



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES

HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO "LA RAZA"

**ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO CELULAR
EN EL TUMOR DE WILMS**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
CIRUJANO PEDIATRA
P R E S E N T A:
DR. JOSE DANIEL VARGAS PAREDES**

ASESOR DE TESIS:

DR. J. RAUL VAZQUEZ LANGLE

PROFESOR TITULAR:

DR. H. RODRIGUEZ MENDOZA

MEXICO, D. F.

1989





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	Pags.
1.- TITULO	1
2.- INTRODUCCION	2
3.- OBJETIVO	3
4.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS	4
5.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
6.- HIPOTESIS	8
7.- MATERIAL Y METODOS	9
8.- RESULTADOS	12
9.- DISCUSION	16
10.- CONCLUSIONES	19
11.- TABLAS	20
12.- BIBLIOGRAFIA	32

**ANALISIS DEL COMPORTAMIENTO CELULAR
EN EL TUMOR DE WILMS**

INTRODUCCION

El tumor de Wilms o Nefroblastoma es la tumoración renal que ocupa el tercer lugar en frecuencia de las neoplasias que ocurren en el niño. Desde 1899, fecha en que Max Wilms describe las características principales de la enfermedad, el conocimiento del padecimiento y la aparición de diversos métodos de tratamiento (cirugía, quimioterapia y radioterapia) han incrementado en forma sorprendente la sobrevida de la enfermedad, encontrando reportes de más del 95% a dos años en los casos de tumores de histología favorable y de más del 55% en los casos de tumores de histología desfavorable. De acuerdo a esta clasificación histopatológica, la cual depende del grado de anaplasia del tejido renal, se refieren los tumores de buen pronóstico y mal pronóstico celular. Este hallazgo, así como la edad de presentación, el estadio clínico y la naturaleza de la terapia inicial, son considerados los factores pronóstico de la enfermedad. El tumor de Wilms es considerado en la actualidad la neoplasia con mayores posibilidades de curación.

OBJETIVO

**ANALIZAR EL TIPO CELULAR COMO EL FACTOR PRO-
NOSTICO DETERMINANTE EN LOS PACIENTES CON TUMOR
DE WILMS.**

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

Los primeros reportes escritos sobre tumores renales en niños se encuentran publicados por Rance en 1814 (1). En 1872, Eberth hizo por primera vez la descripción clásica de lo que conocemos por tumor de Wilms (2). Sin embargo, en 1899, Max Wilms describió la naturaleza mixta embrionaria del tumor, realizó revisión de la literatura y adicionó siete de sus casos en un definitivo artículo sobre el tema (1,3). Su descripción ha originado el epónimo de " tumor de Wilms ", tan aceptado hoy como el término de " Nefroblastoma ".

Durante muchos años la resección quirúrgica fué el único medio de tratamiento de los niños portadores de este tumor (4). Fué hasta 1915 en que Wittenberg (1) y Friedlander (5) adicionaron la radioterapia, incrementando la tasa de sobrevida. Y en 1954, en el Hospital del niño en Boston, se inició el uso de la quimioterapia, encontrando en la Actinomicina-D el primer medicamento con buenos resultados para el tratamiento (3,4). En 1963, se estableció que la Vincristina producía una respuesta

efectiva en más del 60% de los pacientes con Tumor de Wilms diseminado (6). A partir de 1966, Farber realiza un manejo multidisciplinario con cirugía, radiación postoperatoria y Actinomicina-D, con reporte de supervivencia a 2 años de 81% (3). Los estudios iniciales de la eficacia de los quimioterápicos fueron conducidos inicialmente por el Southwest Oncology Group, junto con el Cancer and Acute Leukemia Group B, mostrando que el uso de Adriamicina/Actinomicina-D producían un 89% de supervivencia a dos años (1). Los investigadores del Children's Cancer Study Group establecieron el primer esquema de tratamiento quimioterápico a 15 meses. Estos grupos mencionados se asociaron para que en 1969 naciera el National Wilms Tumor Study (NWTs) Group, encargado de la búsqueda de mejoras en los esquemas de tratamiento de dicho tumor (4,7,8,9).

El tumor de Wilms es tradicionalmente visto como una neoplasia renal embrionaria trifásica, en la cual los tipos celulares blastemal, estromal y epitelial están presentes (10).

