

ÎN AJUTORUL MEDICULUI PRACTICIAN

EVA GUDUMAC^{1,2,3}, VERGIL PETROVICI⁴, JANA BERNIC^{1,3}, VICTOR ROLLER^{1,2,3}, GHEVORG SIMONEAN⁶, ANDREI PAVLOV⁶, NATALIA LISIȚA⁵, ECATERINA COSTIUC¹, OLGA TEZI¹

RECIDIVAREA FAMILIALĂ A NEFROBLASTOMULUI NON-SINDROMATIC LA DOUĂ SURORI NON-GEMELARE CU INTERVAL DE VÂRSTĂ DE 1 AN

¹Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică,²Laboratorul Infecții Chirurgicale la Copii-
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie "Nicolae Testemițanu";

³Centrul Național Științific de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, ⁴Serviciul de Morfopatologie și Citologie -
IMSP IMC; ⁵Secția Oncologie Pediatrică –IMSP Institutul Oncologic

⁶ФГБУ Российский Научный Центр Рентгенорадиологии Министерства здравоохранения РФ

SUMMARY

FAMILY RECURRENCE OF NON- SYNDROMATIC NEPHROBLASTOMA IN 2 NON- TWIS SISTERS WITH 1 – YEAR – AGE DIFFERENCE

Kidney tumors in children are a health problem. In order to optimize the treatment it is necessary to know some clinical, paraclinical, laboratory and histological features related to their incidence both in outpatient conditions and in the Clinic of Pediatric Urology. Kidney tumors in children rank first among tumors of the genitourinary system and represent 50 % of the total number of tumors of the genitourinary organs. Nephroblastoma is the most specific child tumor and accounts for up to 7 % of all malignancies in children. Bilateral lesion of this tumor is found in 5 % of children. Each patient with a synchronous bilateral tumor needs an individual approach. The tactic depends on the prevalence of the process in each kidney.

Key words: Nephroblastoma, morphopathological examination treatment, child

РЕЗЮМЕ

СЕМЕЙНОЕ РЕЦИДИВИРОВАНИЕ НОН-СИНДРОМАЛЬНОЙ НЕФРОБЛАСТОМЫ У ДВУХ СЕСТЕР

Опухоли почек у детей представляют особую проблему здоровья. Для оптимизации лечения необходимо знать некоторые клинические, параклинические, лабораторные, гистологические особенности связанные с их частотой как в амбулаторных условиях, так и в условиях детской урологической клиники. Опухоли почек у детей занимают первое место среди опухолей мочеполовой системы и составляют 50 % наблюдений от общего числа опухолей мочеполовых органов. Нейробластома является наиболее специфичной опухолью детского возраста и составляет до 7 % всех злокачественных новообразований у детей. Двухстороннее поражение данной опухолью обнаруживается у 5 % детей. Каждый больной с синхронной двухсторонней опухолью нуждается в индивидуальном подходе. Тактика зависит от преобладания распространенности процесса в каждой почке.

Ключевые слова: нефробластома, морфопатологическое исследование, лечение, ребенок.

Introducere.

Nefroblastomul sau tumora Wilms (TW) este un neoplasm malign, cu o evoluție rapidă, fiind cea mai frecventă tumoră renală malignă întâlnită în rândul copiilor, inclusiv în R. Moldova. Pentru prima dată particularitățile histogenezei nefroblastomului au fost descrise în a.1899 de către Max Wilms, până atunci neformațiunea a fost interpretată ca: sarcom renal, sarcom embrionar, adenomiosarcom, sarcom mezoblastic sau sarcom muscular [1; 3].

Incidența tumorii Wilms este reflectată în sursele de literatură ca relativ uniformă, reprezentând 5-11 % din afecțiunile maligne ale copilului cu o prevalență maximă la vârsta între 2-5 ani. Totuși, cazuistica se atestă și la vârsta sugarului, de asemenea la vârsta de 10 ani și peste 15 ani, dar cu mult mai rar. Conform surselor de literatură, la nou-născuți incidența nefroblastomului în multe țări Europene este de 1-2 cazuri în an la mia de locuitori de toate vârstele și de 1 la 100000 de nou-născuți. În SUA, incidența tumorii Wilms este de 8,1 la 100000 la copii sub vârsta de 15 ani și reprezintă 15% din cancerul diagnosticat la copii. Frecvența maximă se atestă la populația de proveniență afroamericană. Nu există diferență de frecvență certă între sexe, deși unele studii raportează prevalența sexului masculin [4; 5; 7]. În funcție de sexe și perioada stabilirii diagnosticului primar de tumoare Wilms, vârsta medie este de 29,3 luni la băieți și 32,6 luni la fetițe. MacFarland SP și colab., în baza unui studiu efectuat recent, relevă că nefroblastomul este tumora primei copilării ce afectează mai frecvent copiii de 1-5 ani, cu un maximum al frecvenței la vârsta de 22 luni [6].

După frecvența localizării, tumorile Wilms afectează, de obicei, un singur rinichi, dar aproximativ la 7 din 100 de copii (7 %), pot fi afectați ambii rinichi. Afectarea bilaterală se înregistrează cu o frecvență de 6,5-10 %, după unii autori constituind un maximum de 40 % [4; 5].

Aspectul patogenetic al tumorii Wilms este stipulat în literatura de specialitate sub diverse aspecte incerte, printre care sunt cele de retenție retardată de maturizare cu persistarea elementelor celulare imature, care sub acțiunea diverșilor factori teratogeni pot evolua în neoplasmul Wilms, riscul mai înalt fiind la copii de sexul feminin, inclusiv este stipulat rolul factorului genetic [8, 9]. În literatura de specialitate sunt raportate cazuistici de persistență familială a tumorii Wilms la gemeni, la frați și la generații succesive băiat-fetiță cu exod diferit al statutului morbid la copii. În acest context, ne vom referi la particularitățile de diagnostic și management chirurgical-terapeutic al tumorii Wilms nonsindromatic, familial aparent la doi copii de același sex și diversă vârstă cu care ne-am confruntat în practica medicală cotidiană derulată în Centrul Național de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”.

Scopul. Lucrarea de față relevă cazuistica apariției familiale a nefroblastomului, diagnosticat incidental în cadrul examenului profilactic sonografic la două surori cu diferența de vârstă de 1 an, particularitățile managementului diagnostic, chirurgical – terapeutic și de conduită a perioadei postoperatorii în tumora Wilms unilaterală la o

distanță de 3 ani și bilaterală la cealaltă soră, la 2 ani după rezolvarea chirurgicală și terapeutică a tumorii.

Material și metode. Drept material pentru analiză, evaluare și reflectare în lucrarea de față au servit rapoartele anuale ale Departamentului de Urologie, Clinica Universitară USMF „N. Testemițanu” la baza IMSP IMC pe ultimii 10 ani (1999-2019), datele anamnestice, observațiile proprii intraoperatorii și datele acumulate pe parcursul monitorizării clinico-paraclinice a ambelor surori cu intervalul de vârstă de 1 an. Diagnosticul primar de tumoră Wilms a fost stabilit la vârsta de 2 ani (a. 2017) și la 5 ani (a.2018) la cealaltă soră, în baza investigațiilor derulate în perioada anilor 2017-2020 în CN Științific de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu” în colaborare cu SOP a IMSP Institutul Oncologic, mun. Chișinău - MS MPS R. Moldova și CȘ RR a MS, or. Moscova - Federația Rusă. Rezultatele diagnosticului ecografic, CT, histologice au fost furnizate din fișele medicale de observație ale primului copil (nr. 15857/17 și nr. 16571/18) și rezultatele investigației morfopatologice complexe prin metode convenționale *hematoxilină-eozină* (H&E) și complementare imunohistochimice (IHC) de la al doilea copil nr. 17940-17949/17 și 33563-72/18 (rinichiul stâng); 4857-867/19 (rinichiul drept). Investigațiile și colectarea materialului pentru examinările morfopatologice s-au efectuat conform principiilor contemporane de cercetare, aprobate de Comitetul de Etică a Cercetării al *Nicolae Testemițanu* (aviz favorabil din 13.05.2015, proces verbal nr. 55).

