

Prognóstico de pacientes com tumor de Wilms unilateral no Rio de Janeiro, 1990-2000

Prognosis for patients with unilateral Wilms' tumor in Rio de Janeiro, Brazil, 1990-2000

Marília Fornaciari Graboisa e Gulnar Azevedo e Silva Mendonça^b

^aServiço de Oncologia Pediátrica. Hospital do Câncer I. Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro, RJ, Brasil. ^bDepartamento de Epidemiologia. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, RJ, Brasil

Descritores

Tumor de Wilms. Nefroblastoma, diagnóstico. Nefroblastoma, patologia. Prognóstico. Anaplasia. Análise de sobrevivência.

Keywords

Wilms tumor. Nephroblastoma, diagnosis. Nephroblastoma, pathology. Prognosis. Anaplasia. Survival analysis.

Resumo

Objetivo

Analisar a sobrevida e os principais fatores prognósticos entre os pacientes com tumor de Wilms unilateral.

Métodos

A coorte de estudo incluiu 132 casos de tumor de Wilms unilateral em menores de 15 anos de idade matriculados em serviço de oncologia pediátrica, de janeiro de 1990 a dezembro de 2000. Curvas de sobrevida foram confeccionadas utilizando-se o método de Kaplan-Meier e fatores prognósticos foram analisados pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

Resultados

A estimativa de sobrevida global em cinco anos foi 84,6%. As probabilidades de sobrevida para os estádios I, II, III e IV foram de 100%; 94,2%; 83,2% e 31,3%, respectivamente. A taxa de sobrevida para os pacientes com: histologia favorável foi de 89,4%, para aqueles com anaplasia focal 66,7% e com anaplasia difusa 40%. Todos os pacientes com doença em estágio IV e anaplasia difusa foram a óbito (n=4). Todos os pacientes com doença em estágio I, independente da histologia, permaneceram vivos até o final do período de seguimento.

Conclusões

Entre as variáveis escolhidas para o modelo final apenas o estadiamento e a histologia permaneceram associados ao elevado risco de óbito enquanto que os casos na faixa etária entre 24 e 47 meses apresentaram melhor prognóstico que os demais. Esses resultados mostram a importância do diagnóstico em fases iniciais da doença e que a histologia é fundamental para orientar a terapia adequada.

Abstract

Objective

To analyze the survival and the main prognostic factors among patients with unilateral Wilms' tumor patients.

Methods

The study cohort included 132 patients with unilateral Wilms' tumor aged under 15 years, who were enrolled in a pediatric oncology service. Survival curves were calculated using the Kaplan-Meier method and the prognostic factors were analyzed using the Cox proportional hazards model.

Correspondência/ Correspondence:

Marília Fornaciari Graboisa
Serviço de Oncologia Pediátrica
Hospital do Câncer I - INCA
Praça da Cruz Vermelha, 23 Centro
20230-130 Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: mgrabois@inca.gov.br

Baseado em dissertação de mestrado apresentada ao Instituto Medicina Social da Universidade Estadual do Rio de Janeiro, em 2003.

Recebido em 15/9/2003. Reapresentado em 2/5/2005. Aprovado em 5/6/2005.

Results

The overall survival rate for five years was 84.6%. The survival probabilities for disease in stages I, II, III and IV stages were: 100%, 94.2%, 83.2% and 31.3%, respectively. The survival rate was 89.4% for patients with favorable histology, 66.7% for focal anaplasia and 40% for diffuse anaplasia. All patients with stage IV disease and diffuse anaplasia died (n=4). All patients with stage I disease, regardless of histology, remained alive at the end of the follow-up period.

Conclusions

Among the variables selected for the final model, only the staging and the histology remained associated with high risk of death risk, while patients aged 24 - 47 months presented better prognosis than the other patients. These results showed the importance of establishing the diagnosis at an early stage, and that the histology is fundamental for guiding the appropriate therapy.

