

# Factores de riesgo para el desarrollo de tumor de Wilms en la edad pediátrica

Cecilia Danglot-Banck,\* Manuel Gómez-Gómez,\* Leticia Hernández-Cruz,\*  
Guadalupe Silvia García-de la Torre,\* Abdiel Antonio-Ocampo,\* Arturo Fajardo-Gutiérrez\*

Recepción versión modificada: 10 de marzo de 2001

aceptación: 17 de septiembre de 2001

## Resumen

*Introducción:* El tumor de Wilms es la neoplasia renal embrionaria más frecuente en niños.

*Objetivo:* Este estudio se realizó para investigar los posibles factores de riesgo pre y postconcepcionales en el desarrollo del tumor de Wilms.

*Material y métodos:* Con un diseño de casos y controles, prolectivo, de casos incidentes con cuatro controles por caso. La población de estudio en los casos fueron niños de los dos centros de referencia oncológicos del IMSS en el Distrito Federal en un período de cinco años. Los controles fueron pareados por frecuencia de acuerdo a sexo y edad, de la misma clínica de adscripción de donde procedían los casos. A ambos grupos se les aplicó un cuestionario previamente validado para tratar de conocer los factores de riesgo.

*Resultados:* Durante el periodo de estudio se revisaron 34 casos y 136 controles, Los factores de riesgo significativos fueron el antecedente de familiar con síndrome de Down (RM= 7.6, IC95% 1.4-51.1, p= 0.008), eccema (RM= 3.7, IC95% 1.1-12, p= 0.01), el haber sido concebido en otoño (RM= 5.4, IC95% 1.3-31.6, p= 0.007) o invierno (RM= 4.9, IC95% 1.1-29.9, p= 0.01) y la ingesta de betabel (RM= 5.7, IC95% 1.7-19.4, p= 0.0007).

*Conclusiones:* En este estudio se muestra la influencia de los factores prenatales, se trata de explicar el por qué de la significancia de la ingesta de betabel y se concluye que son necesarios mayores estudios epidemiológicos para llegar a conocer los eventos que desencadenan la presentación del tumor de Wilms.

**Palabras clave:** Tumor de Wilms, factores de riesgo, niños, estudio epidemiológico, casos y controles.

## Summary

*Introduction:* Wilms' tumor (WT) is the most frequent embryonic renal neoplasia in children.

*Objective:* This study was carried out to investigate risk factors in the development of WT.

*Material and Methods:* A design of cases and controls, proactive, of incident cases, with four controls per case. The study population of cases were children of two oncologic reference Center of the Mexican Institute of Social Security (IMSS) in the Mexican Federal District during 5-year period. For the control group, children were frequency matched by age and sex at with cases from the same clinic. A questionnaire, previously validated, was applied to determine risk factors in both groups.

*Results:* During the period of study, 34 cases and 136 controls were revised. Significant risk factors were: antecedent of a relative with Down syndrome (OR= 7.6, 95%CI 1.4-51.1, p= 0.008), eczema (OR= 3.7, 95%CI 1.1-12, p= 0.01); having been conceived in autumn (OR= 5.4, 95%CI 1.,3-31.6, p=0.007) or winter (OR= 4.9, 95%CI 1. 1-29. 9, p= 0. 01), and beet ingestion (OR= S. 7, 95%CI 1. 7-19.4, p= 0. 0007).

*Conclusions:* In this study, influence of prenatal factors are shown and we attempt to explain the etiology of WT, the importan of beet ingestion, and conclusions suggest that that more epidemiologic studies are necessary to determine the chain of events that causes Wilms' tumor.

**Key words:** Wilms' tumor, risk factors; children, epidemiologic studios; cases and controls.

\*Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, México, D.F., México.

Correspondencia y solicitud de sobretiros: Dra. Cecilia Danglot Banck, Parque Zoquiapan 25, Col. del Parque, 53398 Naucalpan, Estado de México, Tel: 5576 5606, Correo electrónico: cecidan@prodigy.net.mx

## Introducción

Se considera al cáncer como un problema de salud pública en los países industrializados. En los países en vías de desarrollo, México entre ellos, cada vez se le detecta con una mayor frecuencia.<sup>1-3</sup> Dentro de los cánceres de la infancia se encuentra el tumor de Wilms (TW), que es la neoplasia renal más frecuente y representa un tercio de las neoplasias embrionarias en los niños. El TW fue identificado por primera vez por Rance en 1814 como una neoplasia. La primera nefrectomía por esta causa fue realizada en 1879 por Jessop. Max Wilms en 1899 describió plenamente esta neoplasia a la que también se le llama embrioma renal o nefroblastoma.<sup>4-7</sup>

A nivel internacional el TW constituye de 6 a 7% de las neoplasias malignas en los niños.<sup>1-7</sup> En los Estados Unidos de América del Norte (EUA) su incidencia es de 8.1 casos por millón en los menores de 15 años de raza blanca. Cuando se diagnostica el TW 80% de los niños son menores de cinco años.<sup>3-6</sup> De los casos del National Wilms Tumor Study (NWTS),<sup>4</sup> 10% presenta una enfermedad unilateral multicéntrica, alrededor de 6% es bilateral y 1% presenta una tumoración en el otro riñón tiempo después del tratamiento exitoso de un TW. Los casos de origen familiar van de 1 a 2.5% y de éstos 16% tiene afección bilateral.<sup>4,8-10</sup> La incidencia y la presentación por edad varían de acuerdo a raza y distribución geográfica por lo que es probable que los factores ambientales también tengan un papel importante en la etiología del TW.

En series de Europa y EUA<sup>11-13</sup> las tasas más altas de TW se presentan en los menores de cinco años de edad (tasas de 10-20 x 10<sup>6</sup>). La incidencia disminuye en el grupo de cinco a nueve años (tasa 5-6 x 10<sup>6</sup>) y en el grupo de 10 a 14 años disminuye aún más (tasa de 1 x 10<sup>6</sup>). Hay evidencia de una diferencia en la distribución por edad de acuerdo a la raza, ya que la tasa es mayor en los grupos de menor edad de las poblaciones del este de Asia cuando se compara con las series americanas y europeas.<sup>12</sup> Esto se confirma con la observación del NWTS en que la mediana de edad de los niños de origen asiático es de 24 meses contra 37 meses en los niños norteamericanos blancos no hispánicos.<sup>4,10</sup>

En el Hospital Infantil de México Federico Gómez,<sup>14</sup> se revisaron 256 casos de TW que se presentaron entre 1943 y 1978; de éstos se registró un caso por cada mil egresos y un caso por cada 19 neoplasias malignas; 130 fueron masculinos y 126 femeninos; respecto a la edad fueron 15 (5.8%) recién nacidos, 23 (8.9%) menores de un año, 173 (67.5%) de 1-4 años, 40 (15.6%) de 5-9 años y 5 (1.9%) de 10-14 años de edad; localizados en el riñón derecho 111 (43.3%), en el izquierdo 133 (52%) y bilaterales en 12 (4.7%).