Rezultate și discuții. Rezultatul analizei incidenței diagnosticului tumorii Wilms în ontogeneza copilului, conform datelor de evidență ale Departamentului de Urologie în ultimul deceniu a înregistrat o prevalență de 34%, frecvența anuală constituind 1 la 15000 de pacienți cu afecțiuni urologice, cu predilecție fiind diagnosticată la copiii cu vârsta cuprinsă între 2-5 ani și, mai rar, la vârsta de 5-14 ani. După localizare, neoplasmul Wilms unilateral a înregistrat o frecvență de 60 de cazuri, comparativ cu localizarea bilaterală 3,22% de cazuri, tumora Wilms familială fiind o cazuistică a observațiilor noastre în această perioadă. Conform unor surse de literatură, tumora Wilms care are frecvența de la 0,4 până la 1 la 100 000 copii, de obicei evoluează sporadic și doar în 2% cazuri are caracter familial. În același context, Dogaru Carmen-Adriana, în baza unui studiu, relevă o frecvență a neoplasmului Wilms de 5 % dintre toate neoplasmale maligne atestate la copii cu o frecvență de 65 % în intervalul de vârstă de 1-4 ani și o rată de curabilitate de 90% prin utilizarea unui tratament combinat chirurgical și oncologic - chimioterapeutic [21]. Vă raportăm rezultatele diagnosticului și ale managementului medico-chirurgical și oncochimioterapeutic al cazului de tumoră Wilms familială, atestat la doi copii non-gemeli, de același sex, cu diferență de vârstă de 1,2 ani. Diagnosticul stabilit primar în intervalul de 4 luni, la sora mai mică la vârsta de 2,5 ani, patologia fiind depistată ocazional și la cea mai mare la vârsta de 3,11 ani prin examinări sonografice repetate în dinamică, copilul aflându-se la monitorizare în Departamentul de Urologie al Centrului Națio-

nal Științific de Chirurgie Pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP Institutul Mamei și Copilului.

Din anamnezic am stabilit lipsa rudeniei dintre părinți și a patologiei renale la ei, de asemenea, lipsa tumorilor la rudele lor. Perioada perinatală, din spusele mamei, a decurs obișnuit, fără particularități. La naștere, la ambii copii nu s-au atestat malformații. Exteriorul ambilor copii corespunde vârstei, fără diferențe fenotipice. Statutul premorbid la copii se neagă. Diagnosticul de tumoră Wilms a fost stabilit ocazional în cadrul examenului profilactic la copilul de vârstă mai mică.

Prezentarea cazului I. Pacienta T.T., a.n. 08.04.15 (vârsta – 5 ani) a fost spitalizată în Departamentul de Urologie a IMSP IMC la data de 07.09.2017, conform diagnosticului sonografic stabilit ocazional de formațiune tumorală a rinichiului pe stânga nonsindromatic (fig.1). Examenul obiectiv a atestat o paliditate și nuanță surie a tegumentelor, asime-

invaziei intraabdominale, fără implicarea coloanei vertebrale și a canalului medular. În conformitate cu rezultatele examinărilor, în special a datelor TC, după o pregătire preoperatorie cu preparate hemostatice s-a recurs la intervenție chirurgicală (13.09.2017). Managementul chirurgical a decurs cu revizia complexului renoureteral și înlăturarea rinichiului din stânga fiind deformat de o masă tumorală în limite de $\approx 5,0\text{cm}$ în polul inferior cu o capsulă intactă și aspect violaceu al parenchimului renal extratumoral și a polului superior. Concomitent s-a efectuat biopsia ganglionilor limfatici paraaortali, care aveau dimensiunile de 0,6 și 1,5 cm în diametru, biopat al țesutului celuloadipos paranefral și apendicectomie. Diagnosticul clinic intra-postoperator – nefroblastom al rinichiului pe dreapta, stadiul I. Perioada postoperatorie precoce a decurs fără particularități. Rezultatul investigației macroscopice a conturat prezența anormalității renale de volum prin dimensiunile de $9,5 \times 7,5 \times 6,5 \text{ cm}$ pe contul formațiunii tumorale în limite de



Fig. 1. Aspecte ale tomografiei computerizate a tumorii renale pe stânga corespunzător Th 12 –L4

trie a abdomenului cu mărire în hipocondrul și flancul stâng cu desen pronunțat pe peretele abdominal prin aspectul de stază venoasă. Palpator, în flancul stâng al abdomenului s-a constatat prezența unei formațiuni dure, nedureroase. Auscultativ – aritmie și suflu la nivelul apexului cardiac, respirație aspră în pulmoni. Rezultatele de laborator: biochimia la limita normei, în hemoleucogramă – date de anemie moderată, analiza sumară a urinei, în limitele normei. Metodele funcționale (ECG) – fără modificări, ritm sinusoidal.

Prin examinarea la tomografia computerizată (TC), cu vasografie în perioada de spitalizare, s-a obținut aspectul imagistic al formațiunii tumorale cu structură multilobulată, caracter dens cu localizare retroperitoneală corespunzător Th 12-L4 și polului inferior al rinichiului pe stânga cu dimensiunile $6,6 \times 6,5 \times 6,5 \text{ cm}$, cu zone de necroză, densitate nativă de $+40\text{UH}$ (fig. 1). Prezența tumorii renale era sugerată de deformarea arhitectonicii rinichiului, deplasarea cranială a arterei renale cu stabilirea diametrului de $4,5 \text{ mm}$ și a bazinetului. Comparativ cu spațiul retroperitoneal pe stânga, cel din dreapta a desemnat tomografic un spațiu și un rinichi cu o morfologie imagistică normală.

Diagnosticul TC a evidențiat date de neoplasm retroperitoneal (sugestive pentru nefroblastom renal?) cu riscul

$9,5 \times 6,5 \text{ cm}$, bombată, circumscrisă de o capsulă, parenchimul albicios pe alocuri în aspect fibrilar și în focar, cu atenuarea diferențierii capsulei tumorale și renale.

Explorările histologice au stabilit diagnosticul de Nefroblastom (tumora Wilms) trifazic, stadiul I (fig. 2) cu predilecție a componentei blastemo-epiteliale la 85% și metastaze mici intrarenale, intravasculare de calibru mediu

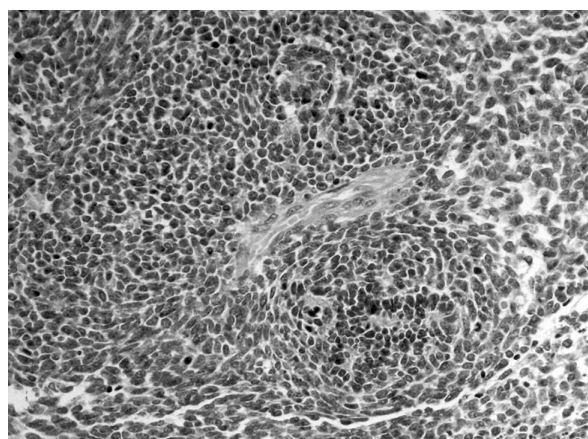


Fig. 2. Aspect histologic al componentei blastemo-epiteliale $\times 200$. Colorație H&E

în parenchimul renal adiacent și țesut conjunctiv interlobular, regiunea hilului și a vaselor de calibrul mediu și mare intacte. Țesutul paranefral celulo adipos fără aspecte de infiltrație sau metastaziere intravasculară. În țesuturile complementare: ganglioni limfatici paraaortali (dimensiunile de 2,0 x 1,0 x 0,6 și 1,0 x 0,6 x 0,4 cm) – limfadenită cronică reactivă nespecifică, lipsa metastazelor. Apendicele vermicular – apendicită acută catarală limfoido-foliculară hiperplazică cu invazie helmintică (oxiuri).

Ulterior, după stabilirea diagnosticului morfopatologic definitiv de tumoră Wilms, trifazică, stadiul I, în cadrul consiliului cu oncopediatrul s-a decis tratamentul polichimioterapeutic în condiții de staționar specializat (Institutul de Oncologie), administrat conform schemei: 1. Vincristin 0.8 mg a 1, 8, 15, 22, 29, 36 zi; 2. Dactinomycin 0.5 mg a 1, 22 zi; 3. Doxorubicin 20 mg 1, 22 zi pe fundal de tratament în staționarul de oncopediatrie.

