



Archivos Españoles de Urología

ISSN: 0004-0614

urologia@arch-espanoles-de-urologia.es

Editorial Iniestares S.A.

España

Llarena Ibarguren, Roberto; Villafruela Mateos, Ainara; Azurmendi Arin, Igor; García Fernández, Jorge; Olano Grasa, Iban; Padilla Nieva, Jesús; Pertusa Peña, Carlos
Nefroblastoma o tumor de Wilms. Presentación en adultos. Estudio de dos casos.

Archivos Españoles de Urología, vol. 60, núm. 5, junio, 2007, pp. 539-544

Editorial Iniestares S.A.

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=181013937006>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

NEFROBLASTOMA O TUMOR DE WILMS. PRESENTACIÓN EN ADULTOS. ESTUDIO DE DOS CASOS.

Roberto Llarena Ibarguren, Ainara Villafruela Mateos, Igor Azurmendi Arin, Jorge García Fernández, Iban Olano Grasa, Jesús Padilla Nieva y Carlos Pertusa Peña.

Servicio de Urología. Hospital de Cruces. Baracaldo Vizcaya. España.

Resumen.- **OBJETIVO:** Presentar dos nuevos casos de nefroblastoma o tumor de Wilms diagnosticados en la edad adulta.

MÉTODOS: El 1º caso que presentamos corresponde a una mujer de 16 años, a la que tras la nefrectomía radical por masa sólida dcha se diagnostica de nefroblastoma, en estadio I, sometiéndola posteriormente a poliquimioterapia sistémica. El 2º caso corresponde también a una mujer de 33 años diagnosticada mediante biopsia percutánea de masa renal sólida de nefroblastoma de recho. A consecuencia de la diseminación ganglionar, hepática y pulmonar que presentaba, se le ofreció poliquimioterapia sistémica (ACTD-VCR-DOX), tras lo cual, y habiendo evidenciado reducción de la masa se sometió a nefrectomía derecha, linfadenectomía regional y me-

tastasectomía hepática. Posteriormente se continuó con poliquimioterapia sistémica con los mismos productos. Tras tener que resear un nódulo pulmonar que no desapareció, y habiendo constatando presencia tumoral se añadió CB y VP16.

RESULTADOS: Ambas pacientes se encuentran, tras 58 y 46 meses respectivamente, libres de enfermedad.

CONCLUSIONES: En la edad adulta, este tipo de tumor propio de la infancia, es extremadamente raro, y aunque estén descritas peores supervivencias y mayor agresividad, puede y debe tratarse con iguales protocolos que los empleados en la infancia, siguiendo a cualquiera de los dos grandes grupos cooperativos existentes, el NWTS americano y el SIOP europeo.

Palabras clave: Nefroblastoma. Tumor de Wilms.

Summary.- **OBJECTIVES:** To present to new cases of nephroblastoma or Wilms tumor diagnosed in adult age.

METHODS: The first case we report is a 16-year-old female with the diagnosis of stage I nephroblastoma after radical nephrectomy for a right renal mass. She underwent systemic polychemotherapy. The second case is a 33-year-old female with the diagnosis of nephroblastoma after percutaneous biopsy of a right renal mass. Due to the presence of lymph node, hepatic and lung dissemination systemic polychemotherapy (ACTD-VCR-DOX) was given. Right nephrectomy with regional lymph node dissection and hepatic metastasis excision were performed after confirmation of mass reduction. After that, the patient continued receiving systemic polychemotherapy with the same drugs. After resection

Correspondencia

Roberto Llarena Ibarguren
Apartado de correos 20134
48080 Bilbao. Vizcaya. (España).
rllarena@hcru.osakidetza.net

Trabajo recibido: 6 de noviembre 2006.

of a lung nodule which did not disappear, and after confirmation of tumoral presence CB and VP 16 were added.

RESULTS: Both patients are disease-free after 58 and 46 months respectively.

CONCLUSIONS: This type of tumor typical of childhood is extremely rare in adult age, and despite worse survivals and more aggressiveness are described, they may be treated with the same protocols used in children, following any of the two big co-operative groups: American NWTS or European SIOP.

Keywords: Nefroblastoma. Wilms tumor.

INTRODUCCIÓN

El nefroblastoma infantil denominado como tumor de Wilms es el tumor renal más frecuente de la infancia, suponiendo entre el 0'5 y el 0'8 % de los ingresos infantiles. Es el 5º tumor infantil en incidencia, y el 1º de los tumores sólidos abdominales infantiles. (1).