INTRODUÇÃO

O tumor de Wilms é a neoplasia maligna primária de rim mais comum na infância, em todas as regiões do mundo. Na população européia, totaliza 97% das neoplasias malignas de rim.¹⁴ A taxa mais alta é observada na população de cor negra dos Estados Unidos da América (EUA), e as mais baixas estão entre os asiáticos em Shanghai, Filipinas e Japão, resultando em variação na incidência de até três vezes entre essas regiões.⁶

Segundo os dados do *Survival Epidemiology and End Results Program* (SEER) que incluem vários registros de câncer de cidades dos EUA, trata-se do tipo de câncer da infância que tem o prognóstico mais favorável.⁶

Vários ensaios clínicos têm sido desenvolvidos por pesquisadores: nos EUA pelo *National Wilms' Tumor Study Group* (NWTSG),¹³ desde 1969; na Europa pelo *International Society of Paediatric Oncology* (SIOP),¹³ desde 1971; no Reino Unido pelo *United Kingdom Childrens Cancer Group* (UKCCG),¹⁵ desde 1980; e no Brasil pelo Grupo Cooperativo Brasileiro para Tratamento do Tumor de Wilms (GCBTTW),⁵ desde 1986. Devido aos avanços terapêuticos obtidos por esses grupos cooperativos, o prognóstico dos pacientes com tumores com histologia favorável tem melhorado sensivelmente nas últimas décadas, alcançando taxas de sobrevida de 90% em quatro anos.¹³

Vários fatores associados ao prognóstico têm sido identificados, e os que mais se destacam e persistem relevantes ao longo do tempo são: o estadiamento (envolvimento linfonodal e a ruptura tumoral) e a histologia.^{4,11,16}

A presença de anaplasia difusa associou-se de forma estatisticamente significativa a menores taxas de sobrevida, o que a caracterizou como um marcador

de "histologia desfavorável" e um dos mais relevantes indicadores de prognóstico sombrio.^{1,11} Estudo do NWTSG⁹ mostrou que os tumores que apresentavam anaplasia difusa tinham pior prognóstico do que os com anaplasia focal. Além disso, estudos relatam que a recorrência local da doença é maior em pacientes com ruptura tumoral – local ou difusa – durante o ato operatório e comprometimento microscópico da margem de ressecção cirúrgica.^{11,16}

Assim, foi desenvolvido o presente estudo que teve como objetivo analisar a sobrevida e os principais fatores prognósticos entre os pacientes com tumor de Wilms unilateral.

MÉTODOS

A coorte estudada foi composta por todas as crianças com tumor de Wilms unilateral, matriculadas no serviço de oncologia pediátrica de um hospital especializado, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 2000. Os critérios de elegibilidade foram: ter idade até 15 anos incompletos ao diagnóstico, com doença renal unilateral, tumor de Wilms confirmado por histologia, e doença não tão avançada que impossibilitasse o tratamento com cirurgia, quimioterapia e/ou radioterapia. Os pacientes com tumor de Wilms extra-renal, tumores bilaterais sincrônicos ou metacrônicos não foram elegíveis para o estudo.

Todos os dados utilizados foram coletados a partir de informações registradas em prontuário médico até 31/12/2004. As informações foram registradas em ficha clínica elaborada especificamente para o estudo, baseada nas fichas do GCBTTW e do NWTSG.

Foram extraídos dos prontuários médicos os seguintes dados referentes aos pacientes e às características tumorais: idade ao diagnóstico, sexo, tempo entre o diagnóstico e o início de qualquer modalidade de tratamento, estadiamento, histologia, ressecabilidade