Managementul după tratamentul medicochirurgical și polichimioterapeutic al copilului a inclus monitorizarea strictă lunară în prima jumătate a primului an, o dată la 3 luni în al doilea an și ulterior o dată la 6 luni. În perioada de monitorizare, particularitățile funcționale clinico-paraclinice au fost în limitele normei, iar rezultatele examinărilor sonografice și ale TC efectuate nu au evidențiat date de recidivă sau de prezență la distanță a unor metastaze ale tumorii la copil, nici semne ale unor complicații legate de chimioterapie. Rezultatele TC cu angiografie de control la 1 an 6 luni (18.03.2019) au stabilit: forma obișnuită a rinichiului drept cu dimensiunile 7,8 x 4,1 cm, cu contrastare și diferențierea stratului cortical și medular

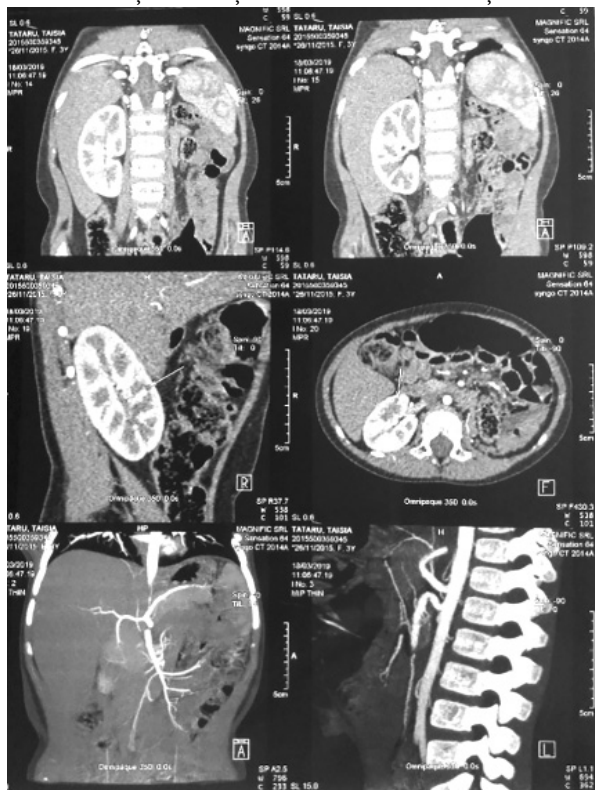


Fig. 3. TC de control cu angiografie la 1 an și 6 luni (18.03.2019)

în limitele normei, focare hipotensive suspecte la nefrită. În parenchimul segmentului anterior s-a determinat chist lichidian cu d. 3,5 mm, tip I Bosniak, fără semne de dereglări ale sistemului colector și ureterului. Rinichiul stâng – loja cu statut tomografic postoperator fără semne de recidivă (fig. 3). Segmente pulmonare bazale pe dreapta la limita normei, pe stânga – sector de consolidare în S9 subpleural cu aspecte de diminuare, comparativ cu TC precedentă, sugestiv pentru fibroatelectazie.

La TC a cutiei toracice în regim pulmonar și mediastinal, efectuată la 4 luni de la TC abdominală (19.07.19), s-a precizat prezența sectorului de consolidare în S9 al plămânului stâng, caracteristic pentru pneumopleurofibroză, fără modificări. Emfizem paraseptal în S6 al plămânului drept (fig. 4).

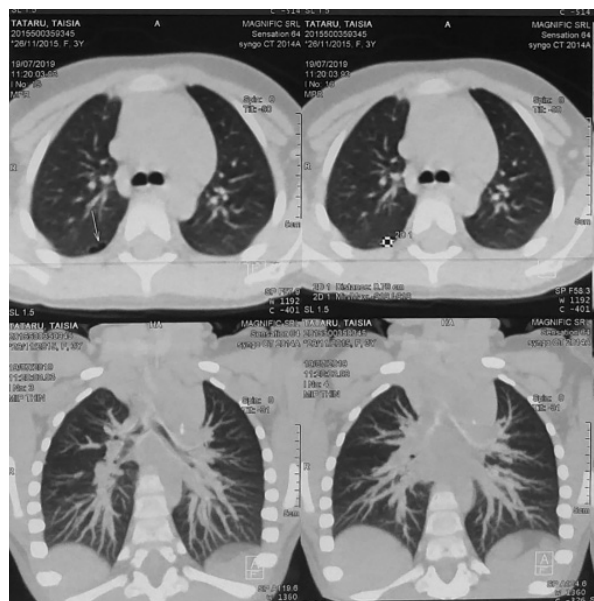


Fig. 4. TC de control a toracei după 2 ani (19.07.19)

Ecografia sistemului urinar din 28.07.20. Rinichiul pe dreapta 85 x 32 mm, parenchimul 9 mm. Ecogenitatea medie. Rinichiul pe stânga absent. Stare după nefrectomie în bază de tumoare. Vezica urinară plină, contur clar. Nu se atestă careva formațiuni tumorale în cavitatea abdominală, în spațiul retroperitoneal (fig. 5). Aceste rezultate indică starea copilului la 2 ani și 10 luni după intervenția chirurgicală – nefrtumorectomie pe stânga. Se atestă rinichi unic, cu particularități în limitele normei, fără modificări patologice la nivelul sistemului urinar, toraco-pulmonar, obiectiv fenotipic și paraclinic cu statut normal.

Prezentarea cazului II. Pacienta T.V, a.n 02.02.14 (vârsta 6 ani), fiind primul copil în familia respectivă, în opinia noastră, reprezintă, de asemenea o cazuistică privind evoluția neoplasmului renal. În legătură cu depistarea patologiei descrise, la sora mai mică (cazul precedent), la data de 07.09.2017, s-a efectuat examenul USG, la al doilea copil. El nu a determinat niciun fel de formațiuni în cavitatea abdominală sau spațiul retroperitoneal. După 4 luni de la controlul USG precedent, de către medicul



Fig. 5. Imagine USG. Rinichi unic chirurgical pe dreapta. Stare după nefrectomie pe stânga

tumoare de 133 x 99 mm, cu contur șters. Rinichiul pe stânga de asemenea mărit în limite de 93 x 52 mm, în polul inferior al lui s-a vizualizat o formațiune 38 x 33 mm, rezultatele fiind sugestive pentru tumoarea Wilms bilaterală

La computer tomografia cu contrast a abdomenului (04.01.2018) s-au evidențiat date sugestive pentru masă tumorală solidă masivă retroperitoneală în rinichiul pe dreapta 13 x 8,2 x 11,3 cm, formațiune tumorală (3,7 x 3,6 x 3,6 cm) în rinichiul pe stânga. Nefroblastom bilateral? Îngroșare nodulară a peritoneului în regiunea subhepatică – probabil de geneză secundară. Limfaadenopatie locoregională subcentimetrică (fig. 6).

Ulterior, copilul a fost consultat de medicul oncolog-pediatru și spitalizat în IMSP Institutul Oncologic pentru tratament specializat cu diagnosticul: tumoare Wilms bilaterală. T4, N1, Mx, gradul V. În secția de oncopediatrie,

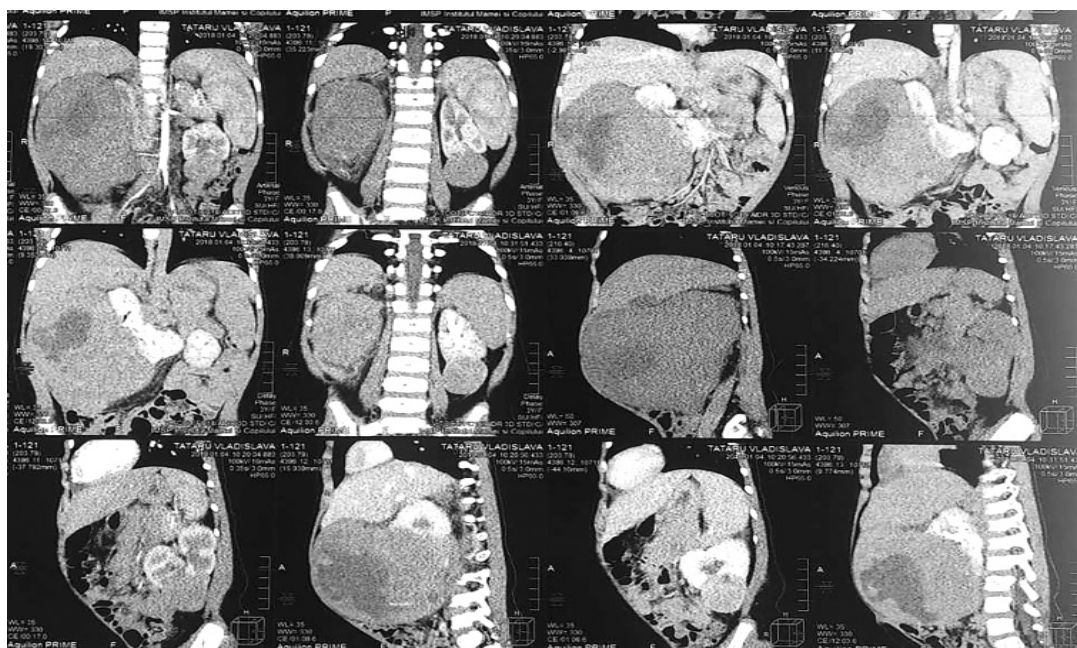


Fig. 6. CT cu vasografie Tumor renal bilateral (04.01.2018)