En el Instituto Nacional de Pediatría,<sup>15</sup> de octubre de 1975 a enero de 1989 se registraron 115 niños con TW: 56 masculinos y 59 femeninos (razón M/F 0.9), con edad promedio al diagnóstico de 3.1 años, con límites de 2 a 144 meses; el tiempo promedio de evolución al diagnóstico fue de dos meses con límites de uno a ocho; en 30% hubo anemia, en 18% hematuria y en 21% metástasis pulmonares; 57 casos (50%) tuvieron afección del riñón izquierdo, 51 (44%) del derecho y en siete (6%) el TW fue bilateral. La histología fue positiva en 105 (91%); en 11 (9%) fue en etapa I, 47 (41%) en etapa II, 26 (23%) en etapa III, 24 (21%) en la etapa IV y 7 (6%) en la etapa V. A los cinco años de evolución se encuentran libres de la enfermedad todos los de la etapa I, 90% de la II, 66% de la III, 55% de la IV y 66% de la etapa V. La mortalidad global fue de 18%. En ese mismo lugar,<sup>16</sup> entre 1980-1992, de 2,385 niños con cáncer 120 (5%) tuvieron TW y ocuparon el sexto lugar dentro de las neoplasias malignas en los niños.

En un estudio de niños residentes del Distrito Federal<sup>17</sup> entre 1982-1991 se estudiaron 1,069 casos de neoplasias en menores de 15 años, se encontraron 58 casos (5.4%) de tumores renales, más de 90% de ellos por TW; 40 de ellos (3.7% del total) en mujeres para una razón M/F de 0.7, de tal manera que los tumores renales ocuparon el cuarto lugar de incidencia en mujeres y el octavo en hombres. En un estudio más reciente<sup>18</sup> en menores de 15 años, derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social y residentes del Distrito Federal, de 199 casos de neoplasias malignas los tumores renales ocuparon el octavo lugar con nueve casos (4.5% del total): siete fueron en pacientes femeninos para ocupar el cuarto lugar y dos masculinos, para ocupar el décimo lugar dentro de las neoplasias malignas. De ellos, siete casos estuvieron en el grupo de uno a cuatro años.

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI,<sup>19</sup> entre 1989-1994, hubo 39 casos incidentes de TW; 18 (46%) fueron del sexo masculino y 21 (54%) del femenino; la edad promedio al diagnóstico fue de 3.9 años, con un solo caso bilateral; la supervivencia global a cinco años fue de 90%.

A principios de los 70 se propuso<sup>20</sup> un modelo genético para el desarrollo de TW, que, de manera similar al retinoblastoma, predice que el TW se presenta como consecuencia de dos eventos de mutación. El primero es precigótico, y hace al TW potencialmente hereditario, los individuos afectados tienen el riesgo de presentar tumores múltiples; y el segundo es un evento postcigótico, que es la forma esporádica o no hereditaria y que resulta de dos mutaciones somáticas en una sola célula y en donde es poco probable que se desarrollen tumores múltiples. Se estima que la forma hereditaria se observa

en el 15-20% de los casos.<sup>4</sup> En 1990 se identificó el WT1 como un gen supresor de TW, localizado en el cromosoma 11p13. El WT1 codifica un factor de transcripción que es crítico para el desarrollo normal del riñón y de las gónadas.<sup>21,22</sup> Más recientemente,<sup>10</sup> se ha localizado un segundo locus, WT2, en 11p15, en donde la pérdida se deriva invariablemente de la madre, por lo que se puede decir que el locus 11p15WT2 está sujeto a impresión genómica. Éste se expresa habitualmente en el riñón en desarrollo, en el borde genital y en las gónadas fetales y puede resultar en TW de grado variable.<sup>23</sup> El producto del gen, una proteína asociada a zinc, normalmente se une al DNA y refuerza la transcripción de genes involucrados en mitogénesis y en diferenciación.<sup>24</sup> La mayoría de los casos de TW que presentan la pérdida de la banda cromosómica 11p13 pierden el alelo materno, lo que desenmascara una mutación del cromosoma paterno.<sup>25</sup>

La impronta genómica de un gen transformador del cromosoma 11 derivado del lado materno es el otro mecanismo que se ha propuesto en la patogénesis de TW, como una explicación del por qué ocurre preferentemente la pérdida del alelo materno.<sup>26</sup> También se ha demostrado una pérdida alélica del brazo largo del cromosoma 16 en 20% de los casos de TW.<sup>4,10</sup>

La impronta genómica es la expresión monoalélica, dependiendo del origen en los padres del alelo de IGF2 y de otros genes del 11p15.5. Un alelo es marcado de una manera específica para ser funcionalmente inactivo.<sup>27</sup>

La susceptibilidad al efecto carcinogénico de las exposiciones ambientales varía entre los individuos de acuerdo con la presencia o ausencia de esta predisposición genética, de tal manera que se hace necesario estratificar, ordenadamente los análisis epidemiológicos para llegar a una estimación válida del efecto.<sup>27</sup>

Los estudios analíticos de TW se han orientado a dos líneas principales de investigación:<sup>21</sup> 1) probar las predicciones del modelo genético; y 2) utilizar los estudios de casos y controles para tratar de identificar las exposiciones ambientales que pudieran estar relacionadas con el desarrollo de TW, como es el caso de la presente investigación.

En los Estados Unidos de América del Norte en 1969 se inició el NWTS que tiene registrados cerca de 70% de todos los casos de TW en ese país y en donde el seguimiento ha mostrado las dificultades para obtener información de sujetos diseminados en una amplia zona geográfica.<sup>4,10</sup> La misma situación sucede en México, en donde los reportes de TW han sido de epidemiología descriptiva, fundamentalmente de las instituciones de salud de la capital del país y en donde no hay estudios

analíticos.<sup>2,3,5,6,14-19</sup>

La frecuencia de malformaciones congénitas en familiares de casos con TW se ha investigado en dos estudios. En el primero, en 59 recién nacidos de 27 mujeres que sobrevivieron a TW en la infancia no se observó mayor frecuencia de malformaciones.<sup>27</sup> Por el contrario en otro estudio<sup>28</sup> seis de 18 nacidos vivos tuvieron algún defecto compatible con el complejo TW (criptorquidia, hernia umbilical, hipospadias).

Con respecto a la edad materna no se ha encontrado una asociación significativa en la literatura con un mayor riesgo de TW.<sup>16-18,26-29</sup> Tampoco se observó relación con el orden de nacimiento del paciente o con el antecedente de pérdidas fetales previas.<sup>16-18,26-29</sup>

El estudio de la ocupación de los padres en relación con la concepción ha llevado a la identificación de ocupaciones con alto riesgo para TW y en el futuro debe de llevar a la identificación de los agentes específicos, ya que los niveles de exposición en el lugar de trabajo son más elevados que en cualquier otra parte. El conocimiento de los factores de riesgo ambientales implica la investigación de la participación de ambos padres vía los gametos, de la madre (matroambiente), *in utero* (microambiente) y del ambiente doméstico y comunitario después del nacimiento (macroambiente).<sup>21</sup>

En varios trabajos se ha revisado la influencia de la ocupación paterna como factor de riesgo para el desarrollo de TW. Con relación al manejo de combustibles se reportan riesgos que varían de 2.09-2.4, con IC<sup>95%</sup> de 1.1-5.7 y de 3.7, IC<sup>95%</sup> 1.5-11.1 en el caso de exposición al plomo.<sup>30,31</sup>