cirúrgica do tumor ao diagnóstico, ruptura tumoral (pré ou per operatória), margem cirúrgica microscópica comprometida e presença de linfonodo abdominal envolvido por neoplasia. A idade ao diagnóstico foi categorizada em três níveis: zero a 23 meses, 24 a 47 meses e maior ou igual a 48 meses. O ponto de corte para a variável “tempo entre o diagnóstico e o início de qualquer modalidade de tratamento” foi de 15 dias, pois foi esse o tempo mediano da coorte estudada. O sistema de estadiamento utilizado seguiu o do NWTSG.¹¹ Para análise final, considerando que nenhum paciente com doença em estágio I foi a óbito, optou-se por estratificar o estadiamento em três categorias, incluindo na categoria 1 os estágios I (EI) e II (EII), na categoria 2 o estágio III (EIII) e na categoria 3 o estágio IV (EIV). As variáveis, tempo entre o diagnóstico e o início de qualquer modalidade de tratamento, ressecabilidade cirúrgica, ruptura tumoral no ato operatório e margem cirúrgica microscópica comprometida foram consideradas como variáveis dicotômicas. Apesar do pequeno número de tumores com anaplasia, a variável histologia foi categorizada em três níveis: histologia favorável (HF), anaplasia focal (AF), anaplasia difusa (AD). O envolvimento dos linfonodos abdominal por células neoplásicas também foi categorizado em três níveis: negativo, positivo e não isolado, quando não havia linfonodos representados na peça cirúrgica.

A análise de sobrevivência considerou como evento a ocorrência de óbito em decorrência do tumor de

Wilms ou como consequência direta do tratamento instituído (data do óbito). Os pacientes que não apresentaram o evento foram classificados como “censura”. Os casos censurados contaram o tempo até a última data registrada no prontuário médico, ou até a data do final do estudo. O tempo de início da observação para cada indivíduo (T_0), foi definido como a data da reunião médica que deliberou o tipo de tratamento inicial que o paciente faria: cirúrgico ou quimioterápico.

As funções de sobrevida foram estimadas empregando-se o método de Kaplan-Meier. O teste *log-rank* foi aplicado para testar se as curvas diferiam entre categorias de uma mesma variável.¹²

A avaliação dos fatores associados ao prognóstico do tumor de Wilms foi baseada no cálculo das *hazard ratios* (HR) com intervalos de confiança de 95% (IC 95%), utilizando-se o modelo de riscos proporcionais de Cox.¹² Na análise bivariada foram calculados os HR brutos para cada variável. As variáveis de importância clínica relatada na literatura e as que mostraram significância estatística foram selecionadas para o modelo multivariado.

Os métodos gráficos *log minus log* (*log-log*) e observado *versus* esperado, além do teste de resíduos de Schönfeld⁷ foram utilizados para verificar a proporcionalidade de riscos do modelo de Cox. As variáveis analisadas mostraram não violar este princí-

Tabela 1 - Características gerais dos pacientes estudados. Rio de Janeiro, 1999-2000.

Variável	N	%	Óbito (N)	%
Sexo				
Feminino	77	58,3	12	15,6
Masculino	55	41,7	8	14,5
Grupo etário				
0-23 meses	30	22,7	3	10,0
24-47 meses	43	32,6	3	6,9
≥48 meses	59	44,7	14	23,7
Tempo entre diagnóstico e o início de qualquer modalidade de tratamento				
≤15 dias	82	62,1	18	22,0
>15 dias	50	37,9	2	4,0
Ressecabilidade ao diagnóstico				
Sim	82	62,1	5	6,0
Não	50	37,9	15	30,0
Ruptura tumoral no ato operatório				
Não	112	84,9	12	10,7
Local	6	4,5	1	16,7
Difuso	14	10,6	7	50,0
Estadiamento				
I	26	19,7	0	—
II	54	40,9	3	5,5
III	36	27,3	6	16,6
IV	16	12,1	11	68,7
Histopatologia				
Histologia favorável	116	87,9	12	10,3
Anaplasia focal	6	4,5	2	33,3
Anaplasia difusa	10	7,6	6	60,0
Linfonodo abdominal				
Negativo	77	58,3	9	11,6
Positivo	9	6,8	3	33,3
Não isolado	46	34,9	8	17,4
Margem microscópica comprometida				
Negativa	122	92,4	14	11,5
Positiva	10	7,6	6	60,0