de familie, la adresarea mamei (la data 02.01.2018), a fost observată prezența asimetriei abdominale prin mărirea în dimensiuni, copilul fiind direcționat în Departamentul de Urologie a IMSP IMC.

La data prezentării, la 2 zile (04.01.18) de la adresare la medicul de familie, statutul morbid al copilului s-a manifestat prin prezența hiposteniei, TA 110/70 mm/HG, tegumente roze – pale, curate. Ganglionii limfatici periferici nu erau măriți. În pulmonii auscultativ – murmur vezicular; zgomotele cardiace ritmice. Abdomenul cu asimetrie, mărit în volum, la palpare moale, indolor, rinichii fiind palpabili, micțiuni libere. Copilul a fost în aceeași zi spitalizat pentru investigații paraclinice și imagistice mai minuțioase.

Examinările imagistice efectuate în ziua spitalizării, prin USG repetat a organelor interne și spațiului retroperitoneal în proiecția rinichiului pe dreapta, s-a decelat o

copilul a urmat 3 cure de tratament PChT: pe 15.02.18, 27.02.18, 30.03.18 după schemă:

1. Vincristin 1.0 mg – în zilele 1, 8, 15, 22, 29, 36.
2. Dactinomycină 0.8 mg – în zilele 1, 22
3. Doxorubicin 30 mg – în zilele 1, 22.

Pe fondul tratamentului de dezintoxicare, antipiretic și hormonal, pacienta în a 22 zi de tratament specific PChT (a 2 – a cură), conform datelor radiologice, a asociat semne de pneumonie bilaterală în infiltrație, ceea ce a constituit contraindicație pentru a continua tratamentul specific. După 10 zile de tratament cu două preparate antibacteriene administrate intravenos, pneumonia a regresat. Pulmonii curați, fără infiltrație.

USG organelor interne și a rinichilor din 27.02.18: organele abdominale fără particularități. Rinichiul pe stânga

6,60 x 3,97 cm, cu o formațiune hiperecogenă cu dimensiuni 2,80 cm subcapsular, rinichiul pe dreapta 7,7 x 4,0 cm, cu formațiune tumorală subcapsulară 2,80 cm în polul inferior. USG organelor interne din 22.03.18: organele abdominale fără particularități, lichid liber 2,0 ml în bazinul mic. Rinichiul pe stânga 7,52 x 3,99 cm, cu formațiune tumorală subcapsulară 4,29 x 2,17 cm pe fond de tratament de dezintoxicare, antianemic, hormonal. Tomografia computerizată cu vasografie 25 mg Omnipac din 27.06.2018 (fig. 7), după 4 cure de tratament cu PChT.

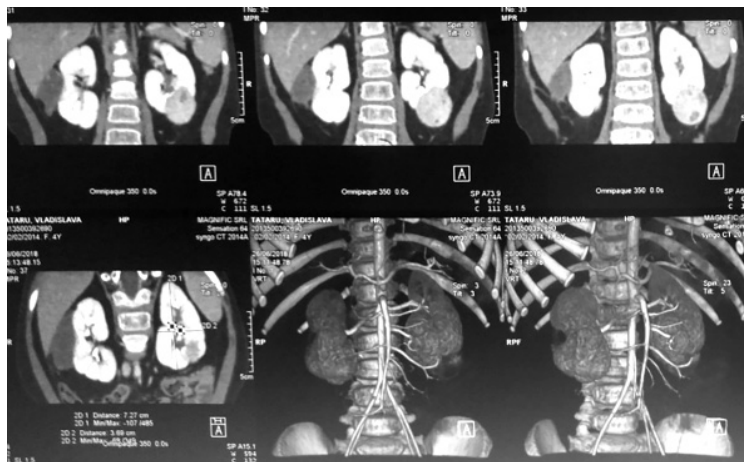


Fig. 7. CT al organelor abdominale (26.06.18). Tumoare renală bilaterală. Stare după 5 cure de PChT

Ficatul: lobul drept – 11 cm, lobul stâng alungit, contur regulat, densitatea parenchimului +56 UH (normal). Formațiuni patologice nu s-au depistat. Splina 6,5 x 3,0 x 7,0 cm. Splina accesorie – 9 mm. Rinichiul pe dreapta – 7,0 cm x 3,8 cm, deformat, comprimat lateral de o formațiune hipodensă. Contrastarea și diferențierea stratului cortical și medular în limitele normei, focare hipodense suspecte la nefrită, concremente radioopace – abs. În spațiul perirenal adiacent lobului drept al ficatului se determină o formațiune de densitate inițială +150 UH cu formarea opacității sub formă inelară, cu component hipodens, practic nu se contrastează. Formațiunea cu contur neregulat, dimensiunile 4,9 cm a/p, x 2,2 cm transvers, x 4,5 cm vertical, cu deformarea conturului rinichiului drept, se determină legătura formațiunii cu parenchimul renal la nivelul segmentului posterior, cu rețracția capsulei la acest nivel. Rinichiul pe stânga – 7,3 x 3,7 cm, în parenchimul polului inferior al rinichiului se determină o formațiune sferică, cu diametrul 2,9 cm, bine conturată, densitatea inițială neomogenă (+50 UH, cu focare hipodense până la +11 UH sugestive pentru necroză), component solid – acumularea intens neomogenă a substanței de contrast. Parenchimul renal neafectat este bine contrastat, stratul cortical și cel medular sunt diferențiate. Lichid liber în cavitatea abdominală absent. Țesutul adipos mezenterial fără semne de indurație. Ganglionii

limfatici cu diametrul de maxim 1,0 x 0,6 cm în spațiul pararenal anterior pe dreapta. Scheletul osos este fără osteodistrucții. Segmentele pulmonare bazale cu pneumatizare neuniformă, fără formațiuni nodulare și fără sectoare de infiltrație. Aorta și ramurile ei magistrale sunt fără modificări de calibru și traiect. S-a stabilit diagnosticul de formațiune de volum solidă, hipervasculară în parenchimul polului inferior pe stânga, de formă neregulată în spațiul perirenal pe dreapta, cu ligatură cu parenchimul renal.

Comparativ cu datele CT din 01.04.2018, se determină micșorarea în dimensiuni a formațiunii de volum a rinichiului drept, scăderea în dimensiuni a formațiunii de volum în rinichiul pe stânga.

