-78
- BRISSE, H. J. ; SMETS, A.M. ; KASTE, S. C. et al: **Imaging unilateral Wilms Tumor.** Pediatr.Radiol. 2013; 38(1): 18-29
- CHUNG, E. M.; GRAEBER, A.R.; CONRAN, R.M. **Renal tumors of childhood: Radiologic/pathology correlation. Part 1.The first decade.** RadioGraphics 2016; 36:499– 522
- COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGYST CANCER PROTOCOLS GUIDELINES- WILMS TUMOR. August 2016
- CUNNINGHAM, M.E.; KLUG, T.D. ; NUCTHTERM, J.G. et al. **Global Disparities in Wilms Tumor.** J Surg Res. 2020 Mar;247:34-51. doi: 10.1016/j.jss.2019.10.044. Epub 2019 Dec 3
- DAVIDOFF, A.M. **Wilms Tumor.** Advances in Pediatrics. 59(2012) 247-267
- EZOMIKE, U.O.; MODEKWE, V.I.; EKENZE, S.O. **Paediatric nephrectomy: Patterns, indications and outcome in a developing country.** Malawi Med J. 2018 Jun;30(2):94-98. doi: 10.4314/mmj.v30i2.8
- GUOFENG, XU; JIMENG, LU, WU YEMING et al. **Botryoid Wilms Tumor: a case report and review of the literature.** Worls Journal of Surgery Oncology, 2013; 11 102
- HILL,D.A.;SHEAR,T.D.;LIU,T.etal:**ClinicalandBiologicSignificanceofNuclear**

**Unrestin WilmsTumor.** AmericanCancerSociety,97(9)2003May;97(9);2318-2326

JUNJUN,J.; XUELIAN,Z.;DHRBA,K.etal:**EfficacyofOperativeChemotherapyin Treatment of Children with Wilms'Tumors: a Meta-Analysis.**Iran J. Pediatr. 2015 April; 25(2):c366;

LEE, E. Y.: **Computerized Tomography imaging of mass-like renal lesions in children.**PediatrRadiol 2007; 37(9): 896-907

LOWE, L.H.; ISUANI, B.H.; HELLER, R. M. et al: **Pediatric Renal Masses: Wilms Tumor and Beyond.**Radiographics, 2000. Nov-Dec; 20(6): 1585-603

MALKAN, A.D.; LOHL, A.; BAHRAMI, A.etal: **An approach to renal massesin pediatrics.** Paediatrics. 2015Jan;135(1):142-58.

MANZOOR, R.; YASMEEN, N. **Upfront Nephrectomy Versus Preoperative Chemotherapy InWilm'sTumour.** J Ayub Med Coll Abbottabad. 2019 Jan-Mar;31(1):104- 107.

MUKHOPADHYAY, B.; SHUKLA, R.M.; MUKHOPADHYAY, M. et al. **Teratoid Wilms' Tumor- a Rare renal tumor.** Urol Ann. 2011 Sep-Dec; 3 (3): 155-157.

PANDIAN, .S. S.; McCLINTON, S.; BISSET, D. et al: **Lactate dehydrogenase as a tumour marker in adult Wilm'stumour.**Br J Urol. 1997 Oct;80(4):670-1.

PARENTI, R.; SALVATORETTI. L.;MUSUMECI,G. etal: **Wilms tumor 1(WT1) protein expression in human developing tissues.** Actahistochemica117(4-5) · April 2015

POWIS, M.; MESSAHEL, B.; HOBSON, R. et al: **Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumour:findings from the 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 Trial.** J Pediatr Surg. 2013 Nov;48(11):2181-6. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.07.001

RAFFENSPERGER, John. **Max Wilms and his tumor.** Journal of Pediatric Surgery 50 (2015) 356-359

SALVATORELLI, L.; PARENTI, R.; LEONE, G. et al. **Wilmstumor 1 (WT1) protein Diagnostic utility in pediatric tumors.** Ata Histochem. 2015 May-Jun;117(4-5):367-78

SANCHEZ, T.; DUCORE, J.; BALAGTAS, J. et al. **Warm n Cold: malignant and benign renal tumors in children.** Emergency Radiology, Jun 2014. Vol 21 Issue 3, p261-269.

SEIFERT, R.P.; McNAB, P.; SEXTON, W.J. et al: **Rhabdomyomatous differentiation in Wilms Tumor pulmonary metastases: a case report and literature review.**AnnClin

Lab Sci, 2012.Fall; 42(4); 409-16

SEMINARA, C.; PLANELLS, M.C.; POGONZA, R.E. et al: **Wilms tumor: 15 years of experience at a children's hospital in Córdoba, Argentina.** Arch Argent Pediatr. 2019 Aug 1;117(4):263-270. doi: 10.5546/aap.2019.eng.263.

SZYCHOT, E.; APPS, J.; PRITCHARD-JONES, K. :**Wilms Tumor: biology, diagnosis and treatment.** Translational Pediatrics, Jan 2014; 3(1):12-24

TONGAONKAR, H.B.; QURESHI, S.S.; KURKURE, P.A. et al. **Wilms' Tumor: An update.** Indian J Urol 2007 Oct-Dec; 23 (4): 458-466

VARMA, A.V.; MALUKANI, K.; RIHAL, P. et al .**Adult Wilms tumor: a case report with review of literature.** J Cancer Res Ther. 2015 Oct-Dec;11(4):934-6.

VUJANIC, G.M.; KELSEY, A.; MITCHELL, C. et al. **The role of Biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms Tumor Study 3.** Med PediatrOncol 2003; 40:18-22.

VUJANIC, G.M.; SANDSTEDT, B .**The pathology of Wilms Tumor (nephroblastoma):the International Society of Paediatric Oncology approach.** J ClinPatho: first published as 10.1136/jcp.2009.064600.(2009).