La etiología de este tumor es desconocida, se ha sugerido la persistencia de elementos blastémicos en el riñón para su desarrollo (11,12,13,14). Es una neoplasia frecuente en el niño entre los 2 y 5 años de edad, afecta más a la raza blanca y no guarda relación específica con algún sexo (15). Se han reportado casos de ocurrencia familiar y en gemelos monocigóticos (16,17). Se asocia a malformaciones congénitas como la hemihipertrofia, aniridia y alteraciones del sistema genitourinario (15,18,

19).

Los hallazgos patológicos son considerados a ser de los aspectos más importantes en la conducta biológica de la enfermedad. La presencia de anaplasia (pleomorfismo celular extremo) es el principal factor de mal pronóstico en el niño con tumor. En diversas series reportadas este hallazgo significa un mayor porcentaje de recaída tumoral y muerte (3,10). Otro factor histopatológico pronóstico, considerado hasta 1983, fué la diferenciación sarcomatosa, esto es, el sarcoma de células claras y el tumor rabdoide del riñón, ahora excluidos de la clasificación del tumor de Wilms (10). Se han reportado hallazgos microscópicos que influyen en la recaída tumoral, los cuales son : la permeación vascular y la presencia de trombos tumorales en la vena renal y en la vena cava inferior (12). Los tumores con la presencia de anaplasia, ya sea focal o difusa, son catalogados como tumores de "histología desfavorable", su ausencia determina el tumor de "histología favorable" (4). Otros factores de significancia pronóstica son el tamaño del tumor, el estadio clínico, la edad de presentación y la naturaleza de la terapia inicial (4,11,12,14, 20) .

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ ES EL TIPO CELULAR EL FACTOR QUE DETERMINA LA EVOLUCION EN EL TUMOR DE WILMS ?

HIPOTESIS

HIPOTESIS DE NULIDAD.

En los pacientes con tumor de Wilms el tipo celular no es el factor pronóstico más importante durante la evolución.

HIPOTESIS ALTERNA.

En los pacientes con tumor de Wilms el tipo celular es el factor pronóstico más importante durante la evolución.

MATERIAL Y METODOS

Recursos Humanos.

CRITERIOS DE INCLUSION.

- Pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms.
- Con edad menor de 15 años.
- Diagnóstico histopatológico corroborado en esta unidad.

CRITERIOS DE NO INCLUSION.

- Pacientes con tumoración renal o abdominal diferente al tumor de Wilms (neuroblastoma, linfoma, etc.).
- Edad mayor de 16 años.
- Pacientes con otra neoplasia concomitante.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- Se excluyen aquellos pacientes que abandonaron el tratamiento, quedando fuera de control y seguimiento.

Recursos materiales.

Se utilizaron los expedientes clínicos y la hoja de concentración de datos sobre casos de tumor de Wilms del servicio de tumores de la Unidad de Cirugía Pediátrica. Se analizan 82 casos con esta enfermedad en el periodo comprendido de Enero de 1978 a Junio de 1988, manejados en el Hospital General del Centro Médico La Raza.

METODO.

El estudio es de carácter observacional, retrospectivo, longitudinal y descriptivo.

Los datos obtenidos de cada caso fueron concentrados en la hoja de recolección de datos, en la que se incluyeron: nombre del paciente, cédula, edad, sexo, sintomatología, tiempo de evolución de la enfermedad previa a su ingreso; riñón afectado, metodología de diagnóstico, cirugía efectuada, estadio clínico, reporte histopatológico, manejo multidisciplinario; sobrevida, recurrencia y manejo de esta.

El diagnóstico histopatológico fué proporcionado por el servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. Se realizó en los años de 1986 y 1987 una nueva revisión de laminillas, con la consecuente reclasificación de los casos de tumor de Wilms, de acuerdo a la clasificación propuesta por el NWTs-2 (10); diferenciando los tumores de histología favorable y de histología desfavorable, así como los tumores sarcomatosos, los cuales incluimos en la presente revisión.