De pe 06.07.2018 au fost inițiate a 5-a și a 6-a cură de tratament PChT după schemă. În perioada de 31.07.18 – 16.08.18 copilul a fost internat în IMSP IO cu diagnosticul de tumoare Wilms bilaterală. Stadiul V. T4N1MxStV cure PChT. Tomografia computerizată a abdomenului din 17.10.2018, (Fig. 8) a relevat: Ficatul – lobul drept 9,5 cm, LS alungit, formațiuni tumorale nu se atestă. Rinichiul pe dreapta – 6,4 x 3,4 cm, deformat, puțin comprimat din partea laterală de o formațiune hipodensă, ce aderă la ficat, lobul drept cu dimensiuni +14/+14 UH și incluziuni +70 UH, ce acumulează

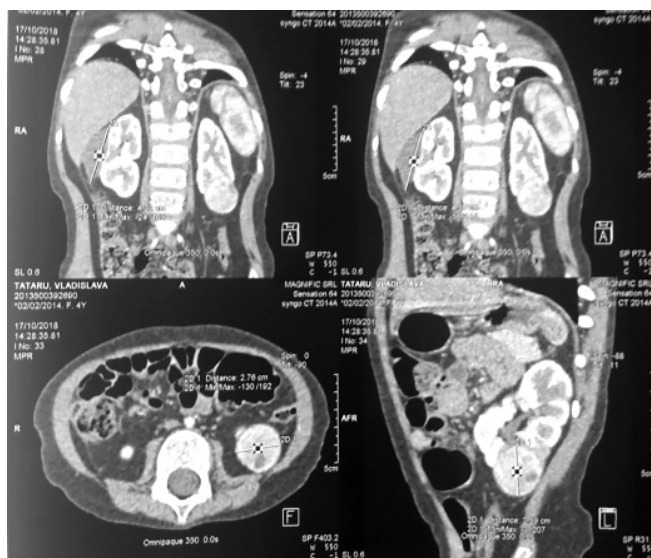


Fig. 8. Tomografie computerizată a abdomenului (din 17.10.2018)

substanță de contrast. Componentul hipodens nu acumulează contrast. Formațiune cu aspect neuniform, cu dimensiuni 4,3 cm a/p, x 2,1 transvers, x 4,6 cm vertical, cu deformarea conturului renal. Se constată comunicarea formațiunii tumorale cu parenchimul renal la nivelul segmentului posterior, cu rețracția capsulei la acest nivel. Sistemul colector renal și ureterul nu sunt dilatate.

Rinichiul pe stânga: dimensiuni 6,8 x 3,5 cm, în parenchimul renal al polului inferior se determină o formațiune rotundă, cu diametrul 2,7 x 2,5 cm, bine contrastată, cu densitate neomogenă +50 UH, cu incluziuni hipodense +11 UH și sectoare de necroză. Componentul solid acumulează o substanță de contrast neomogen. În vecinătatea rinichiului se vizualizează un sector cu acumulare hipodensă de contrast. Sistemul colector renal, ureterul nu sunt dilatate. Concluzie: Formațiune de volum în polul inferior al rinichului pe stânga, caracteristică pentru nefroblastom, cu un sector hipovascular în parenchimul

renal. Formațiune de volum hipovasculară în spațiul perirenal pe dreapta, este o invazie a parenchimului renal pe dreapta. Concluzie: În comparație cu datele CT din 27.06.18, se constată o micșorare în dimensiuni a ambelor formațiuni.

TC cu contrastarea pulmonilor și a mediastinului cu Omnipac 350-250 ml. 17.10.2018. Concluzie: Formațiuni tumorale nu se atestă. Unice sectoare de hipertransparență a parenchimului pulmonar bilateral (Fig. 9).

După 6 cure de tratament PChT, ținând cont de complexitatea cazului, pentru continuarea tratamentului și rezolvarea cazului la data de 13.02.2019, copilul a fost internat în Centrul Științific de Radiologie (CȘ RR) din or. Moscova, a MS Federației Ruse. Conform programării, pacienta a urmat tratament chirurgical laparoscopic efectuat în două etape. Prima etapă s-a derulat la data de 28.11.2018, pacienta a suportat rezecția laparoscopică a tumorii rinichiului pe partea stânga.

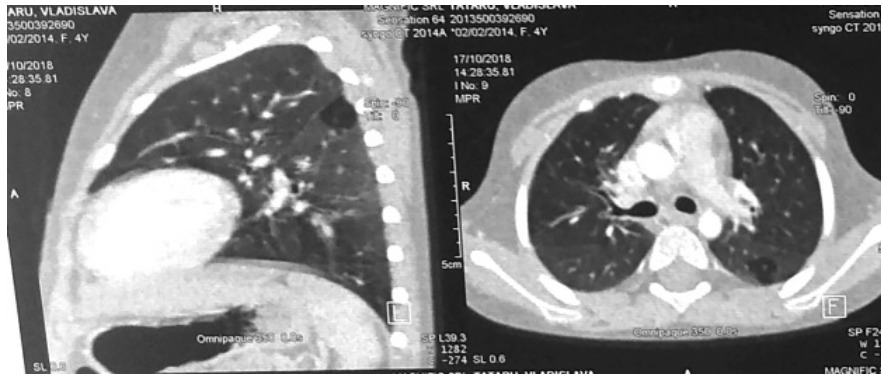


Fig. 9. CT cu contrastarea pulmonilor și a mediastinului

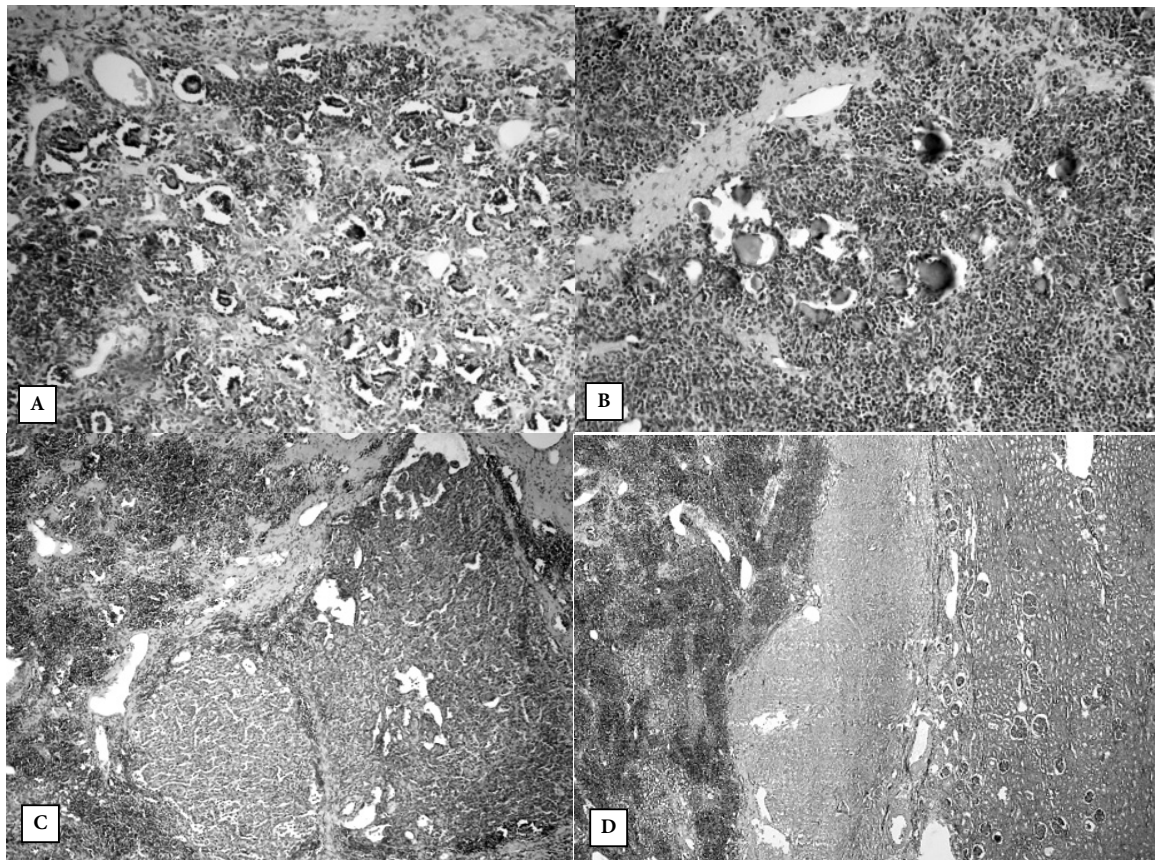


Fig. 10. Particularități ale rinichiului din stânga, după chimioterapie: A) structuri tubulo-glomerulare cu reacție sclerogenă, inclusiv a stromei×50; B) scleroză a stromei, calcificate și stromă nefrogenă hiperplazică×100; C) structuri adenomatoase×50; D) modificări sclerotice ale capsulei cu aspect cicatriceal ale parenchimului tumoral subcapsular în prezența structurilor blastemo-epiteliale; parenchim renal subiacent normal×50. Culoarea *He&E*

Explorările histologice retrospective ale țesutului înlăturat – examen histopatologic nr. 33563-72/18, în fragmente după chimioterapie la data 06.12.2018 au indicat persistarea aspectului nodular al tumorii din rinichiul din stânga, circumscris de o capsulă sclerogenizată, parenchimul cu structuri tubular-glomerulare, pe alocuri structuri adenomatoase, calcificate, component tisular nefroblastomatos cu sectoare mici de necroză și mixomatos, componentă celulară xantină și țesut fibros. Date de invazie transcapsulară în fragmentele de țesut

parenchim renal subiacent la limita normei cu capsula îngroșată până la 0,4 mm în focar, țesutul înlăturat având sectoare difuze de consistență elastică.