La primera descripción de un tumor de este tipo se debe a Hunter que en 1793 disecó y conservó un tumor bilateral infantil. En 1814 aparece el primer artículo médico, firmado por Rance, referente a este tipo de tumor que afectó a un niño de 17 meses. Eberth en 1872 realiza la primera descripción tumoral específica otorgándole características especiales. En 1877 Jessop realiza con éxito la primera nefrectomía por este tumor en un niño. En 1899 Max Wilms, cirujano de Leipzig, unifica criterios histopatológicos y agrupa denominaciones dadas a este tumor, describiendo la entidad y publicando 7 casos (2).

Hasta 1930 la supervivencia rondaba el 30% y estaba basada exclusivamente en la cirugía. En 1950 Friedlander introduce la radioterapia, en 1954 se comienza a emplear la actinomicina D, y en 1963 la vincristina, marcando hitos importantes que elevaban la supervivencia de este tipo peculiar de tumor maligno. En la actualidad Farber anuncia una supervivencia mediante tratamiento multidisciplinario del 83% (3).

El nefroblastoma supone el prototipo de tumor en el que los diversos tratamientos quirúrgicos, radicos y quimioterápicos, en permanente evolución, se entrelazan consiguiendo cotas importantes de remisiones duraderas, al menos en la edad infantil.

CASOS CLÍNICOS

Primer caso

Mujer de 16 años, sometida a nefrectomía radical derecha, en diciembre de 2001, por presentar una masa renal de 8 cm de tamaño máximo, dependiente de polo inferior, de contornos lobulados, y densidad homogénea, diagnosticada por cuadro inespecífico de dolor abdominal, en ausencia de antecedentes hematúricos. La anatomía patológica informó de nefroblastoma multifocal de componente mixto, blastematoso y epitelial (Figura 1). Ante la inexistencia de afectación local extracapsular o ganglionar regional, así como la ausencia de metástasis a distancia se estadió como I, siendo sometida según protocolo SIOP a 26 ciclos de quimioterapia sistémica con vincristina y actinomicina C. En la actualidad, a los 58 meses del diagnóstico se encuentra libre de enfermedad.

Segundo caso

Mujer de 33 años conocida desde enero de 2003, al acudir a nuestro Hospital por presentar una masa sólida dependiente de mesorrión derecho de 8 cm de tamaño, acompañada de adenomegalias retrocavas (Figura 2) y nódulo hepático sospechoso de metástasis, así como varios nódulos pulmonares bilaterales en campos basales. Para filiar la masa se realizó biopsia percutánea renal que puso de manifiesto la existencia de nefroblastoma. Se estadió como IV y conforme a ello se administraron según protocolo SIOP, 6 ciclos de poliquimioterapia sistémica con actinomicina D, vincristina y doxorubicina separados 3 semanas. Al cabo de este período se constató la reducción de la masa renal (Figura 3) y el evidente cambio de la densidad del nódulo hepáti-

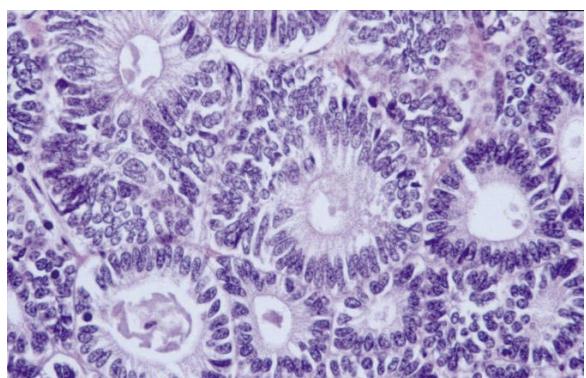


FIGURA 1. Caso 1. Nefroblastoma multifocal de componente mixto, blastematoso y epitelial.



FIGURA 2. Caso 2. TAC abdominal: masa sólida mesorrenal derecha de 8 cm. con presencia de adenomegalias regionales.



FIGURA 3. Caso 2. TAC abdominal: reducción de la masa renal tras quimioterapia sistémica.

co, no habiendo variado ni el tamaño ni la densidad de los ganglios regionales. Se sometió a nefrectomía radical dcha, linfadenectomía regional y exéresis de nódulo hepático. En riñón se reconfirmó la existencia de nefroblastoma con componente mixto, un tercio de blastema, y 2 tercios epiteliales, acompañados de un 60% de necrosis (Figura 4). Tras la nefrectomía continuó con ciclos de actinomicina D y vincristina, hasta que en estudio control aparece un nódulo pulmonar basal izdo (Figura 5), estudiado mediante PET, ofreciendo resultado positivo, y procediéndose a resección quirúrgica poniendo de manifiesto la existencia de componente nefroblastomatoso sin poder reconocer un claro patrón de crecimiento. Posteriormente y siguiendo las indicaciones de la SIOP se continuó con la poliquimioterapia sistémica asociando carboplatino y etopósido, hasta completar 26 semanas. En la actualidad a los 46 meses del diagnóstico inicial se encuentra libre de enfermedad.