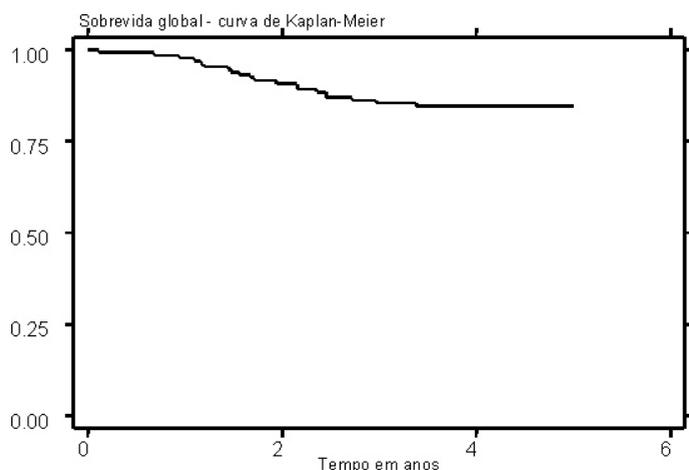


Figura 1 - Curva de sobrevida global pelo método Kaplan-Meier.

pio, como comprovado pelo resultado global do teste de resíduos de Schönfeld (p -valor=0,82) e não foi estatisticamente significativo para nenhuma das variáveis incluídas no modelo final. Toda a análise foi feita utilizando-se o programa estatístico Stata 7.0.

RESULTADOS

Dentre todos os pacientes matriculados com diagnóstico de tumor de Wilms unilateral no hospital no período do estudo, cinco não foram incluídos na análise: três por recusa ao tratamento e dois porque optaram por tratamento em outros Estados.

A Tabela 1 resume as características da população da amostra. A relação do sexo feminino para o masculino foi 1,4. A idade mediana foi de 49,11 meses, variando de cinco a 154 meses. A distribuição do estadiamento em relação ao grupo etário mostrou que os EI e EII foram os mais freqüentes em crianças menores de 48 meses, ao passo que os EIII e EIV predominaram em pacientes com idade maior ou igual a 48 meses. Nenhuma criança menor de 24 meses de idade apresentou doença EIV.

Cinquenta pacientes receberam quimioterapia pré-nefrectomia por apresentarem tumores que foram considerados como muito volumosos pelo cirurgião e, portanto, inoperáveis no momento do diagnóstico. Dentre eles, 14 apresentavam doença metastática, sendo dois para fígado, 10 para pulmão e dois para pulmão e fígado. Nos 36 pacientes restantes com doença irressecável, o estadiamento foi estabelecido após a nefrectomia.

Entre os 132 pacientes, apenas 16 tiveram tumores com anaplasia, sendo seis com AF e 10 com AD, os demais pacientes foram clas-

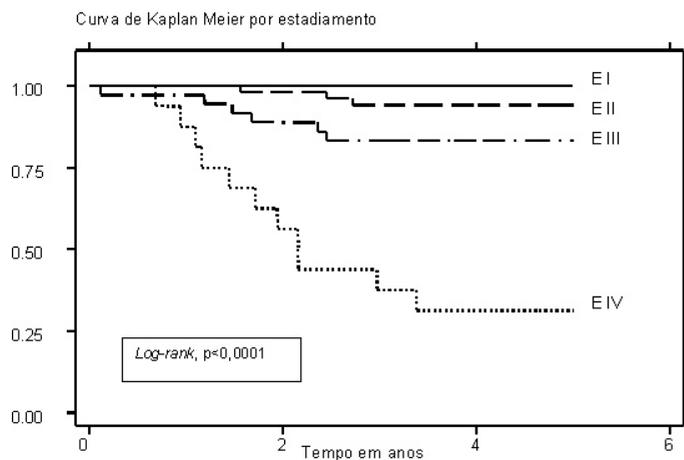
sificados como histologia favorável. Vinte crianças evoluíram para o óbito, sendo 19 em consequência direta da doença em progressão e uma por toxicidade ao tratamento. Onze desses 20 pacientes apresentavam doença metastática.