Los estadios clínicos están basados en la clasificación propuesta desde el NWTs-2 (3). Estadio I: tumor limitado al riñón y completamente resecaado; superficie de la cápsula renal intacta. Estadio II: tumor que se extiende más allá del riñón pero es completamente reseca-

do; hay extensión regional del tumor (invasión de cápsula renal y tejidos blandos perirrenales), hay infiltración o trombo tumoral en los vasos regionales. Estadio III : tumor residual no hematógeno confinado al abdomen: invasión a nódulos linfáticos del hilio y en cadenas periaórticas o más allá; contaminación peritoneal por ruptura de la cápsula; implantes en superficies peritoneales. Estadio IV : metástasis hematógenas (pulmón, hígado, hueso, cerebro). Estadio V : afectación renal bilateral al diagnóstico.

El término de recurrencia tumoral fué aplicado a los pacientes que después de haber iniciado tratamiento presentaron un periodo libre de enfermedad y que posteriormente desarrollaron sintomatología con la presencia de nueva tumoración abdominal.

Todos los pacientes reportados recibieron tratamiento médico, de acuerdo a su edad, estadio clínico e histología del tumor. Tratamiento instituido por el servicio de Oncología Médica de nuestro hospital, basados en el utilizado por el NWTS-3 (9) (Cuadro 1).

Los pacientes con recurrencia tumoral fueron manejados con una segunda intervención quirúrgica y posteriormente con la administración de un segundo y tercer esquema de agentes quimioterápicos, incluyendo ciclofosfamida, cis-platino y VP-16.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 82 pacientes con tumor de Wilms. El sexo más afectado fué el femenino con un 57% del total, contra un 43% del sexo masculino, para una relación M:F de 1:1.2. (Tabla I). La distribución por edades fué principalmente entre los 2 y los 6 años. (tabla II).

En cuanto al cuadro clínico el tumor abdominal estuvo presente en todos los casos como la manifestación clínica más importante. La hematuria se encontró en 20% de los casos y la hipertensión arterial en 7.3%, posiblemente disminuída por encontrar dificultades en su toma. Como hallazgo sobresaliente se presentaron dos casos de Síndrome de Budd-Chiari por invasión tumoral a las venas suprahepáticas. (tabla III).

El estadio clínico fué predominantemente en los estadios II y III con 50 casos (60.9%); el estadio IV se presentó en 10 casos (12.1%), algunos en etapa terminal de la enfermedad; solo se presentaron 2 casos de tumor bilateral y contamos con 14 casos (17%) de estadio no clasificable, que correspondieron a los pacientes manejados fuera de nuestro hospital y aquellos en que por el tamaño de la tumoración fué necesario administrar quimioterapia preoperatoria. (tabla IV)

El tipo celular fué determinado de acuerdo a la clasificación histológica propuesta por el NWTS-2 (3,4,9,10). Obteniendo 57 casos de

tumor de Wilms de histología favorable (69.5%) y 25 casos de tumor de histología desfavorable (30.5%). En los tumores de histología favorable el patrón celular con predominio blastemal se encontró en 26 casos (45.6%), estromal en 4 casos (7%), epitelial en 6 casos (10.5%) y mixto, sin predominio celular en alguno de los tipos, en 21 casos (36.8%). En los tumores de histología desfavorable 15 casos (60%) tuvieron anaplasia de diversos grados y 10 casos (40%) correspondieron a sarcomas renales, ahora excluidos de la clasificación de tumor de Wilms; de estos 8 casos (32%) fueron sarcomas de células claras y 2 casos (8%) correspondieron al tumor rabdoide. (tabla V).

En cuanto a la evolución presentada en el tumor de histología favorable se tuvieron 8 defunciones (14%), con seguimiento de 49 pacientes (85.9%), de los cuales 10 casos (17.5%) se encuentran en tratamiento actual; de estos, 7 casos (12.2%) no tienen actividad tumoral y los 3 restantes (5.2%) presentaron recurrencia tumoral. Se tienen 39 pacientes - (68.4%) en vigilancia actual; de estos casos, 37 (64.9%) no tienen secuela alguna y se encuentran en aparente buen estado; 2 casos (3.5%) presentaron secuelas, uno con síndrome de talla baja y otro con disfunción gonadal, presumiblemente secundarios al uso de radioterapia. (tabla VI)

En la evolución de los casos de tumor de histología desfavorable, ocurrieron 6 defunciones (24%) y se tienen 19 casos (76%) con se -

guimiento hasta el momento actual. Diecisiete pacientes (68%) se encuentran en vigilancia, de los cuales 11 casos (44%) presentan anaplasia y 6 (24%) son sarcomas de células claras. Estos pacientes en vigilancia hasta el momento no se han reportado con recurrencia tumoral. Se encuentran 2 pacientes (8%) con sarcoma de células claras en tratamiento, igualmente sin manifestaciones de actividad tumoral. (tabla VII)