COMENTARIOS

En contraposición a la alta frecuencia de la presentación en la infancia, la aparición del tumor de Wilms en la etapa adulta no deja de ser anecdótica.

Es la neoplasia urogenital más frecuente en la infancia, suponiendo más del 80%. El 21% se diagnostican antes del primer año y el 50% antes de los tres, siendo la edad media al diagnóstico de 3,6 años, con una relación varón/mujer de 0,78 a 1. (4). En USA se cifra su incidencia en 8 casos por millón de habitantes de edad inferior a 15 años, siendo más frecuente en la raza negra, en proporción de 3 a 1 (1).

Son varios los trabajos que cifran en unos 200 casos los nefroblastomas ocurridos o diagnosticados en adultos, citando la mayoría de ellos el trabajo de Grant de 1992 (5). Sin embargo si sumamos estos 200, aparecidos hace 14 años, a los casos puntuales publicados posteriormente y a las series con mayor volumen como la de Reinhard con 30 (6), la de Terenziani con 17 (7), y la Kalapurakal con 45 (8), nos acercaremos a los 300 aproximadamente.

En nuestro país son escasos los trabajos presentados. Alvaro en 1992 presentó un paciente de 23 años (9), Segura en 1998 uno de 16 años (10), Carmona en 2001 uno de 15 años (4), Calvo en 2001 uno de 16 años (11) y Pascual en 2004 uno de 29 años (12) y el más reciente de Martínez publicado en 2006 en un paciente de 62 años (13).

Su incidencia en adultos es extremadamente rara, estimándose en el 1% del total de nefroblastomas (4).

Kilton (14) estableció los criterios a seguir para considerar un tumor de Wilms como del adulto: la edad, mayor de 15 años, la presencia de neoplasia renal primaria en ausencia de elementos glandulares maduros de carcinoma de células renales, y la confirmación histológica de componente celular primitivo blastematoso y estructuras embrionarias tubulares o glomerulares.

El tumor se considera embrionario ya que deriva de restos del blastema metanéfrico primitivo. La nefroblastomatosis representa un complejo de entidades patológicas definidas por la persistencia de elementos nefrogénicos tras la nefrogénesis (más allá de

la 36 semana de gestación), los cuales conservan la capacidad de evolución hacia nefroblastoma. Afortunadamente, esta transformación maligna ocurre excepcionalmente (<1%), por lo que es considerada como una enfermedad de buen pronóstico. (15). El tumor de Wilms o nefroblastoma es un tumor embrionario maligno del riñón que resulta de la proliferación anormal del blastema metanéfrico sin diferenciación hacia túbulos ni glomérulos.

En el tumor de Wilms infantil existen dos genes supresores, uno el WT1 localizado en el cromosoma 11p13, y otro el WT2 localizado en el cromosoma 11p15. (1). La presentación es bilateral en el 5-10% de los casos; y existe historia familiar hasta en el 1-2% de casos. Aproximadamente en un 15% de los pacientes existen malformaciones congénitas asociadas: aniridia, hemihipertrofia, hipospadias, criptorquidia, síndrome de WAGR, síndrome de Denys-Drash, síndrome de Beckwith-Wiedemann. (1, 4). Sin embargo en los casos de Wilms del adulto no se han descrito alteraciones acompañantes llamativas.

Macroscópicamente se reconocen como unifocales (88%), o multifocales. En el 7% de los casos pueden ser bilaterales, ya sean sincrónicos o metacrónicos. No tienen predilección por zona renal ni por el lado. Pueden presentarse como formas quísticas, con necrosis y hemorragias asociadas, siendo infrecuentes las calcificaciones. Al corte acostumbran ser friables, lobulados y sin cápsula propia. (1)

Microscópicamente se diferencian al menos 3 tipos de componentes: *estroma o mesénquima*, compuesto de células mixoides fusiformes recordando al músculo liso y al esquelético, que acostumbra a

ser más firme, y suele comportarse con menos agresividad; *blastema*, con células pequeñas, de citoplasma escaso, con núcleo redondo y pequeño nucleolo, más frecuente en el adulto y comportándose con mayor agresividad; y *epitelial*, variado, recordando ocasionalmente a neuronas y glomérulos, en teoría menos agresivo. En cada tumor puede encontrarse formando parte de su estructura los 3 componentes en forma *trifásica*, como forma más infrecuente o dos de ellos, en forma *bifásica*, e incluso *monofásica*, cuando tan solo se descubre 1 componente (1, 11).