A sobrevida global para a coorte de 132 pacientes foi de 84,6%, índice atingido aos três anos e quatro meses e que se manteve até o final do período de seguimento (Figura 1). O tempo mediano de seguimento foi seis anos e cinco meses (média de seis anos e quatro meses), com uma variação de 40 dias a 14 anos.

As taxas de sobrevida em cinco anos para os pacientes com EI, EII, EIII e EIV, independente da histologia, foram 100%, 94,2%, 83,2% e 31,3%, respectivamente, com o teste *log-rank* mostrando diferença entre as curvas com alta significância estatística ($p < 0,0001$) (Figura 2). Claramente os pacientes com EIV tiveram sobrevida bem inferior aos demais estádios.

A sobrevida em cinco anos estratificada pela histologia, independente do estadiamento, foi 89,4% para os pacientes com HF, 66,7% para os pacientes com AF e 40% para AD. O teste *log-rank* mostrou diferença entre as curvas com alta significância estatística ($p < 0,0001$) (Figura 3), mostrando que os pacientes com AD têm uma sobrevida menor.

Na análise bivariada, considerando-se linfonodos positivos para células neoplásicas *versus* negativos ou não isolados, o risco de óbito não se associou ao envolvimento linfonodal (HR=3,23; IC 95%: 0,87-11,94), provavelmente devido ao pequeno número de pacientes com linfonodos positivos ($n=9$). Com-



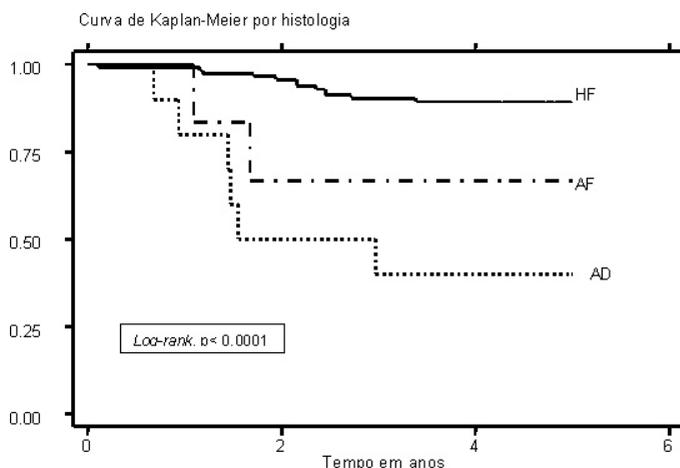
EI: estágio I; EII> estágio II; EIII: estágio III; EIV: estágio IV

Figura 2 - Sobrevida global por estadiamento.

parando-se os casos “linfonodos não isolados” aos casos “linfonodos negativos” verifica-se a tendência no aumento do risco de óbito, porém não significativo (HR=1,51; IC 95%: 0,58-3,91) (Tabela 2).

A Tabela 2 também apresenta os resultados do modelo de riscos proporcionais de Cox. Verificou-se que os HR brutos apontaram um maior risco de ocorrência de óbito para pacientes com: doença em estádios avançados, especialmente para pacientes com EIV e EIII (EIV: HR=28,49; IC 95% 7,90-102,71 e EIII: HR=4,80; IC 95%: 1,20-19,18), AD (HR=8,80; IC 95%: 3,28-23,59), tumores irredutíveis ao diagnóstico (HR=5,57; IC 95%: 2,02-15,33), margem cirúrgica comprometida por doença (HR=6,49; IC 95%: 2,48-16,96) e ruptura tumoral no ato operatório (HR=4,62; IC 95%: 1,89-11,31).