Explorările histologice complexe din 28.02.19 nr. 4857-67/19 au stabilit tumor Wilms mixt, trifazic, varianta morfologică blastemo-epitelială-stromală cu patomorfoză postterapeutică gradul II (fig. 11). Țesutul neoplazic era constituit în 35% din componenta stromală fuziformocelulară (WT-1+; Desmin +) Paternul blastematos solid constituie la 40% (SIX-1+; WT-1+) și în 25% din de

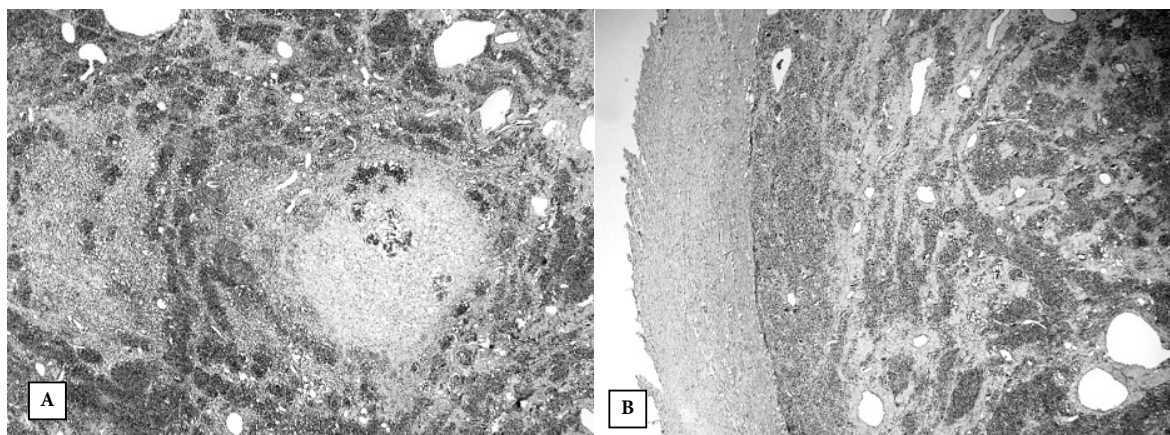


Fig. 11. Particularități postchimioterapie la nivelul rinichiului din dreapta: A) insule ale componentei blastemo-epiteliale stromale, sectoare cu componentă celulară macrofagică cu reziduuri celulare blastemo-epiteliale×50; B) stromă nefrogenă tubulară cu insule blastemo-epiteliale printre fâșii fibrilare sclerogenex×50; *Colorația H&E*

adipos paranefral nu s-au decelat. În regiunea marginii segmentului renal, pe linia de rezecție, tumoare nu s-a atestat (fig. 10).

Investigațiile complementare IHC de control al componentei tumorale au relevat expresie pozitivă la panCK, WT-1 spring 3994, expresie slabă la CD56 în unele structuri tubulare și CD68+ în focarele cu celule macrofagice spumate, reacție negativă la CD57. Particularitățile morfologice depistate prin metode uzuale H&E și IHC au sugerat diagnosticul de nefroblastom (tumoare Wilms) trifazic, stadiul I, cu patomorfoză postterapeutică de gr. IV. În perioada postoperatorie, examenul USG al rinichilor a decelat păstrarea vascularizării până la capsula renală cu păstrarea hemodinamicii și urodinamicii. La nefrosintigrafie s-au relevat modificări focare ale rinichiului pe stânga de grad mediu, modificări difuze în parenchimul polului mediu și celui inferior. Modificări în focar ale rinichiului pe dreapta. Volumul parenchimului funcțional nu este dereglat.

Postoperator (07.12.18), pacienta a fost reinternată în secția de Oncologie Pediatrică IMSP IOM, unde a urmat o cură de tratament cu sol. Vincristin 1,0 mg și continuare a tratamentului cu PChT. Din data de 28.01.19, copilul a urmat tratament PChT după schema Vincristin 1,0 mg în zilele 1, 8, 15. Dactinomycină 0,6 mg – 1 zi.

A doua etapă a derulat în același institut CȘRR, or. Moscova și s-a încheiat la data 19.02.19 cu înlăturarea laparoscopică a tumorii rinichiului drept, fiind extrasă o tumoare cu dimensiuni 4,0 x 2,5 cm și un segment de

componenta epitelială (panCK+). Activitatea proliferativă testată cu Ki67 la 90% în lipsa anaplaziei. În toate componentele tisulare s-a relevat expresie pozitivă la CD56, reacția la CD57 negativă. În parenchimul subiacent renal componentă celulară neoplazică nu s-a atestat.

Perioada postoperatorie a inclus monitorizarea în secția de Oncopediatrie a IOM în colaborare consultativă cu CȘRR, or. Moscova. Copilul a urmat tratamentul specific cu PChT, fiindu-i administrate două cure, în perioada 13.03.19 și 03.04.19, după schema Vincristin 1,0 mg în zilele 1, 8, 15. Dactinomycină 0,5 mg – 1 zi.

Investigațiile în perioada postoperatorie de monitorizare prin intermediul TC a toracelui cu contrastare i/v Omnipac 250-25 (la data 19.04.19) a exclus prezența structurilor metastatice și a complicațiilor pulmonare postterapeutice, fiind atestate sectoare de hiperaerație bilaterală a parenchimului pulmonar (fig. 12).

La TC a organelor abdominale (19.04.2019) s-au relevat particularități imagistice la limita normei: Rinichiul drept – 6,0 x 3,5 cm., cu contur deformat la nivel de 1/3 medie, neclar și zona hipodensă cu contur neclar și lipsa diferențierii la acest nivel între țesutul medular și cel cortical, care nu acumulează substanța de contrast, iar în faza nativă – incluziuni hipodense cu contur neregulat. La nivelul polului superior și celui inferior contrastarea și diferențierea parenchimului fără schimbări. Sistemul colector renal, ureterul – fără dilatări. A. renală dreapta – bine contrastată, diametrul 2,6 mm. Rinichiul pe stânga – 7,1 x 3,5 cm, conturul în segmentul posterior este clar, semnificativ deformat (concau). Contrastarea și diferențierea parenchimului renal, fără

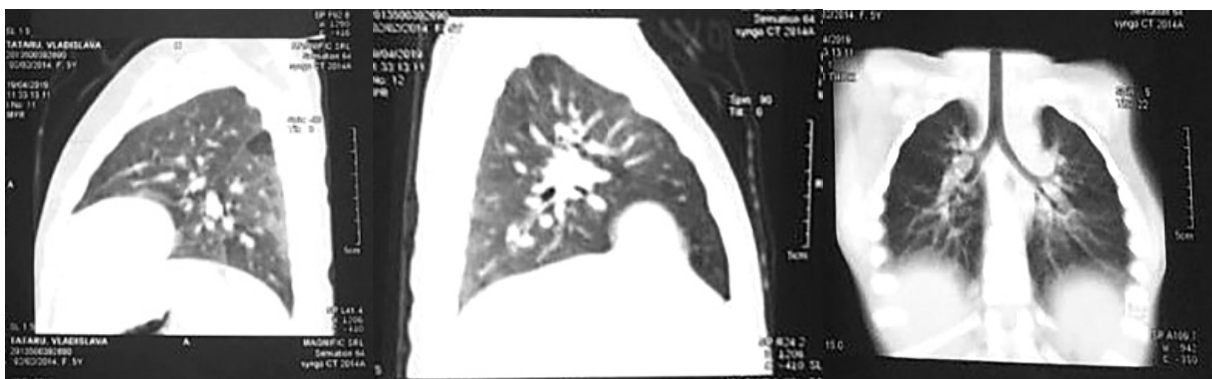


Fig. 12. TC a pulmonilor cu substanță de contrast (19.04.19): Focare tumorale nu se vizualizează. Unice sectoare de hiperaerație a parenchimului pulmonar bilateral

modificări patologice. Sistemul colector, ureterul nu sunt dilatate. A. renală stânga – diametrul 3,5 mm. Schimbări fibroase ne semnificative în țesutul adipos perirenal. Spațiul para- și infrarenal fără colecții lichidiene și infiltrații. Ganglionii limfatici nu sunt măriți în dimensiuni (fig. 13).