Los casos de recurrencia tumoral (8 de 82 casos) correspondieron al 9.7% del total de casos, con 2 casos (25%) del tipo celular blastémico puro y 6 casos (75%) de tipo mixto sin predominio celular, de estos, solo 2 casos presentaron anaplasia focal y permeación vascular, por consiguiente, de histología desfavorable. Todos los casos con recurrencia tumoral presentaron tumor ganglionar retroperitoneal de tamaño considerable, no reseccable en 6 casos, realizando solo toma de biopsia en la segunda cirugía. (tabla VIII)

En total, tenemos que en los casos de histología favorable e histología desfavorable se encuentran 68 casos vivos que corresponden al 83% del total y 14 defunciones con un porcentaje del 17%. (tabla IX)

Las causas de muerte de los ocho casos de tumores de histología favorable se presentaron en un caso desde su ingreso hasta en 12 meses posteriores al diagnóstico, con un promedio de presentación de 5 meses. Todos los casos se presentaron en estadio muy avanzado de la en

fermedad, con dos en etapa terminal. Cinco casos fueron de tipo celular predominantemente blastémico, para corresponder al 62.5% del total. En todos los pacientes existía actividad tumoral en el momento del fallecimiento. (tabla X)

En los casos de muerte en los tumores de histología desfavorable el promedio de tiempo del diagnóstico a su fallecimiento fué de 4.8 meses; todos los casos tuvieron grados variables de anaplasia y dos casos correspondieron a sarcomas del tipo del tumor rabdoide. Cinco de los casos (83%) presentaron actividad tumoral a su deceso y solo un paciente murió por complicaciones imputables a la quimioterapia. (tabla XI)

La sobrevida en los tumores de histología favorable es del 85.9%, correspondiendo a los últimos 4 años el mayor número de casos reportados, y ya con algunos pacientes con más de 10 años sin manifestaciones de actividad tumoral. En los casos de histología desfavorable existe una sobrevida del 76%, igualmente con el mayor número de casos en los dos últimos años. (tabla XII)

DISCUSION

El fin de la realización de este trabajo fué el establecer si el tipo celular es un factor determinante en la evolución de los pacientes portadores de Tumor de Wilms, en los casos manejados en los últimos 10 años en nuestro hospital.

Observamos que en los 82 casos presentados no existe una diferencia significativa en cuanto al sexo. La edad de más frecuencia es similar a la reportada por diversos autores. Hacemos notar que en las edades menores de 2 años y mayores de 6, los pacientes tienden a presentar tumores anaplásicos o de variedades sarcomatosas. La sintomatología es predominantemente derivada del crecimiento de una masa tumoral, la cual es detectada casi siempre por el familiar. Quien deja evolucionar el padecimiento hasta presentarse en estadios avanzados, para corresponder al 73% de los casos los últimos 3 estadios de la enfermedad.

El tipo celular, que es el factor que nosotros consideramos determinante en la evolución de la enfermedad, se presentó con más frecuencia en la variedad de histología favorable con el 69.5% del total, mostrando que el tipo histológico considerado de buen pronóstico celular, esto es, el tipo blastémico fué el más frecuente. De estos pacientes se tuvieron 8 defunciones, las cuales están en clara asociación con etapas avanzadas de la enfermedad, actividad tumoral persistente y quimiorresis-

tencia. El tumor de histología desfavorable correspondió al 30.5% de los casos, con tipo celular predominantemente anaplásico. Se tuvieron 6 defunciones en estos pacientes, los cuales al igual que en los tumores de histología favorable, fueron casos con enfermedad avanzada, actividad tumoral persistente y resistencia a la quimioterapia administrada, a pesar de modificaciones en la misma.

La recurrencia tumoral se presentó en 8 casos, de los cuales 6 correspondieron a tumores de histología favorable y 2 a tumores de histología desfavorable. Haciendo notar que en los 8 casos ya existía invasión tumoral fuera del riñón, es decir, en estadio clínico III o IV, con afectación a ganglios del hilio renal y la cadena ganglionar paravertebral. Casos en los que se desarrolló nuevamente grandes tumoraciones con tejido renal similar al tumor de Wilms.