Na análise multivariada apenas o estadiamento e a histologia mantiveram-se estatisticamente significantes. O risco de óbito para pacientes com doença em EIV permaneceu elevado (HR=10,67; IC 95%: 1,61-70,77), enquanto o para EIII perdeu a significância estatística (HR=1,51; IC 95%: 0,25-9,02). Pacientes com AD apresentaram risco de óbito seis vezes maior que os tumores com HF (HR=6,59; IC 95%: 1,10-34,42). A faixa etária entre 24 a 47 meses passou a apresentar diminuição de risco para o evento (HR=0,13; IC 95%: 0,02-0,97). Por outro lado, as variáveis:



HF histologia favorável; AF anaplasia focal; AD anaplasia difusa

Figura 3 - Sobrevida global por histologia.

ressecabilidade ao diagnóstico, margem cirúrgica comprometida por neoplasia e ruptura tumoral no ato operatório perderam a significância estatística (Tabela 2).

DISCUSSÃO

Na coorte do presente estudo a taxa de sobrevida global de cinco anos foi de 84,6%. Esse índice é semelhante ao do estudo conduzido pelo *European Cancer Registries Study on Cancer Patients' Survival and Care* (EUROCARE) que apresentou 83% de sobrevida global em cinco anos¹⁴ e próximo ao relatado pelo SEER⁶ (88%). Considerando-se apenas os casos com HF, a estimativa de sobrevida passa para

Tabela 2 - Resultados da análise bivariada e multivariada. Rio de Janeiro, 1999-2000.

Variável	HR*	IC 95%	HR**	IC 95%
Idade				
0-23 meses	1,00		1,00	
24-47 meses	0,68	(0,14-3,35)	0,13	(0,02-0,97)
≥48 meses	2,58	(0,74-8,98)	0,99	(0,16-6,16)
Tempo entre o diagnóstico e qualquer modalidade de tratamento				
≤15 dias	1,00		1,00	
>15 dias	0,17	(0,04-0,72)	0,35	(0,07-1,80)
Ressecabilidade ao diagnóstico				
Sim	1,00		1,00	
Não	5,57	(2,02-15,33)	1,46	(0,34-6,25)
Ruptura tumoral no ato operatório				
Sem ruptura	1,00		1,00	
Com ruptura	4,62	(1,89-11,31)	1,54	(0,29-8,05)
Estadiamento				
Estádio I e II	1,00		1,00	
Estádio III	4,80	(1,20-19,18)	1,51	(0,25-9,02)
Estádio IV	28,49	(7,90-102,71)	10,67	(1,61-70,77)
Histopatologia				
Histologia favorável	1,00		1,00	
Anaplasia focal	3,93	(0,88-17,58)	11,33	(0,77-167,17)
Anaplasia difusa	8,80	(3,28-23,59)	6,59	(1,10-34,42)
Linfonodo abdominal				
Negativo	1,00		1,00	
Positivo	3,23	(0,87-11,94)	1,23	(0,24-6,39)
Não isolado	1,51	(0,58-3,91)	0,82	(0,23-2,90)
Margem cirúrgica comprometida				
Margem negativa	1,00		1,00	
Margem positiva	6,49	(2,48-16,96)	1,89	(0,48-7,51)

*HR: Hazard ratio bruto

**HR: Hazard ratio ajustada por todas as variáveis da tabela

89,4%, tornando-se semelhante ao índice observado em países mais desenvolvidos, para população de pacientes com as mesmas características.¹³

Os estudos SIOP¹⁷ e NWTSG¹⁰ encontraram sobrevida de 92% e 96% em cinco anos e dois anos, respectivamente. Porém esses resultados referem-se a pacientes selecionados, pois o primeiro grupo só analisou tumores com HF, enquanto o segundo excluiu pacientes com EIV.