Particularitățile morfologice definitive completate cu datele imagistice și cele ale evaluării efectelor tratamentului chimioterapeutic au stabilit diagnosticul de nefroblastom (tumoare Wilms) bilateral – stadiul V, varianta mixtă, trifazică blastemo-epitelial-stromală cu particularități regresive, metamorfoză postterapeutică de gradul IV a rinichiului pe stânga și de gradul II a rinichiului pe dreapta cu persistarea stromei nefrogene de tip hiperplazic sugestivă histologic pentru grupul de tumori cu risc intermediar favorabil.

În baza pretextului diagnosticat morfologic, investigațiilor clinice și paraclinice și consultărilor în consiliu cu specialiștii CȘRR, or. Moscova, la 28.05.19 s-a recurs la continuarea tratamentului specific PChT după schema: Vincristin 1,5 mg/m² – 11, 12, 14, 15, 17, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 27 săptămână. Dactinomicina 0,45 mcg/kg 11, 14, 17, 23, 26 săptămână.

USG 29.07.19. Ficatul: lobul drept – 9,5 cm, lobul stâng – 6,0 cm, contur regulat, parenchim omogen. Vezica biliară 4,8 x 1,8 cm. Pancreasul cu dimensiunile: cap 1,1 x corp 0,9 x coadă 1,2 cm, contur regulat, structura neomogenă. Splina 6,7 x 3,3 cm. Rinichiul: drept – 6,2 x 3,5 cm, stâng – 7,0 x 3,8 cm. Rinichii deformați postoperator bilateral.

Din 06.06.19 pacienta a urmat a 3-a serie de tratament după schema Vincristin 1,0 mg – zilele 1, 8, Dactinomicină 0,5 mg – 1 zi. Din 26.06.19 i s-a administrat a 4-a serie de preparat PChT după schema: Vincristin 1,0 mg – zilele 1, 8. Dactinomicină 0,5 mg – 1 zi. TA 110/70 mm/Hg, ficatul mărit în volum. Concomitent tratament medicamentos Acid Ascorbic 500 mg/ 5 ml nr. 10. 27.06.2019. Acid uric 233 nmol/l, ALAT – 10,6 U/L, albumina – 40 g/l, amilaza -86,6 U/L, ASAT – 25,1 U/L, bilirubina – 9 nmol/l, bilirubina liberă – 9 nmol/l, creatinina – 41 nmol/l, fosfataza alcalină – 466,5 U/L. În total copilul a urmat 16 serii de chimioterapie. Datorită tratamentului efectuat tumorile nu au mai recidivat, până la momentul actual.

Copilul a fost examinat prin USG rinichi, vezică urinară pe 28.07.20. Rinichiul pe dreapta 60 x 29 mm, parenchimul – 8 mm, ecogenitatea medie (fig. 14). Rinichiul pe



Fig. 13. TC a organelor abdominale (19.04.2019)

stânga 75 x 34 mm, parenchimul 10 mm, ecogenitatea medie (fig. 15). Bazinetele bilateral – 2 mm. În rinichiul pe dreapta se atestă unice ecouri liniare cu diametrul 2-3 mm, la mijloc, la nivelul calicidelor, posibil concrement, vezica urinară plină, contur clar, pereți – 2 mm. Date de formațiuni tumorale nu se decelează.



Fig. 14. USG. Rinichiul pe dreapta, micșorat în dimensiuni

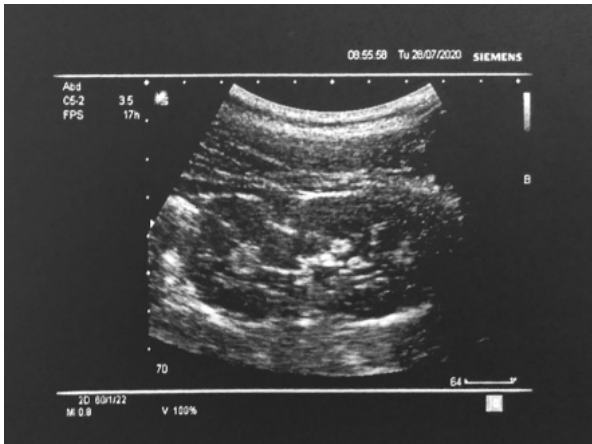


Fig. 15. USG. Rinichiul pe stânga

Se constată o dinamică satisfăcătoare a stării generale a ambilor copii.

Discuții. Copiii născuți cu anumite mutații genetice, care cauzează defecte congenitale, pot să crească riscul de apariție a tumorii Wilms. Aproximativ 15 din 100 de copii (15%), care prezintă o tumoare Wilms, prezintă defecte congenitale. Majoritatea defectelor congenitale asociate cu tumoarea Wilms sunt, de fapt, sindroame. Un sindrom este un grup de simptome și anomalii care sunt prezente la aceeași persoană. Mutațiile genetice afectează toate celulele corpului. Așadar, copiii care se nasc cu unul dintre aceste sindroame pot avea afectate mai multe părți ale corpului, nu doar rinichii [10, 11]. Conform datelor literaturii de specialitate, între 1 și 2 copii din 100 (1-2%) care suferă de o tumoare Wilms au cel puțin o rudă care a avut același tip de cancer. Acești copii prezintă un risc crescut să dezvolte o tumoare Wilms pentru că au moștenit gena de la unul dintre părinți. Sindromul Beckwith-Wiedemann – copiii afectați de acest sindrom au organe interne mai mari decât în mod normal și, de cele mai multe ori, o creștere în volum a limbii. De asemenea, unul dintre membre poate fi mai mare decât celălalt. Sindromul Denys-Drash – băieții afectați de acest sindrom nu au penis, scrot sau testicule și pot fi confundați cu fetele. De asemenea, aceștia au rinichi cu probleme, care încetează să mai funcționeze. În rinichiul afectat se poate dezvolta o tumoare Wilms. Knudson a propus, în legătură cu nefroblastomul, un model genetic, după care apariția tumorii este condiționată de două “evenimente” (mutații) [12, 13, 14]. Aceste două mutații ar fi postzigotice în formele unilaterale, sporadice. În formele ereditare, prima mutație ar fi prezigotică, germinală și transmisibilă, iar a doua mutație ar fi postzigotică. Această teorie nu a fost demonstrată pe descendenții copiilor atinși de forme bilaterale.

Copiii cu sindromul Drash asociază ambiguitatea organelor genitale cu o glomerulopatie și predispoziția la nefroblastom sau gonadoblastom.

Analiza moleculară a mostrelor de ADN a dus la identificarea unei gene supresoare a tumorii Wilms, TW1, plasată pe cromozomul 11, banda 13. Gena TW1 a fost stabilită ca represoare a tumorii Wilms pe mai multe criterii: deleția specifică homozigoților cu TW a fost descrisă la mai mulți pacienți. TW1 joacă un rol în dezvoltarea gonadelor, cum a demonstrat studiul pacienților cu WAGR, sindrom Drash.

Gena p-53 a fost implicată atât ca oncogenă, cât și ca o supresoare a oncogenezei în tumoarea Wilms. Pe baza studiilor efectuate, la 176 copii cu tumoare Wilms, s-a sugerat că ar fi o componentă rară a sindromului Li-Fraumeni, un sindrom de predispoziție la cancer, ce apare la cazurile cu mutații ale genei supresoare p-53.

Cazurile de copii cu tumori Wilms reprezintă 6% dintre totalul tumorilor solide și 95% din tumorile maligne renale. Nu este cunoscută cauza care duce la apariția tumorii, însă specialistii consideră că, probabil, cancerul începe să se formeze atunci când copilul este încă în uter, ca urmare a faptului că unele celule renale nu se dezvoltă în mod corespunzător. Celulele anormale se multiplică în starea lor primitivă și formează o tumoare, care este de obicei detectabilă la vârsta de trei, patru ani.