En mecánicos y soldadores se encontraron riesgos de RM=5.3, IC<sup>95%</sup> 1.5-28.6 en la etapa preconcepcional,<sup>32</sup> RM= 10.39, IC<sup>95%</sup> 1.27-85 durante el embarazo y RM= 11.44, IC<sup>95%</sup> 1.41-92 después del embarazo.<sup>31</sup> La exposición a Boro fue significativa (RM=3.5, IC<sup>95%</sup> 1.02-15.1).<sup>32</sup> Sin embargo, se anota que no hubo una medición específica de la exposición en ninguno de los estudios disponibles en donde se investigó a este respecto, por lo que se concluye que la evidencia de la asociación es débil.<sup>31-33</sup>

El primer estudio de casos y controles de TW que se conoce<sup>34</sup> mostró la asociación con exposición prenatal a rayos X en 590 casos observados entre 1953 y 1967, (RM=2.0, IC<sup>95%</sup> 1.25-2.01). Los autores comentan que la dosis de la radiación utilizada en las radiografías ha ido disminuyendo con el tiempo y que sus resultados no se aplican en la actualidad. En la mayoría de los estudios de los efectos de la radiación ionizante la evidencia es inconsistente o limitada por lo cual conviene subrayar el hecho de que en la actualidad las dosis utilizadas son mucho menores.<sup>4,7,24</sup>

En un trabajo de TW con distribución multifocal se reportó una asociación significativa con hiperemesis gravídica y exposición a progestágenos, café y té durante el embarazo.<sup>35</sup> También se mencionan como factores de riesgo maternos: la hipertensión, el edema, la ingesta de té, la infección vaginal durante el embarazo y el uso de colorante para el pelo dentro del año previo al nacimiento del caso.<sup>36</sup>

Entre 1973 y 1984 el Registro Sueco del Cáncer<sup>37</sup> mostró una asociación entre anestesia con penthrane, que se conoce como nefrotóxico (RM= 3.1, IC<sup>95%</sup> 1.1-8.8) y la presencia de ictericia fisiológica del recién nacido (RM=3.7, IC<sup>95%</sup> 1.2-12). Ésta fue de mayor magnitud en mujeres que en hombres.<sup>38</sup> En otro estudio no hubo asociación entre TW y el uso de otros métodos para aliviar el dolor entre los que se incluye el óxido nitroso.

También se ha observado una asociación significativa entre el TW y la exposición preconcepcional de la madre a los aminohidrocarburos aromáticos en trabajos de electrónica, manufactura de ropa, asistente dental y recamareras, y a los componentes azoaromáticos en trabajos como la venta de cosméticos, manufactura de ropa, cultura de belleza y laboratorios químicos.<sup>39</sup> El Grupo Brasileño para el Estudio del Tumor de Wilms,<sup>40</sup> en 109 casos y 218 controles pareados por edad, sexo y lugar de procedencia observó una relación significativa con el mejor nivel educativo y por ende socioeconómico y con la exposición prenatal de la madre a pesticidas (RM= 128.6, IC<sup>95%</sup> 6.44-2,569), con un incremento a mayor frecuencia de exposición (más de diez veces al año); también fueron significativos la administración de metoclopramida (RM= 4.55, IC<sup>95%</sup> 1.24-16.7) y metamizol durante el embarazo (RM= 7.01, IC<sup>95%</sup> 2.06-23.9) en los pacientes de menor nivel socioeconómico; en cambio la ingesta de alcohol durante el embarazo fue de riesgo significativo (RM= 5.08, IC<sup>95%</sup> 1.56-16.6) en aquellas familias en las que uno de los padres tenía educación mayor a la secundaria.

Se ha sugerido que el alto peso al nacimiento (mayor a 4000 g), que se observa en algunos casos de TW puede estar dado por la acción de un locus adicional al locus que tentativamente ocupa el TW en el brazo corto del cromosoma 11.<sup>41</sup> Estos locus incluyen al gen de la insulina, al factor II de crecimiento similar a la insulina (IGF-II) y al proto-oncogen Harvey ras. Se postula que el gen IGF-II y el de la insulina promueven el crecimiento fetal, por lo que el sobrepeso al nacimiento y ciertas malformaciones congénitas pueden estar dadas por una interacción anormal entre estos genes (insulina, IGF-II, gene del TW).<sup>42</sup>

También se ha reportado que el uso de insecticidas en el hogar, cuando ocurre en más de dos ocasiones al año

puede ser un factor de riesgo.<sup>40</sup> Los insecticidas son utilizados ampliamente en la agricultura para proteger las cosechas y para el control de los vectores en las zonas tropicales. Cabe mencionar que a pesar de que los países industrializados utilizan más de 85% de los insecticidas, en los países en vías de desarrollo como México, la intoxicación por estos productos es 13 veces mayor.<sup>12</sup> Entre 1960 y 70 estos productos fueron libremente utilizados en la agricultura en todo el mundo de tal manera que a pesar de que se prohibieron en los Estados Unidos de América del Norte y en Europa a principios de los 70, hay lugares, México entre ellos, en que se distribuyen libremente. Los insecticidas organoclorados como el DDT, aldrin, dieldrin, heptaclor, clordane y lindane son altamente liposolubles por lo que son *secuestrados* en tejidos con un alto contenido de lípidos como es el riñón. Llegan al humano a través de la ingestión de productos animales y se excretan exclusivamente a través de la leche materna.

El feto puede estar expuesto a sustancias a las cuales la madre estuvo expuesta antes de la concepción si estas sustancias se acumulan en los tejidos o su excreción es muy lenta, como es el caso de los pesticidas organoclorados. De tal manera que para identificar qué insecticidas están relacionados con TW la valoración inicial debe incluir el registro de las exposiciones domésticas y ocupacionales y el nombre específico del insecticida utilizado.

Un estudio de la edad de los padres de pacientes con TW<sup>32</sup> reveló un riesgo relativo de 1.4 para hijos de madres mayores de 40 años de edad al compararse con las madres menores de 20 años y un riesgo de 2.4 en los padres mayores de 55 años.<sup>39</sup>

En relación con eccema, en la literatura se mencionan como lesiones cutáneas asociadas a TW exclusivamente a las manchas *café con leche*, áreas de hipopigmentación y al nevo pigmentado.<sup>43</sup>

El objetivo del presente reporte es presentar los factores de riesgo para el desarrollo de TW en un grupo de niños estudiados en un período de cinco años en los dos centros de referencia oncológicos del IMSS en el Distrito Federal.

## Material y métodos

*Tipo de estudio:* es un estudio de casos y controles, prolectivo, con casos incidentes; se eligieron cuatro controles por caso.

*Población de estudio:* derechohabientes del IMSS, residentes en el Distrito Federal por más de cinco años, ya sea el propósito o los familiares, atendidos en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional y en el Servicio de Oncología Pediátrica del Hospital General

del Centro Médico La Raza.

*Periodo de estudio:* entre el primero de enero de 1990 y el 31 de diciembre de 1994.

### Selección de los casos

Criterios de inclusión: pacientes menores de 15 años de edad; residentes en el Distrito Federal; derechohabientes del IMSS; con diagnóstico de TW confirmado mediante biopsia.

Criterios de exclusión: pacientes incluidos en el estudio cuyos familiares no aceptaron la entrevista; o en los que los datos de la entrevista estuvieran incompletos.