Considerando, por lo tanto, que la existencia de un estadio clínico avanzado es determinante para la evolución y la recurrencia en los pacientes con Tumor de Wilms. En tales casos se encuentran problemas para el manejo transoperatorio por la presencia de grandes tumoraciones, por lo que sería conveniente el auxiliarse del uso de quimioterápicos preoperatorios, resección quirúrgica de la mayor cantidad de tumor, quimioterapia postoperatoria y en caso de no haberse resecado completamente la tumoración valorar la realización de un segundo procedimiento quirúrgico.

La sobrevida en ambos grupos de pacientes es muy aceptable, y sin una diferencia significativa entre ambas. Lo que nos traduce que el tratamiento agresivo en los pacientes con tumores anaplásicos, es eficaz y bien podría ser utilizado en los pacientes con tumor de histología favorable en etapas avanzadas de la enfermedad.

CONCLUSIONES

- 1.- El tumor de Wilms de histología favorable fué el tipo celular más frecuentemente encontrado en nuestros pacientes, en un 69,5%.
- 2.- La recurrencia tumoral en los casos de histología favorable está en relación directa al estadio clínico. Se presenta quimiorresistencia y muy mala evolución clínica hasta la muerte.
- 3.- El tipo histológico no es el factor principal en la evolución de la enfermedad, ya que los grupos de histología favorable y desfavorable presentan una sobrevida muy similar.
- 4.- Por lo tanto, es el estadio clínico el factor más importante en el desarrollo de recurrencia y mala evolución del paciente con tumor de Wilms.

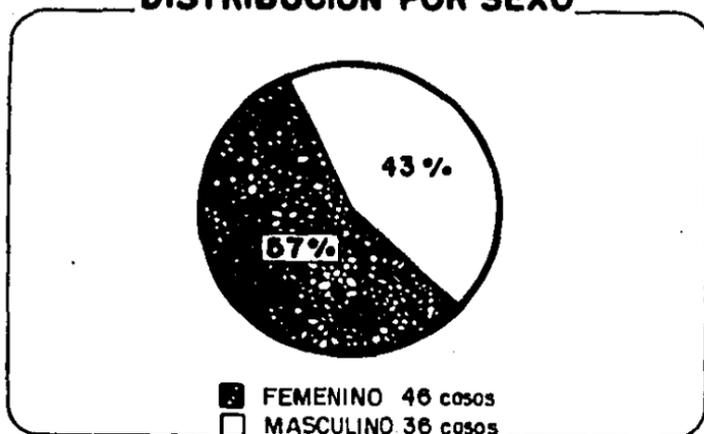
CUADRO 1

Estadio	Tratamiento
I / HF	Cirugía + Actinomicina-D y Vincristina por 6 meses.
II / HF	Cirugía + intensiva Actinomicina-D y Vincristina durante 15 meses.
III / HF	Cirugía + 1000 rads + Actinomicina-D, Vincristina y Adriamicina durante 15 meses.
IV/ HF y todos HD	Cirugía + radioterapia + Actinomicina-D, Vincristina y Adriamicina durante 15 meses.

HF: Histología favorable.

HD: Histología desfavorable.