O estudo brasileiro conduzido pelo GCBTTW mostrou que para 602 pacientes avaliáveis com EI a IV e HF, a sobrevida global foi de 80% e 73% aos dois anos e quatro anos, respectivamente.*

No presente estudo não houve seleção de pacientes, ou seja, aqueles com EIV e anaplasia, tanto focal quanto difusa, foram incluídos na análise. Para esses pacientes as taxas de sobrevida em cinco anos segundo o estadiamento foram: 100% EI, 94,2% EII, 83,2% EIII e 31,2% EIV. Em relação à histologia as taxas de sobrevida foram: 89,4% HF, 66,7% para AF e 40% para AD. As crianças que apresentaram EIV associada à AF (n=1) ou AD (n=4) foram a óbito. Por outro lado, todos os pacientes com EI, independente da histologia, permaneceram vivos até o final do período de acompanhamento. Esses achados estão em concordância com várias publicações que afirmam ainda não haver tratamento eficaz para tumores com anaplasia difusa, especialmente aqueles disseminados (EIV), onde o prognóstico continua sombrio.⁸ Faria et al⁹ (1996) revisando 165 casos com tumor de Wilms com anaplasia oriundos do NWTSG, observou 59 casos de óbitos em 126 pacientes com AD, dos quais 22 eram de 23 crianças que apresentavam EIV. Em contrapartida, somente um entre 39 pacientes com AF foi a óbito. No estudo mais recente conduzido pela SIOP,³ os pacientes com EIV tratados com quimioterapia pré-nefrectomia que apresentaram tumor de Wilms completamente necrótico na histologia, alcançaram excelente sobrevida, confirmando mais uma vez que a AD prediz um pior prognóstico.

Nos diversos ensaios clínicos desenvolvidos pelo NWTSG e pelo SIOP foram identificados fatores associados ao prognóstico da doença tumor de Wilms, dentre esses se destacam o estadiamento, especialmente o envolvimento linfonodal e a ruptura tumoral, e a histologia.^{4,8,16}

Os resultados da análise bivariada em relação ao envolvimento linfonodal, embora sem significância estatística, apontam na mesma direção do relato de

Shamberger et al¹⁶ (1999), onde os pacientes com EI, cujos linfonodos não estavam representados na peça cirúrgica (linfonodos não isolados), tiveram um risco de recaída da doença seis vezes maior do que os com linfonodos negativos.

Os grupos NWTSG e SIOP têm adotado em linhas gerais abordagens terapêuticas diferentes para os pacientes com tumor de Wilms. O NWTSG recomenda a nefrectomia prévia a qualquer outro tipo de tratamento, ao passo que a SIOP recomenda o inverso, ou seja, quimioterapia prévia à nefrectomia. No entanto, ambas abordagens têm alcançado excelentes resultados que são similares para a maioria dos pacientes.^{2,3,13}

Com relação a ressecabilidade do tumor ao diagnóstico observou-se que entre os casos irressecáveis ao diagnóstico (receberam quimioterapia pré-nefrectomia) existia maior número de pacientes com EIV. Excluindo-se esses pacientes, a sobrevida para o grupo passa de 69,9% para 86,1%, mostrando que a piora na sobrevida do estrato “irressecável ao diagnóstico” era devido à maior frequência de EIV (14 em 50 pacientes). Comprovou-se isto quando esta variável estatisticamente significativa na análise bivariada passa para não significativa quando ajustada pelos outros fatores (HR=1,46 IC 95%: 0,34-6,25). A ruptura tumoral e margem cirúrgica comprometida também perderam a significância estatística quando ajustadas pelas demais variáveis.

A idade ao diagnóstico merece atenção: pacientes com mais de 48 meses de idade apresentaram maior frequência de doença EIII e IV. Essa maior frequência de estádios avançados nesses pacientes poderia ser explicada, em parte, ao atraso no diagnóstico. Estudo do NWTSG⁴ mostrou que crianças maiores de 48 meses a idade ao diagnóstico tinham maior probabilidade de recidiva da doença e morte, e atribuíram esta associação ao atraso no diagnóstico, mais frequentemente observado nessas crianças.