### Selección de los controles

*Criterios de inclusión:* menores de 15 años de edad; residentes en el Distrito Federal; derechohabientes del IMSS; obtenidos de la misma clínica de adscripción de donde procedía el caso; el estar clínicamente sano; el tener una edad  $\pm 2$  años que el caso.

*Criterios de exclusión:* que los familiares no aceptaran la entrevista; que la recolección de los datos estuviera incompleta.

### Variables del estudio

*Variable dependiente:* diagnóstico de tumor de Wilms

*Variables independientes:* todas las demás variables que se dividen en:

*Información sociodemográfica.* Sexo y edad de la población de estudio; delegación política de procedencia; estación del año en que fueron concebidos los pacientes; lugar de nacimiento; edad de los padres al momento de la concepción; escolaridad de los padres; antecedentes familiares de cáncer y de malformaciones.

*Antecedentes gineco-obstétricos.* Gestaciones, partos, abortos (antes o después del caso índice); uso de anticonceptivos hormonales en el año previo al embarazo del caso índice; uso de medicamentos durante el embarazo (trimestre, tipo, motivo y tiempo); presentación de complicaciones durante el embarazo, entre las que se incluyen hiperemesis gravídica, hipertensión, retención de líquidos, infección vaginal, infección urinaria; edad gestacional; peso del producto al nacimiento; uso de anestesia durante el parto.

*Exposición a agentes físicos y químicos.* Toma de radiografías y ultrasonidos durante el embarazo; exposición ocupacional de los padres antes, durante y después del embarazo.

*Factores de riesgo gestacionales.* Tabaquismo de los padres, consumo de alcohol de los padres; exposición a insecticidas; *factores de riesgo posnatales;* tipo de alimentación; cuadros infecciosos repetitivos durante el primer año de vida; antecedentes de alergia y eccema; presentación de sarampión y varicela; vacunación con Sabin; antecedente de asistencia a guardería; exposición a rayos X; antecedentes de traumatismo; exposición a insecticidas.

*Hábitos alimentarios de los pacientes.* Tipo de aceite utilizado para cocinar, ingesta de leche de vaca, huevos, carnes, verduras, hojuelas de maíz y refrescos.

*Factores de riesgo socioeconómicos.* Condiciones de la vivienda; ingreso mensual familiar; ocupación de la madre.

*Información complementaria en los casos:* presencia de metástasis, sobrevida.

### Recolección de los datos

A los padres de ambos grupos se les aplicó un cuestionario de investigación en epidemiología oncológica, precodificado, y previamente validado,<sup>3-18</sup> de 198 preguntas, con las diferentes variables del estudio. Se contrató a encuestadores que fueron entrenados para la aplicación del cuestionario hasta que se estandarizó la aplicación del mismo. Los encuestadores no conocieron la hipótesis de trabajo y se tuvo especial cuidado en no dirigir las respuestas. Se interrogaron de la misma manera tanto a los casos como a los controles, esta condición también fue ignorada por el entrevistador.

### Análisis estadístico

Para el análisis se obtuvieron las frecuencias simples de las diferentes variables. Como medida de asociación se calculó la razón de momios (RM) y el intervalo de confianza a 95% (IC<sup>95%</sup>), según el método de Cornfield. Como estadísticos de prueba de significancia se usaron las pruebas de Mantel-Haenszel y la  $\chi^2$ . En los casos de celdas con cifras menores a cinco se utilizó la prueba exacta de Fisher. Como nivel de significancia se consideró a una  $P < 0.05$ .<sup>44</sup> Para controlar posibles variables de confusión e interacción se efectuó regresión logística, con inclusión de las variables con una  $P$  hasta 0.15, cuyo modelo se determinó de acuerdo con los resultados. Para la captura y análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 8.

### Resultados

Para una mayor claridad sólo se presentan los datos más relevantes. De los dos centros de referencia oncológica del IMSS en el Distrito Federal fueron útiles todos los casos de los niños nacidos en el Distrito Federal.

### Análisis simple

Se estudiaron 34 casos y 136 controles, razón casos: controles de 1:4. Los casos fueron 17 (50%) del sexo masculino y 17 (50%) del sexo femenino. Los controles fueron 68 (50%) masculinos y 68 (50%) femeninos. La edad al diagnóstico en los casos fue menor de un año en cinco (15%); 18 (53%) de 1 a 4 años; ocho (24%) de 5 a 9 años y tres (9%) de 10 a 14 años; 70% de los casos fue en menores de cinco años de edad.

De acuerdo con la edad de los padres al momento de la concepción, en los casos la edad del padre tuvo una mediana de 27 con límites de 16 a 44 años; en los controles la mediana fue de 27 con límites de 17 a 49 años. La edad de la madre en los casos tuvo una mediana de 23, con valores extremos de 15 a 37 años. En los controles fue con mediana de 24 con valores de 16 a 41 años.

La mediana de escolaridad del padre en los casos fue de 9 años de estudio, con límites de 0 a 17 años y en los controles fue de 9, con límites de 3 a 17 años; la mediana de escolaridad de la madre en los casos fue de 9 años con límites de 0 a 13 años y en los controles de 9, con límites de 0 a 17 años.

**Antecedentes gineco-obstétricos.** Se documentó el antecedente de aborto en cinco casos (14.7%) y en 34 controles (25%); de los cuales en tres casos (8.8%) y en 22 controles (16.2%) se presentó en el embarazo previo al del niño índice. Se registró el uso de anticonceptivos hormonales en diez casos (29%) y 64 controles (47%). Hubo uso de medicamentos durante el embarazo como antieméticos, antigripales,

analgésicos, etcétera en cuatro casos (11.8%) y en 17 controles (12.5%). Se presentaron complicaciones durante el embarazo en siete casos (20.5%) y 16 controles (12%). En los casos el producto fue de la primera gesta en 15 (44%), de dos a cinco gestas en 17 (50%) y posterior a cinco embarazos en dos (6%). En los controles el producto fue de la primera gesta en 60 (44%); de dos a cinco gestas en 74 (54%) y posterior a cinco gestas en dos (1.5%). El embarazo fue de término en 32 casos (94%) y en 128 controles (94%).

**Antecedentes de exposición.** Se tomaron radiografías durante el embarazo en tres casos (8.8%) y en diez controles (7.3%). Se efectuó ultrasonograma fetal en cinco casos (14.7%) y en 31 controles (21.3%). No hubo diferencias entre casos y controles en la frecuencia de exposición a agentes físicos y químicos. Respecto a la ocupación de los padres (Cuadro IV): 17 casos (50%) y 62 controles (46%) eran obreros, seis casos (18%) y 19 controles (14%) eran empleados administrativos, tres casos (9%) y 11 controles (8%) eran empleados de la construcción. En el caso de la madre se dedicaban al hogar 26 casos (76%) y 103 controles (76%).

### Información complementaria en los casos

El tiempo de evolución de las manifestaciones clínicas al diagnóstico de TW fue menor de un mes en 13 (38.2%); de uno a tres meses en cuatro (11.8%); de 4 a 12 meses en tres (8.7%) y mayor a 12 meses en 14 (41.1%). En once casos (32.4%) hubo metástasis. Con el manejo médico-quirúrgico recibido sobreviven 33 casos (97%) al momento de este reporte.