Existen asimismo unos criterios histopatológicos favorables cuando no existe anaplasia celular y unos desfavorables, presentes en el 5%, cuando la anaplasia está presente, ya sea en forma focal o difusa. Esta anaplasia es menos frecuente en niños de edades bajas, estando presente en el 13% de aquellos pacientes mayores de 5 años. Por ello en adultos la anaplasia aparte de ser un dato más frecuente también comporta mayor agresividad tumoral. Aparte de la citada anaplasia existen unos criterios desfavorables asociados cuando aparecen diferenciación sarcomatosa, rabdoide o de células claras. (1, 11)

En la edad adulta afecta por igual a hombres y mujeres, con preferencia en la tercera década de la vida (16), habiéndose descrito en pacientes de 80 años (17).

La sintomatología es variable, presentándose en adultos como cualquier otra tumoración renal. En adultos hasta el 25% de los casos presentan ya al diagnóstico metástasis de preferencia pulmonares, y en el 30% diseminación ganglionar locorregional (16).

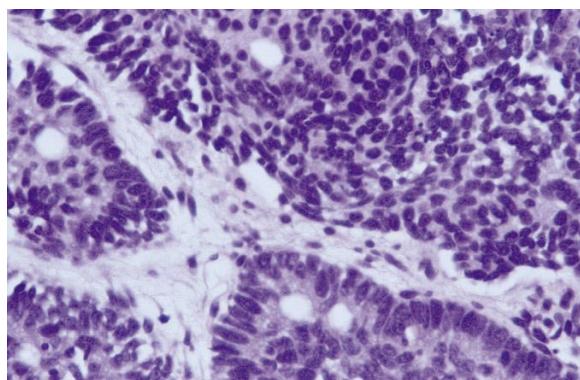


FIGURA 4. Caso 2. Microscopía óptica: nefroblastoma con componente mixto, un tercio de blastema, y 2 tercios epiteliales, acompañados de un 60% de necrosis.

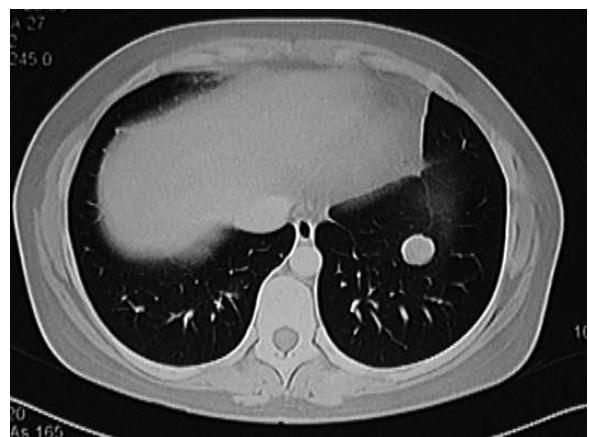


FIGURA 5. Caso 2. TAC torácico: nódulo pulmonar basal izquierdo.

Clínicamente su presentación no difiere de la de cualquier otra masa renal sólida. Hematuria, dolor, incluso la presencia de masa palpable, son los síntomas más frecuentes en este tipo de tumor, siendo los casos de diagnóstico incidental más raros. Probablemente esto hable de la mayor agresividad que llevan estos tumores. En nuestros dos casos el dolor abdominal fue el síntoma clínico que determinó el diagnóstico. En la exploración física no debemos olvidarnos de buscar circulación colateral, y la presencia de varicocele en varones.

Como en el resto de tumoraciones renales, los medios diagnósticos por imagen como la tomografía axial computerizada o la resonancia magnética nuclear son fundamentales. Sin embargo ninguno de los anteriores ofrecerán datos ni tan siquiera de sospecha de tumor de Wilms. De hecho en el primero de nuestros casos el diagnóstico se estableció luego de la nefrectomía, y en el segundo mediante biopsia percutánea, pero no por sospecha sino para filiar una masa renal diseminada. Después de un repaso exhaustivo los datos tomográficos de nuestro segundo caso, coincide en cuanto a morfología con el caso publicado por Pascual en una mujer de 29 años (12), evidenciando una masa sólida y polilobulada. A pesar de estas situaciones, no olvidemos que estos tumores pueden presentar necrosis, calcificaciones, zonas hemorrágicas e incluso quísticas, lo que les conferiría una serie de patrones heterogéneos comunes a la mayoría de las neoplasias renales. Sobra decir que un correcto estadioje debe incluir estudio torácico y óseo.