TUMOR DE WILMS
DISTRIBUCION POR SEXO



CR. PED.
6877

tabla I

TUMOR DE WILMS
DISTRIBUCION POR EDADES

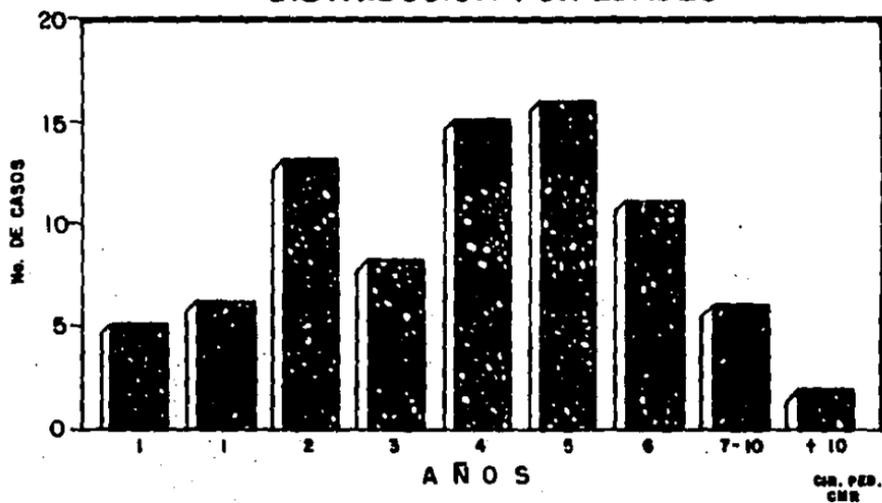


tabla ii

TUMOR DE WILMS
CUADRO CLINICO

	N. Casos	%
TUMOR ABDOMINAL	82	100
HEMATURIA	17	20.7
HTA	6	7.3
SX. BUDD-CHIARI	2	2.4

CS. PED.
CUB

tabla III

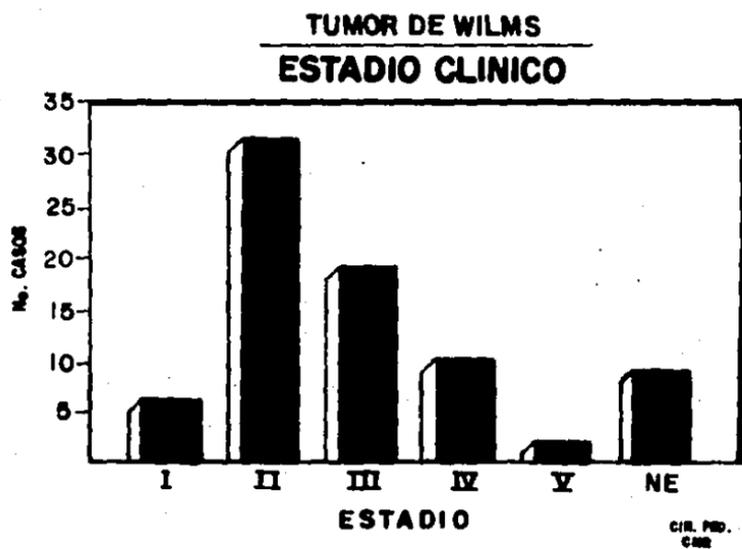


tabla IV

TUMOR DE WILMS

TIPO CELULAR

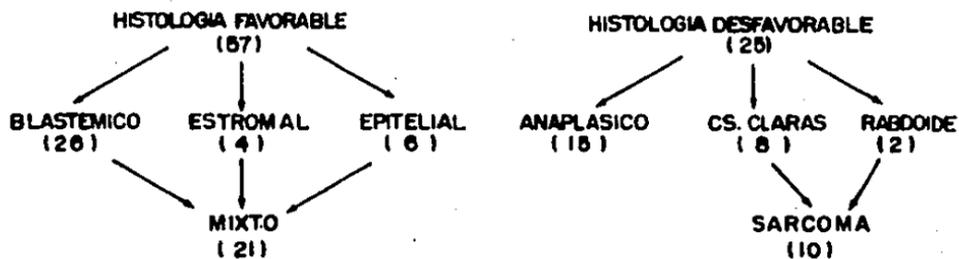

 CIB. PBR.
 CMB

tabla V

TUMOR DE WILMS
EVOLUCION I

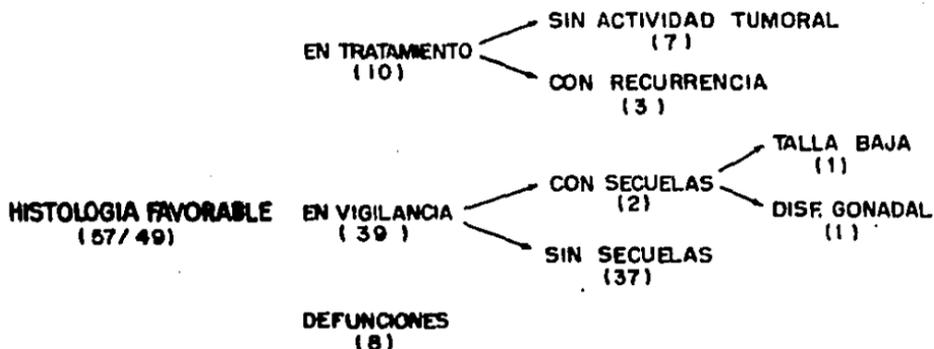
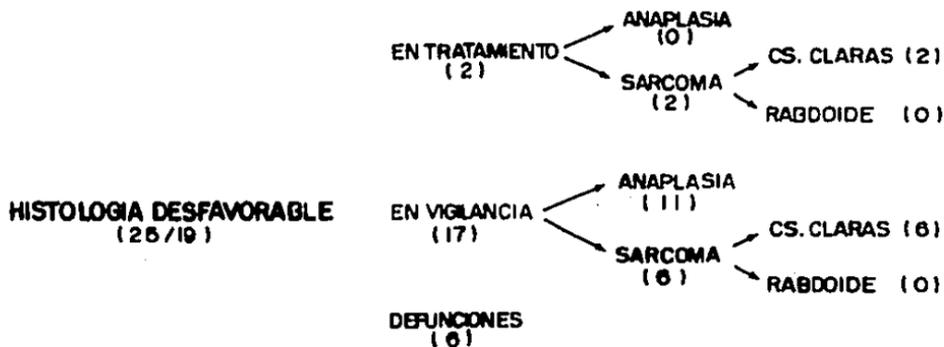


tabla VI

TUMOR DE WILMS

EVOLUCION II

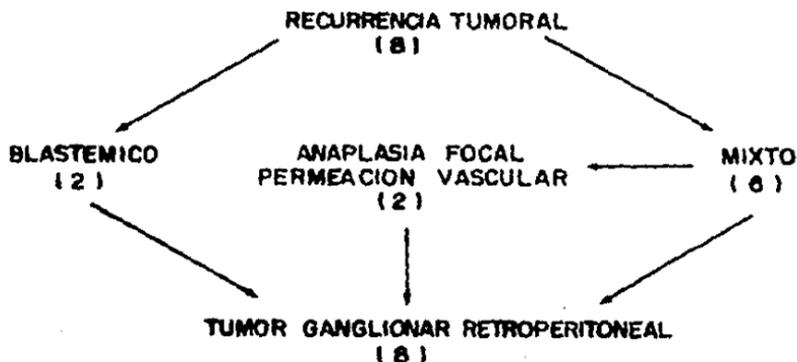


 CIB. PED.
CIBR

tabla VII

TUMOR DE WILMS

EVOLUCION



 CIR. MED.
 CAR

tabla VIII

TUMOR DE WILMS
RESULTADOS

	No. Casos	Vivos	%	Muertos	%