### Análisis bivariado

En el cuadro I, se presenta la estación de la concepción. En el cuadro II se describe la edad de los padres en el momento de la concepción.

Si se toma como base la escolaridad intermedia (7 a 16 años de estudios) cuando se comparó con los de mayor y menor escolaridad, no se obtuvieron resultados significativos tanto en el padre como en la madre (Cuadro III).

**Antecedentes familiares y hereditarios.** El tener un familiar con cáncer: siete casos (21%) y 31 controles (23%) dio una  $RM=0.88$ ,  $IC^{95\%}$  0.31-2.38,  $P=0.70$ ; el tener un familiar con síndrome de Down: cinco casos (14.7%) y tres controles (2.2%) dio una  $RM=7.64$ ,  $IC^{95\%}$  1.37-51.11,  $P=0.008$ .

**Antecedentes gineco-obstétricos.** No hubo asociación significativa con el antecedente de aborto, uso de

**Cuadro I. Distribución de acuerdo con la estación de la concepción**

Estación	Casos		Controles		RM	IC <sup>95%</sup>	P
	n	%	n	%			
Primavera	3	8.8	40	29.4	1		
Verano	8	23.5	37	27.2	2.88	0.62-19.93	0.12
Otoño	13	38.3	32	23.5	5.42	1.31-31.58	0.007
Invierno	10	29.4	27	19.8	4.94	1.11-29.89	0.01

*n*= número

**Cuadro II. Edad de los padres en el momento de la concepción**

Edad (años)	Casos		Controles		RM	IC <sup>95%</sup>	P
	Núm	%	Núm	%			
<b>Padre</b>							
< 20	3	8.9	11	8.1	1.03	0.17-4.36	1.00
20-30	23	67.5	87	64	1		
>30	8	23.6	38	27.9	0.8	0.30-2.09	0.61
<b>Madre</b>							
< 20	9	26.5	29	21.3	1.32	0.49-3.49	0.54
20-30	20	58.8	85	62.5	1		
> 30	5	14.7	22	16.2	0.97	0.25-3.07	0.95

hormonales (RM=0.47, IC<sup>95%</sup> 0.19-1.12, P=0.06), uso de medicamentos durante el embarazo, presentación de complicaciones durante el embarazo, número de gestación, ni el ser producto de término. El uso de anestesia durante el parto: 13 casos (38.2%) y 80 controles (58.8%) resultó con una RM=2.31, IC<sup>95%</sup> 1.00-5.36, P= 0.03.

**Antecedentes de exposición.** La toma de radiografías durante el embarazo con RM=1.22, IC<sup>95%</sup> 0.20-5.12, P=0.72 y la toma de ultrasonido durante el embarazo con RM=0.58, IC<sup>95%</sup> 0.16-1.71, P= 0.30.

Respecto a los factores de riesgo de exposición durante la gestación, si el padre fumó la RM=2.12, IC<sup>95%</sup> 0.91-4.99, P=0.05; la ingesta de bebidas alcohólicas por el padre con RM=1.22, IC<sup>95%</sup> 0.20-5.12, P=0.72; si la madre fumó con RM=0.79, IC<sup>95%</sup> 0.02-7.46, P=1.00. Si hubo exposición a insecticidas con RM=0.53, IC<sup>95%</sup> 0.10-1.96, P=0.41.

En el cuadro IV se presentan los riesgos ocupacionales de los padres. En los padres se tomó como base a los empleados administrativos y en las madres el dedicarse al hogar. En el cuadro V se presentan los resultados de los factores de riesgo posteriores al nacimiento. En el cuadro VI se presentan los resultados de la investigación de los hábitos alimenticios. En el cuadro VII se presentan los resultados de la inves-

**Cuadro III. Escolaridad de los padres**

Escolaridad (años)	Casos		Controles		RM	IC <sup>95%</sup>	P
	Núm	%	Núm	%			
<b>Padre</b>							
<7	10	29.4	44	32.3	0.87	0.35-2.14	0.73
7-16	22	64.7	84	61.7	1		
>16	2	5.9	8	6	0.95	0.09-5.28	1.00
<b>Madre</b>							
<7	14	41.2	48	35.3	1.23	0.53-2.82	0.60
7-16	20	58.8	85	62.5	1		
> 16	0		4	2.9			

tigación de las condiciones de vivienda y de los factores socioeconómicos.

### Análisis multivariado

Se incluyeron en el análisis únicamente a las variables que resultaron significativas de acuerdo a un valor de P de hasta 15 % (Cuadro VIII). Para modelar los datos a manera de encontrar las variables que al actuar en conjunto explicaran el TW, se incorporaron aquellas significativas a los términos de la ecuación (Cuadro IX).

**Cuadro IV. Ocupación de los padres**

Oficio	Casos		Controles		RM	IC <sup>95%</sup>	P
	Núm	%	Núm	%			
<b>Padre</b>							
Obrero	17	50	62	46	0.87	0.27-3.08	0.79
Construcción	3	9	11	8	0.86	0.12-5.12	1.00
Mensajería	2	6	11	8	0.58	0.05-4.06	0.68
Químicos	5	15	4	3	3.96	0.60-26.4	0.11
Otras	1	3	29	21	0.11	0.00-0.74	0.01
Administrativo	6	18	19	14	1.00		
<b>Madre</b>							
Administrativa	4	11	12	9	1.33	0.29-4.87	0.74
Profesionista	1	3	6	44	0.67	0.01-5.89	1.00
Mensajería	2	6	2	1	4.00	0.27-56.8	0.19
Otras	1	3	12	9	0.31	0.02-2.27	0.24
Hogar	26	76	103	76	1.00		

**Cuadro V. Factores postnatales**

Factor	Casos	Controles	RM	IC <sup>95%</sup>	P
Lactancia materna	27	114	1.15	0.40-3.18	0.76
Enfermizo < 1 año**	12	33	1.70	0.70-4.08	0.19
Alergia	3	21	0.53	0.10-1.96	0.41
Eccema	7	9	3.66	1.11-11.99	0.01*
Sarampión	7	38	0.67	0.24-1.79	0.38
Varicela	11	55	0.70	0.29-1.66	0.38
Amigdalitis frecuentes	10	44	0.87	0.35-2.12	0.74
No vacuna Sabin	7	19	1.70	0.58-4.88	0.27
Guardería	1	7	0.56	0.01-4.61	1.00
Exp. a rayos X	8	61	0.38	0.15-0.96	0.02*
Exp. a rayos X < del mes	1	10	1.52	0.33-5.57	0.50
Traumatismo	7	29	0.95	0.34-2.61	0.92
Exp. a thinner	12	64	0.61	0.26-1.43	0.21
Exp. a insecticida	7	40	0.64	0.23-1.66	0.30

\* P = significativa

\*\*Cuadros infecciosos de repetición Exp. = exposición

**Cuadro VI. Consumo de alimentos y bebidas**

Alimento	Casos	Controles	RM	IC <sup>95%</sup>	P
Aceite de maíz	3	16	0.73	0.13-2.75	0.76
Aceite de girasol	10	33	1.30	0.52-3.22	0.53
Aceite de cártamo	20	86	0.83	0.36-1.92	0.63
Mantequilla	16	67	0.92	0.40-2.07	0.81
Margarina	10	55	0.61	0.25-1.40	0.23
Leche de vaca	27	112	0.83	0.30-2.36	0.69
Huevos	27	97	1.55	0.58-4.28	0.34
Carne de res	14	65	0.76	0.33-1.74	0.48
Carne de cerdo	3	10	1.22	0.20-5.12	0.72
Jitomate	29	112	1.24	0.41-4.53	0.68
Betabel	8	7	5.67	1.68-19.40	0.0007*
Hojuelas de maíz	24	73	2.07	0.86-5.05	0.07*
Enlatados	1	16	0.23	0.01-1.58	0.19
Refrescos	16	76	0.70	0.31-1.55	0.35