Istoria familială. Unele cazuri de tumoră Wilms pot fi cauzate de un defect genetic moștenit de la un părinte. Există două gene care au legătură cu transmiterea bolii, și anume WT1 și WT2, iar specialiștii nu exclud posibilitatea realizării unor mutații cromozomiale. Cu toate acestea, mai puțin de 2% din copiii care suferă de această boală au o rudă apropiată care are afecțiunea dată [15].

Tratamentul chirurgical. Îndepărtarea chirurgicală a țesutului rinichiului este numită nefrectomie. Medicul poate efectua: nefrectomia simplă. În acest caz, chirurgul îndepărtează întregul rinichi. Ganglionii limfatici din apropiere pot fi, de asemenea, îndepărtați. **Chimioterapia** folosește medicamente pentru a distruge celulele canceroase din tot corpul. Acest tratament afectează atât celulele canceroase, cât și celulele sănătoase. Ca urmare, aceste medicamente pot avea efecte secundare precum: greață, vărsături, pierderea poftei de mâncare, pierderea părului. Majoritatea efectelor adverse se vor estompa după ce terapia va fi oprită. **Radioterapia** folosește radiații pentru a distruge celulele canceroase. Posibilele efecte adverse include greața, oboseala, iritarea pielii sau diareea [16, 17]. Ideea de a aduce chiar și un mic aport în înțelegerea și cunoașterea mai bună a patologiei tumorale renale utilă având în vedere incertitudinile cu care se confruntă cercetările în cancer.

Concluzii:

1. Dinamica morbidității și mortalității prin tumori maligne la copii este greu de apreciat, acestea depinzând și de etapa depistării lor.
2. Având în vedere diversitatea simptomatică pe care o poate îmbrăca o tumoră renală la copii, îndeosebi malignă, este extrem de important să cunoaștem toate simptomele, modalitățile de debut precoce, precum și frecvența de posibilități întâlnite în practică, în vederea unui diagnostic precoce.
3. Diagnosticul în tumorile renale descrise s-a bazat pe datele clinice, paraclinice, dar în special pe cele imagistice, histologice.
4. Evaluarea ecografică are avantajul de a diferenția formațiunile chistice de cele solide.
5. Utilizarea tomografiei computerizate oferă un număr de avantaje specifice față de alte metode.
6. Din toate elementele descrise anterior reiese că diagnosticul în cancerul renal este complex și uneori dificil, numărul pacienților cu descoperiri întâmplătoare în cursul unor investigații pentru alte afecțiuni sau în cadrul unor sindroame clinice a căror cauză era nedepistată fiind relativ mare.
7. Diagnosticarea cât mai precoce a unui neoplasm, chiar dacă pacientul este asimptomatic clinic sau în prezența modificărilor minime, reprezintă dezideratul suprem al oricărui medic. Pentru atingerea acestui ideal sunt necesare cunoașterea și aprofundarea noțiunilor care definesc afecțiunea, în cazul tumorilor renale este necesară o cuprindere a multiplelor posibilități de debut sau de manifestare clinică.

Bibliografie

1. Stephen W. Leslie; Hussain Sajjad; Patrick B. Murphy. Wilms tumor (Nefroblastoma) Last Update: July 1, 2020;
2. Oh L, Hafsi H, Hainaut P, Ariffin H. p53, stem cell biology and childhood blastomas. *Curr Opin Oncol.* 2019 Mar;31(2):84-91;
3. Xie W, Wei L, Guo J, Guo H, Song X, Sheng X. Physiological functions of Wilms' tumor 1-associating protein and its role in tumorigenesis. *J. Cell. Biochem.* 2019 Feb 12;
4. Kitagawa K, Gono R, Tatsumi M, Kadowaki M, Katayama T, Hashii Y, Fujisawa M, Shirakawa T. Pre-clinical Development of a WT1 Oral Cancer Vaccine Using a Bacterial Vector to Treat Castration-Resistant Prostate Cancer. *Mol. Cancer Ther.* 2019 May;18(5):980-990;
5. Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current Management for Pediatric Urologic Oncology. *Adv Pediatr.* 2017 Aug;64(1):191-223.
6. MacFarland SP, Duffy KA, Bhatti TR, Bagatell R, Balamuth NJ, Brodeur GM, Ganguly A, Mattei PA,

- Surrey LF, Balis FM, Kalish JM. Diagnosis of Beckwith-Wiedemann syndrome in children presenting with Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2018 Oct;65(10):e27296;
7. De la Monneraye Y, Michon J, Pacquement H, Aerts I, Orbach D, Doz F, Bourdeaut F, Sarnacki S, Philippe-Chomette P, Audry G, Coulomb A, Fréneau P, Klijanienko J, Berrebi D, Zucker JM, Schleiermacher G, Brisse HJ. Indications and results of diagnostic biopsy in pediatric renal tumors: A retrospective analysis of 317 patients with critical review of SIOP guidelines. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jun;66(6):e27641;
8. Максимов А.В., Мартов А. Г., Павлов Л.П. Неустроев П.А., Винокуров Р.Р. Лапароскопическая резекция почки с суперселективной баллонной эмболизацией почечной артерии. *Урология*, 2017, № 1, с. 31-36;
9. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. PDQ Cancer Information Summaries [Internet]. National Cancer Institute (US); Bethesda (MD): Jun 8, 2020. Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®): Health Professional Version;
10. Oostveen RM, Pritchard-Jones K. Pharmacotherapeutic Management of Wilms Tumor: An Update. *Pediatr Drugs.* 2019 Feb;21(1):1-13;
11. Saha H, Ghosh D, Biswas SK, Mishra PK, Saha K, Chatterjee U. Synchronous Bilateral Wilms Tumor: Five-Year Single-Center Experience with Assessment of Quality of Life. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2019 Jan-Mar;24(1):52-60;
12. Rossoff J, Tse WT, Duerst RE, Schneiderman J, Morgan E, Kletzel M, Chaudhury S. High-dose chemotherapy and autologous hematopoietic stem-cell rescue for treatment of relapsed and refractory Wilms tumor: Re-evaluating outcomes. *Pediatr Hematol Oncol.* 2018 Aug - Sep;35(5-6):316-321;
13. Wang X, Song P, Huang C, Yuan N, Zhao X, Xu C. Weighted gene co-expression network analysis for identifying hub genes in association with prognosis in Wilms tumor. *Mol Med Rep.* 2019 Mar;19(3):2041-2050;
14. Han Q, Li K, Dong K, Xiao X, Yao W, Liu G. Clinical features, treatment, and outcomes of bilateral Wilms' tumor: A systematic review and meta-analysis. *J. Pediatr. Surg.* 2018 Dec;53(12):2465-2469;
15. Islam M, Saltzman AF, Amini A, Carrasco A, Cost NG. Factors Influencing Overall Survival of Children, Adolescents, and Young Adults With High-risk Renal Tumors. *Urology.* 2018 Oct;120:222-230;
16. Mullen EA, Chi YY, Hibbitts E, Anderson JR, Steacy KJ, Geller JI, Green DM, Khanna G, Malogolowkin MH, Grundy PE, Fernandez CV, Dome JS. Impact of Surveillance Imaging Modality on

- Survival After Recurrence in Patients With Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. *J. Clin. Oncol.* 2018 Oct 17;;JCO1800076;
17. Iaboni DSM, Chi YY, Kim Y, Dome JS, Fernandez CV. Outcome of Wilms tumor patients with bone metastasis enrolled on National Wilms Tumor Studies 1-5: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2019 Jan;66(1):e27430.;
 18. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):390-397;
 19. Bahrami A, Joodi M, Maftooh M, et al. The genetic factors contributing to the development of Wilm's tumor and their clinical utility in its diagnosis and prognosis. *J Cell Physiol.* 2018;233(4):2882-2888.
 20. Бойченко Е.И., Глеков И.В., Казанцев А.П. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению детей, больных нефробластомой (опухоль Вильмса). Москва, 2014.
 21. Dogaru Carmen-Adriana. Tumora Wilms – patologie rară. Importanța diagnosticului rapid. *Revista Medicală Română.* 2012; 59(1):69-71.