HISTOLOGIA FAVORABLE	57	49	86	8	14
HISTOLOGIA DESFAVORABLE	25	19	76	6	24
TOTAL	82	68	83	14	17

CEN. PES.
642

tabla IX

TUMOR DE WILMS

CAUSAS DE MUERTE

Histología Favorable	Tiempo del Diagnóstico	Estado T. Celular	Actividad Tumoral	Otro
1	8 meses	BLAST/IV	SI	—
2	6 meses	BLAST/IV	SI	—
3	4 meses	MIXTO/IV	SI	—
4	4 meses	MIXTO/NE	SI	TROMBO/AUR.
5	5 meses	BLAST/IV	SI	—
6	INGRESO	N. C.	SI	IR/STDA
7	12 meses	BLAST/IV	SI	—
8	1 mes	BLAST/IV	SI	SEPTICEMIA

CIB. PED.
CIB

tabla X

TUMOR DE WILMS

CAUSAS DE MUERTE

Histología Desfavorable	Tiempo del Diagnóstico	Estado T. Celular	Actividad Tumoral	Otro
1	6 meses	MIXTO/ANA	SI	—
2	6 meses	MIXTO/ANA	SI	—
3	8 meses	N.E. / ANAP.	SI	—
4	4 meses	SARCOMA	—	TOX. QT
5	3 meses	SARCOMA	SI	—
6	2 meses	N.E./ ANAP.	SI	—

CIR. PGO.
C.M.A.