\*P significativa

**Cuadro VII. Factores socio-económicos**

Factor	Casos	Controles	RM	IC <sup>95%</sup>	P
Agua en domicilio	29	110	0.73	0.20-2.17	0.55
Drenaje en domicilio	29	121	1.39	0.36-4.45	0.55
>2 personas x habitación	19	99	0.47	0.20-1.10	0.05*
Casa con < 2 cuartos	5	30	0.61	0.17-1.79	0.34
Madre trabaja	16	81	0.60	0.27-1.37	0.18
Madre trabaja >7 horas	7	31	0.88	0.31-2.38	0.78

Finalmente se buscó la interacción entre las variables sin considerar la significancia en las interacciones, por lo que se consideró a cada variable como evento independiente.

## Discusión

La epidemiología del cáncer tiene una historia que está por cumplir doscientos años,<sup>46</sup> desde la observación de que el cáncer de escroto era más frecuente en los limpiadores de chimeneas de Londres. Se puede decir que el cáncer es el resultado de la transformación de una célula genéticamente predispuesta, que es sometida a la influencia de múltiples compuestos químicos y a diferentes agentes, cuyo estímulo persistente llega a desencadenar la proliferación celular desordenada.<sup>4</sup> El cáncer en los niños, en el grupo de 5 a 14 años, es la segunda causa de muerte, sólo después de los accidentes.

En México se ha estudiado poco la epidemiología de las neoplasias malignas en los niños,<sup>2,3,5,6,14-19</sup> por lo que en el Departamento de Investigación en Epidemiología Clínica del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del IMSS, se ha estudiado la epidemiología de los principales cánceres de la infancia. En lo que se refiere a TW se ha revisado la epidemiología general en la edad pediátrica<sup>5</sup> y los aspectos de epidemiología descriptiva en nuestro medio.<sup>6</sup> En este trabajo se revisan los aspectos fundamentales de epidemiología analítica de una cohorte de niños con TW atendidos en los dos centros de referencia oncológicos que tiene el IMSS en la Ciudad de México. Como se comenta en la sección de material y métodos fueron el total de casos de niños con TW originarios del Distrito Federal o con una antigüedad de residencia de los padres del propósito mayor a cinco años, si el paciente era menor que esto, en el momento del diagnóstico. El otro aspecto importante de puntualizar es que los controles se seleccionaron mediante pareamiento grupal o de frecuencia por edad y sexo, de las mismas clínicas de adscripción de donde procedían los casos, por lo que se consideró que al tener la misma zona geográfica de residencia, las exposiciones ambientales entre los casos y los controles debieran de ser similares. Se escogieron controles sanos con la finalidad de evitar enfermedades que pudieran asociarse positiva o negativamente a los factores de riesgo estudiados.

En la casuística ninguno de los 34 pacientes presentó alguna malformación del complejo TW a pesar de que fueron buscadas intencionadamente; en cambio el antecedente de familiar con síndrome de Down dio un resultado altamente significativo (RM=7.64, IC<sup>95%</sup> 1.37-51.11, P=0.0008), lo que apoya la participación de los factores genéticos.

En el presente estudio no hubo relación significativa entre la ocupación del padre y el riesgo de TW. Esto puede deberse a diferencias en la clasificación de las ocupaciones, porque la utilizada en este estudio<sup>47</sup> es muy general para evaluar exposiciones específicas por lo que se tiende a subestimar el riesgo.

Nuestros resultados tanto en la exposición materna como en el paciente no muestran asociación de TW con la exposición a radiaciones, aunque la toma previa de radiografía al paciente mostró un efecto protector (RM=0.38, IC<sup>95%</sup> 0.15-0.96, P=0.02). La explicación para lo anterior es que probablemente se deba a sesgo de selección con resultado de artefacto, ya que no hay plausibilidad biológica en este resultado.

En el estudio actual el uso de anestesia resultó en un riesgo altamente significativo al análisis bivariado (RM=2.31, IC<sup>95%</sup> 1-5.36, P=0.03). Los resultados del estudio en relación a la asociación de TW con la edad

**Cuadro VIII. Resumen de las variables significativas\***

Variable	RM	IC <sup>95</sup> %	P
Familiar			
con mongolismo	7.64	1.37-51.11	0.008
Ingesta de betabel	5.67	1.68-19.40	0.0007
Concepción en otoño	5.42	1.31-31.58	0.007
Concepción en invierno	4.94	1.11-29.89	0.01
Eccema	3.66	1.11-11.99	0.01
Anestesia durante el parto	2.31	1.00-5.36	0.03
Tabaquismo paterno			
durante embarazo	2.12	0.91-4.99	0.05
Hojuelas de maíz	2.07	0.86-5.05	0.07
Hacinamiento			
(> 2 personas x hab)	0.47	0.20-1.10	0.05
Anticonceptivos hormonales	0.47	0.19-1.12	0.06
Radiografías del niño	0.38	0.15-0.96	0.02

materna, orden de nacimiento del propósito, pérdidas fetales previas, hiperemesis gravídica, hipertensión durante el embarazo, ingesta de café, té, alcohol, antibióticos, metoclopramida y metamizol, infección vaginal, uso de colorantes para el pelo, exposición a hidrocarburos y pesticidas y el uso de hormonales durante el embarazo, no mostraron resultados significativos. Los mismos resultados negativos se obtuvieron al revisar el uso de insecticidas en el hogar.

En la presente investigación la edad al diagnóstico en 15% de los casos fue menor a un año; de uno a cuatro años en 53%, con 70% entre cuatro y cinco años; al grupo de cinco a nueve años le correspondió 24% y el de 10-14 años 9%, lo cual coincide con lo reportado en la literatura. En la mayoría de las series hay un leve predominio del sexo masculino aunque se puede decir, como ocurrió en la casuística, que no hay preferencia clara por algún sexo debido a que fue el mismo número de mujeres y de hombres.<sup>4,6,14-19</sup>

En la presente casuística la participación genética se apoya en los resultados de familiar con síndrome de Down y por la presencia de eccema como factores significativos de riesgo.<sup>48-50</sup>

La explicación para el resultado altamente significativo a la ingesta de betabel, el cual se considera que su consumo habitual es benéfico para la salud, pudiera estar en el insecticida utilizado para facilitar su cultivo. Sin embargo, no explica el por qué los demás vegetales que son cultivados de la misma manera no produzcan este efecto. Asimismo, la mayor ingesta de betabel en los casos no estaría en relación con sus efectos benéficos para el problema de TW puesto que los casos fueron incidentes y no prevalentes. Por otra parte, es poco frecuente que los niños en general consuman este tipo de vegetal en su

dieta. De tal manera que una explicación alternativa pudiera ser el que la ingesta de un componente importante del betabel, la metionina, pudiera interferir con la regulación normal de la remetilación *versus* trans-sulfuración, lo que lleva a una mayor concentración de S-adenosil metionina.<sup>51</sup> Está demostrado que el locus 11p13 del TW es rico en residuos de guaninacitocina, haciéndolo potencialmente susceptible a mutación espontánea.<sup>52</sup> De esta asociación no se encontraron antecedentes en la literatura.<sup>53</sup>