Os resultados apresentados permitem concluir que apenas o estadiamento e a histologia permaneceram como fatores prognósticos associados ao elevado risco de óbito e, por isso, devem orientar a conduta terapêutica. No entanto, é necessário acrescentar aos fatores já estabelecidos outros dados que poderiam ser indicadores de prognóstico como os marcadores moleculares.

A condução de estudos interdisciplinares que integrem epidemiologia, clínica, patologia, cirurgia e biologia molecular e que incluam pacientes de vários centros de tratamento formando grupos cooperati-

*Camargo B de. Fatores que influenciam o prognóstico clínico em pacientes com tumor de Wilms: um estudo nacional [tese de doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 1996.

vos, devem ser estimulados com o intuito de fornecer mais evidências sobre os mecanismos patológicos implicados no prognóstico e assim melhor contribuir para a orientação e planejamento dos protocolos de tratamento para pacientes com tumor de Wilms.

AGRADECIMENTOS

À equipe médica dos serviços de Oncologia Pedi-

átrica e da Cirurgia Pediátrica do Hospital do Câncer (INCA) representados pela Dra. Sima Ferman e Dr. Alberto Gonçalves, pela colaboração no resgate dos registros médicos; aos médicos Paulo Antônio Faria e Teresinha C. F. Sá do Serviço de Anatomia Patológica do INCA pelo auxílio com os laudos da anatomia patológica; ao Sr. Idálio Espinheira, do Serviço de Arquivo Médico pela colaboração na coleta de dados.

REFERÊNCIAS

1. Beckwith JB. Renal neoplasms of children. In: Sternberg SS, editor. *Diagnostic surgical pathology*. 2nd ed. New York: Raven Press; 1994. p. 1741-66.
2. Beckwith JB. Revised SIOP working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:77-8.
3. Boccon-Gibod L, Rey A, Sandstedt B, Delemarre J, Harms D, Vujanic G et al. Complete necrosis induced by preoperative chemotherapy in Wilms tumor as an indicator of low risk: report of the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma trial and study 9. *Med Pediatr Oncol* 2000;34:183-90.
4. Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, Takashima J, Kelalis PP, Green DM et al. Prognostic factors in nonmetastatic, Favorable Histology Wilms Tumor: Results of the Third National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1991;68:2345-53.
5. Camargo B de, Franco EL. A randomized clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' tumor. Results after extended follow-up. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1994;73:3081-6.
6. Chow W-H, Linet MS, Liff JM, Greenberg RS. Cancers in children. In: Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 1996. p. 1331-69.
7. Cleves MA, Gould WW, Gutierrez RG. *An introduction to survival analysis using stata*. Texas: Stata Press Corporation; 2002.
8. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum E, de Lorimier A et al. Treatment of Wilms' tumor: results of the third national Wilms' tumor study. *Cancer* 1989;64:349-60.
9. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor – new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996;20:909-20.
10. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR et al. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16:237-45.
11. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Ritchey ML, Perlman EJ et al. Renal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002. p. 865-93.
12. Kleinbaum DG. *Survival analysis: a self-learning text*. In: Dietz K, Gail M, Krickeberg K, Singer B, series editors. *Statistics in the health sciences*. New York: Springer; 1996.
13. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group Results. *Urol Clin North Am* 2000;27:435-42.
14. Plesko I, Kramárová E, Stiller CA, Coebergh J-W, Santaquilani M and the EURO CARE Working Group. Survival of children with Wilms' tumour in Europe. *Eur J Cancer* 2001;37:736-43.
15. Pritchard J, Imeson J, Barnes J, Cotterill S, Gough D, Marsden HB et al. Results of United Kingdom Children's cancer study Group First Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 1995;13:124-33.
16. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg* 1999;229:292-7.
17. Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM et al. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001;19:488-500.