tabla XI

TUMOR DE WILMS SOBREVIDA

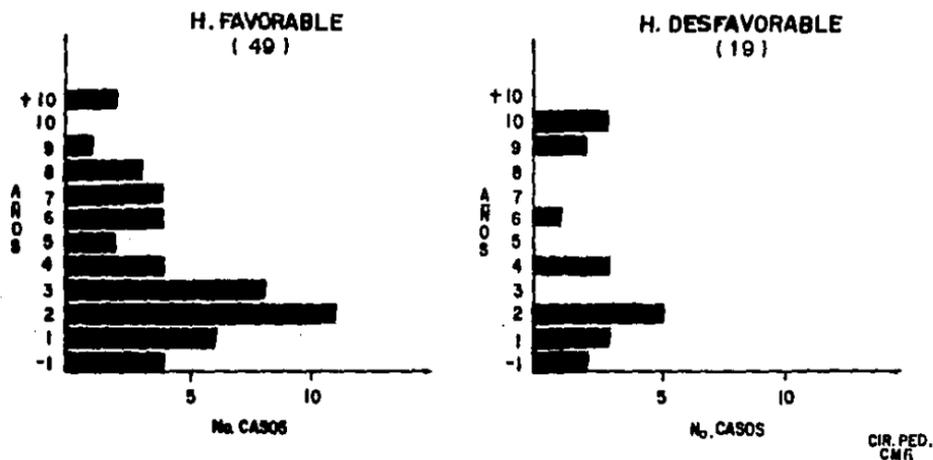


tabla XII

BIBLIOGRAFIA

- 1.- D'Angio GJ. Oncology seen through the prism of Wilms'tumor. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 53-58.
- 2.- Eberth CJ. Myoma sarcomatodes renum. *Virchow's Arch Pathol Anat Physiol* 1872; 518.
- 3.- Welch KJ, Randolph JG, Ravitch NE, et.al. *Pediatric Surgery*. 4a. Ed. 1986, Vol.1; P: 293-300.
- 4.- D' Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, et.al. Wilms' tumor: Un update. *Cancer* 1980; (Suppl 1), 45: 1791-1798.
- 5.- Friedlander A. Sarcoma of the kidney treated by the roentgen ray. *Am J Dis Child* 1916; 12: 328.
- 6.- D' Angio GJ, Evans AE, Breslow NE, et.al. The treatment of Wilms' tumor: Results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981; 47: 2302-2311.
- 7.- D' Angio GJ, Beckwith JB, et.al. The National Wilms' Tumor Study: A progress report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1979; 20: 309.
- 8.- D' Angio GJ, Evans AE, et. al. The treatment of Wilms' Tumor. Results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1976; 38: 633-646.
- 9.- American Pediatric Surgical Association. *Cancer newsletter*. Nov 1986.
- 10.- Beckwith JB, Wilms' tumor and other renal tumors of childhood. *Hum Pathol* 1983; 14 : 481-492.
- 11.- Breslow NE, Churchill G, Noswith B, et al. Clinicopathologic features and prognosis for Wilms'tumor patients with metastases at diagnosis. *Cancer* 1986; 58: 2501-2511.
- 12.- Weeks DA, Beckwith JB, Luckey DW. Relapse-associated variables in stage I favorable histology Wilms' tumor. *Cancer* 1987; 60: 1204-1212.
- 13.- Heideman RL, Haase GM, et.al. Nephroblastomatosis and Wilms' tumor. *Cancer* 1985; 55: 1446-1451.
- 14.- Kim TH, Zaatari GS, Baum ES, et.al. Recurrence of Wilms tumor after apparent cure. *J Pediatr* 1985; 107: 44-49.
- 15.- Green DM. Diagnóstico y tratamiento del tumor de Wilms. *Clin Ped Norte Am* 1985; 3: 767-786.
- 16.- Brown WT, et.al. Wilms' tumor in three successive generations. *Surgery* 1972; 72: 756-761.
- 17.- Maurer HS, et. al. The role of genetic factors in the etiology of Wilms tumor. *Cancer* 1979; 43: 205-208.
- 18.- Pastore G, Carli M, Lemerle L. Epidemiological features of Wilms' tumor: Results of studies by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Med Ped Oncol* 1988; 16: 7-11.

- 19.- Bunin GR, Kramer S, Manero O, et.al. Gestational risk factors for Wilms' tumor: Results of a case-control study. *Cancer Res* 1987; 47: 2972-2977.
- 20.- Jereb B, Tournade MF, et. al. Lymph node invasion and prognosis in nephroblastoma. *Cancer* 1980; 45: 1632-1636.