### Limitaciones del estudio

**Cuadro IX. Modelo de regresión logística**

Variable	$\beta$	RM	IC <sup>95</sup> %	P
Mongolismo	2.0758	7.97	1.48-42.73	0.0154
Betabel	2.0172	7.51	2.09-26.94	0.0020
Eccema	1.4178	4.12	1.24-13.72	0.0208
Otoño	1.1546	3.17	1.16-8.64	0.0239
Invierno	1.1223	3.07	1.05-8.98	0.0404
Constante	-5.2223			

Al tomar para el estudio a todos los casos de TW de los dos centros de referencia oncológicos que tiene el IMSS en el Distrito Federal se presenta un sesgo de selección, ya que aunque la seguridad social cubre a cerca de 60% de la población total, no todos los pacientes con esta enfermedad son asegurados y por lo mismo no tienen acceso al instituto, lo que compromete la validez externa.

En este trabajo no se reportaron anomalías congénitas asociadas a TW por lo que difícilmente podría presentarse el sesgo del recuerdo diferencial en cuánto al antecedente de ingesta de medicamentos durante el embarazo en las madres de los casos.

No se especificó cuántos pacientes tuvieron TW unilateral ni si fue unicéntrico o multicéntrico, por lo que no se pudo analizar a mayor profundidad la relación con factores genéticos.

Por otra parte, en relación con la investigación de los hábitos alimenticios de los casos y controles se presenta el sesgo de memoria aunque es importante comentar que la mayoría de los niños estuvieron dentro del grupo de la primera infancia (menores de 9 años), por lo que estos datos todavía se recuerdan, dada la importancia de la alimentación en esta edad. Además hubo ambigüedad temporal ya que se desconoce el periodo exacto de la ingesta de los mismos para poder relacionarlos o no a la presencia del TW. Cabe mencionar que la recolección de los datos se hizo de la misma manera

en casos y controles.

## Conclusiones

De lo anteriormente presentado se puede decir que una pequeña proporción de los TW son hereditarios, incluyendo a aquellos casos bilaterales, cuando hay asociación con aniridia, hemihipertrofia y otras anomalías congénitas y aquellos que se presentan en familiares cercanos del caso índice. Los estudios de tipo descriptivo y analítico han mostrado datos consistentes respecto a grupo étnico, exposición del padre a metales y a pesticidas. En todos los demás factores, incluyendo los reportados en el estudio, la evidencia es inconsistente, por ejemplo: la edad paterna elevada, la exposición paterna a hidrocarburos y a plomo; respecto a la madre, la edad y el antecedente de uso de hormonas sexuales; durante el embarazo la presencia de hipertensión, el tabaquismo y consumo de café y té; el uso de anestesia en el trabajo de parto; en el producto el alto peso al nacimiento y el orden al nacimiento. Otros factores que fueron investigados en pocos estudios, con resultados inconsistentes al igual que en la casuística, fueron el uso materno de colorantes para el pelo, infección vaginal, uso de antibióticos durante el embarazo, problemas vesiculares durante el embarazo, la exposición a radiaciones ionizantes durante el embarazo y la presentación de ictericia neonatal.<sup>54-56</sup>

En un futuro se podrá aumentar el poder del estudio al incrementar el grado de control de los casos ya que para conocer los factores involucrados en el desarrollo de TW, éstos se deben de seguir con una completa determinación de la naturaleza química, la dosis y el tiempo de exposición en relación con la gestación.<sup>12</sup>

Se requiere de una evaluación más detallada de la exposición, validada por mediciones biológicas y ambientales. Deben evaluarse marcadores moleculares apropiados para definir mejor las vías etiológicas para TW. Las exposiciones de las ocupaciones del padre ameritan mayor atención debido al incremento del conocimiento con relación a carcinogénesis mediada a través del padre. Finalmente, se puede decir que sólo al integrar los hallazgos de patología, genética, biología molecular y de los estudios epidemiológicos podremos entender en su totalidad los eventos que desencadenan la presentación del TW y dada su naturaleza embrionaria se esperaría encontrar un mayor número de factores de riesgo prenatales asociados con su desarrollo.

## Referencias

1. Benítez BL, Quiñones SG. El cáncer. ¿Un problema de salud

2. Rivera-Luna R, Cruz MOJ, Borrego RR, Martínez GG. Panorama actual de la oncología pediátrica. *Anales Médicos* 1980;25:102-11.
3. Fajardo-Gutiérrez A, Mejía-Aranguré M, Gómez-Delgado A, Mendoza-Sánchez H, Garduño-Espinoza J, Martínez-García MC. Epidemiología de las neoplasias malignas en niños residentes en el Distrito Federal (1982-1991). *Bol Med Hosp Infant Mex* 1995;52:507-16.
4. Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow EN, Finkfestein JZ, Keialis P, Thomas PRM. Wilms' tumor (Nephroblastoma, renal embryoma). In: Pizzo PA, Popiack OG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA, USA: JB Lippincott Company; 1993. p. 713-37.
5. Danglot-Banck C, de la Rosa-Morales V, Gómez-Gómez M, Hernández-Cruz L, Fajardo-Gutiérrez A. Epidemiología del tumor de Wilms en la edad pediátrica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:202-8.
6. Hernández-Cruz L, Danglot-Banck C, de la Rosa-Morales V, Gómez-Gómez M, Fajardo-Gutiérrez A. Aspectos epidemiológicos del tumor de Wilms en niños atendidos en hospitales de la Ciudad de México. *Rev Mex Pediatr* 1996;63:212-8.
7. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *Br J Cancer* 1992;66(Suppl 18):S2-4.
8. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bleber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer* 1988;42:511-20.
9. Innis MD. Nephroblastoma possible index cancer of childhood. *Med J Austr* 1972;1:18-20.
10. Young JL, Gloeckler-Ries L, Silverberg E, Horn JW, Miller RW. Cancer incidence survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986;58:598-602.
11. Kaatsch P, Haaf G, Michaelis J. Childhood malignancies in Germany. Methods and results of a nationwide registry. *Eur J Cancer* 1995;31A:993-9.
12. Stiller CA, Alien MS, Eatock EM. Childhood cancer in Britain: The National Registry of Childhood Tumours and Incidence Rates 1978-1987. *Eur J Cancer* 1995;31A:2028-34.
13. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Jang JY, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the US. *Cancer* 1996;78: 532-41.
14. Salas-Martínez M. Neoplasias malignas en los niños. México: Nueva Editorial Interamericana; 1988. p. 281-93.
15. Rivera-Luna R, Guerra-Martínez G, Ruano-Aguilar J, Cárdenas-Cardo R, Guevara-Lanche T. Tumor de Wilms. Manejo multidisciplinario. *Gac Med Mex* 1992;128:97-104.
16. Rivera-Luna R, Martínez-Avalos A, Cárdenas-Cardós R, Leal-Leal C, Ruano-Aguilar J. Frecuencia de neoplasias malignas en pacientes del Instituto Nacional de Pediatría provenientes de la Ciudad de México y área metropolitana. *Rev Inst Nac Cancer* 1995;41:9-13.
17. Fajardo-Gutiérrez A, Mendoza-Sánchez H, Valdez-Martínez E, Mejía-Arangurá M, Yamamoto-Kimura L, Mejía-Domínguez AM, et al. Frecuencia de neoplasias malignas en niños atendidos en hospitales del Distrito Federal. Estudio multicéntrico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:57-66.
18. Fajardo-Gutiérrez A, Navarrete-Martínez A, Reynoso-García M, Zarzosa-Morales ME, Mejía-Aranguré M, Yamamoto-Kimura LT. Incidence of malignant neoplasm in children attending social security hospitals in Mexico City. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:208-12.
19. López-Aguilar E, Rivera-Márquez H, Cerecedo-Díaz F, pública en México? *Rev Med IMSS (Mex)* 1991;29:195-213.

- Sepúlveda-Vildósola AC, Villasis-Keever MA, Alonzo-Vázquez F, Vázquez-Langle J.** Tumor de Wilms: experiencia y sobrevida en el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1996;53:187-91.
20. **Knudson AG, Strong LC.** Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 1972;48:313-24.
  21. **Sharpe CR, Franco EL.** Etiology of Wilms' tumor. *Epidemiol Rev* 1995;17:415-32.
  22. **Call KM, Glasser T, Ito C.** Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene of the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell* 1990;60:509-20.
  23. **Pritchard-Jones K, Fieming S, Davison O.** The candidate Wilms' tumour gene is involved in genitourinary development. *Nature* 1990;346:194-7.
  24. **Madden SL, Cook DM, Morris JE.** Transcriptional repression mediated by the WT1 Wilms' tumor gene product. *Science* 1991;253:1550-3.
  25. **Schroeder WT, Chaeo LY, Dao DT.** Nonrandom loss of maternal chromosome alleles in Wilms' tumor. *Am J Hum Genet* 1987;40:413-20.
  26. **Feinberg AP.** Genomic imprinting and gene activation in cancer. *Nat Genet* 1993;4:110-3.
  27. **Green DM, Fine WE, Li FP.** Offspring of patients treated for unilateral Wilms' tumor in childhood. *Cancer* 1982;49:2285-8.
  28. **Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, Latourette HB, Melga JW, Strong LC, Meyers MH.** Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Med Pediatr Oncol* 1988;16:233-40.
  29. **MacMahon B, Neville VA.** Birth characteristics of children dying of malignant neoplasms. *J Natl Cancer Inst* 1962;28:231-44.
  30. **Cantor AF, McCrea Curney MG, Meiga JW, Fiannory JT.** Occupations of fathers of patients with Wilms' tumour. *J Epidemiol Commun Health* 1979;33:253-6.
  31. **Olshan AF, Breslow EN, Daling JR, Falleta JM, Grufferman S, Robison LL, Waskerwitz M, Hammond GD.** Wilms' tumor and paternal occupation. *Cancer Res* 1990;50:3212-7.
  32. **Buning GR, Nass CC, Kramer S, Meadows AT.** Parental occupation and Wilms' tumor: results of a case-control study. *Cancer Res* 1989;49:725-9.
  33. **Wilkins JR, Sinks TH.** Occupational exposures among fathers of children with Wilms' tumor. *J Occup Med* 1984;26:427-35.
  34. **Bithell JF, Stewart AM.** Prenatal irradiation and childhood malignancy: a review of British data from the Oxford Survey. *Br J Cancer* 1975;31:271-87.
  35. **Salonen T, Saxen L.** Risk indicators in childhood malignancies. *Int J Cancer* 1975;156:941-6.
  36. **Hirayama T.** Descriptive and analytical epidemiology of childhood malignancy in Japan. In: Hirayama T, editor. *Recent advances in management of children with cancer*. Tokyo: The Children's Cancer Association of Japan, 1979. p. 27-43.
  37. **Lindblad P, Zack M, Adami HO, Erickson A.** Maternal and perinatal risk factors for Wilms' tumor a nationwide nested case-control study in Sweden. *Int J Cancer* 1992;51:38-41.
  38. **Little J.** *Epidemiology of childhood cancer*. Lyon, France: IARC Scientific Publication 1999;149:347-8.
  39. **Olson JM, Broslow EN, Beckwith JB.** Wilms' tumour and parental age: a report from the National Wilms' Tumour Study. *Br J Cancer* 1993;67:813-18.
  40. **Sharpe CR, Franco EL, Camargo B, Lopes LF, Sarreto JH, Johnsson RR, Mauad MA.** Parental exposure to pesticides and risk of Wilms' tumor in Brazil. *Am J Epidemiol* 1995;141:210-7.
  41. **Olshan AE.** Wilms' tumor, overgrowth and fetal growth factors: a hypothesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1986; 21:303-7.
  42. **Matsunaga E.** Genetics of Wilms' tumor. *Human Genetics* 1981;57:231-46.
  43. **Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Buning GR,** editors. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute SEER Program. NIH Pub.No.99-4649;1999. p. 79-90.
  44. **Dean GA, Dean JA, Surton AH, Dicker RC.** *Epi info, version 6: a word processing database and statistical program for public health*. Geneva Switzerland: World Health Organization; 1994.
  45. **Kleinbaum DG.** *Logistic regression. A self learning test*. New York: Springer-Verlag; 1994.
  46. **Benítez-Bribiesca L, Quiñones-Silva G.** II. Epidemiología genética y molecular del cáncer. *Rev Fac Med UNAM* 1994;37:71-81.
  47. *Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones*. Berna, Suiza: Organización Internacional del Trabajo; 1968.
  48. **Bunin GR, Kramor S, Marrero O, Meadows AT.** Gestational risk factors for Wilms' tumor. Results of a case control study. *Cancer Res* 1987;47:2972-7.
  49. **Heuch JM, Heuch I, Kvale G.** Birth characteristics and risk of Wilms' tumours: a nationwide prospective study in Norway. *Br J Cancer* 1996;74:1148-51.
  50. **Le Masters GK, Bove KE.** Genetics/environmental significance of multifocal nodular renal blastema. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1980;2:81-7.
  51. **Sils M, Olsen JD, Shike M, Rosa PC.** *Modern nutrition in health and disease*. Philadelphia, PA, USA: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999. p. 1035-8.
  52. **Buckley JD.** The etiology of cancer in the very young. *Br J Cancer* 1992;(66:Supl 18):S8-12.
  53. *Food, nutrition and the prevention of cancer. A global perspective*. Washington, D.C. USA: World Cancer Research Found. American Institute for Cancer Research; 1997. p. 436-46
  54. **Beckwith JB.** Children at increased risk for Wilms' tumor monitoring issues. *J Pediatr* 1998;132:377-9.
  55. **DeBaun MR, Tucker MA.** Risk of cancer during the first four years of life in children from the Beckwith-Wiedeman Syndrome Registry. *J Pediatr* 1998;132:398-400.
  56. **Nichol KE, Li FP, Haber DA, Diller L.** Childhood cancer predisposition: applications of molecular testing and future implications. *J Pediatr* 1998;132:389-97.