El estadioje empleado en este tipo de neoplasias lo estableció el Nacional Wilms Tumor Study (NWTS) (18), correlacionando tumoración con pronóstico. De esta manera el estadio I corresponde al tumor limitado y resecado quirúrgicamente, el II a aquellos con extensión extrarrenal pero con resección completa, e incluso a los que presentaban trombos tumorales en vasos extrarrenales, el III cuando existe tumor residual abdominal tanto en forma micro como macroscópica, o cuando las adenopatías sean positivas o cuando exista siembra peritoneal, IV cuando las adenopatías sean extraabdominales o cuando existan metástasis hematógenas, y V en el caso de que el tumor sea bilateral.

En cuanto al manejo y tratamiento del tumor de Wilms existen dos grandes grupos cooperativos con dos tendencias diferenciadas. Por una parte el NWTS, estadounidense, (8) y el de la Society International of Oncology Pediatric, SIOP, europea (6). El primero intenta optimizar el tratamiento postoperatorio, mientras que el segundo lo intenta con el preoperatorio. La diferencia entre ambos grupos

cooperativos se basa en el empleo o no de la poliquimioterapia preoperatoria. Para el NWTS el tratamiento citostático prequirúrgico impide la correcta valoración en cuanto a estadioje, de tal manera que algunas adenopatías pueden negativizarse, evitando así que sean tratadas mediante radioterapia. Para el SIOP la quimioterapia preoperatoria ayuda a prevenir la rotura tumoral durante la nefrectomía, a la vez que es capaz de tratar las micrometástasis, logrando en ocasiones negativizar adenopatías, soslayando de esta manera la radioterapia postoperatoria. En el primer grupo la quimioterapia preoperatoria solo está indicada cuando el tumor se considera irresecable, cuando es bilateral y cuando existe extensión tumoral a vena cava o venas retrohepáticas.

Existen también otros dos grupos que tratan de establecer pautas terapéuticas en el tumor de Wilms, como son el UKWCCSG (United Kingdom Wilms' Children's Cancer Study Group), británico, y el MRC (Medical Research Council), referidos a los tumores infantiles, sin aplicación de momento en adultos (3).

El tratamiento óptimo y obligado independiente de si se emplea o no poliquimioterapia preoperatoria consiste en la nefrectomía radical junto con linfadenectomía regional obligada. La colocación de clips de titanio orientará la administración más precisa de radioterapia postoperatoria. Será precisa la exéresis de toda lesión sospechosa, incluidas metástasis accesibles. Si esto no fuera posible se marcará con clips quirúrgicos.

Posteriormente al correcto estadioje, lo ideal, dada la ausencia de experiencia en adultos es sujetarse a los protocolos comentados y establecidos para la infancia. Estos en relación a los diferentes estadios aplicarán radioterapia y quimioterapia postoperatoria. La duración de ésta variará, aunque acostumbra a ser de larga duración, en torno a las 28 semanas. Las drogas más comúnmente empleadas son la actinomicina D, doxorubicina, vincristina y ciclofosfamida, al menos en estadios bajos. La administración de carboplatino y etopósido queda reservada para pacientes con recidivas o progresiones tras la cirugía y la quimioterapia de primera línea, aunque hoy día se comienzan a considerar en el tratamiento de primera intención tras la cirugía en pacientes adultos dada la mayor agresividad de estos tumores (19).

Para hacernos idea del pronóstico en cuanto a resultados de los diferentes tratamientos, y dada la ausencia de grandes series recogidas atenderemos a la serie publicada por Arigo (20). Según ésta la supervivencia a los tres años para estadios I a IV, fue del 79% variando entre el 52% y el 92%. Incluyendo los tumores anaplásicos, la supervivencia fue del

67% con variaciones entre el 43% y el 82%. Como crítica, aunque no se dispone de más datos, hay que resaltar que estos resultados datan de 1990.

Se acepta una supervivencia a 3 años del 20% para pacientes adultos y de 80% para niños (1). El peor pronóstico en el adulto, viene dado por presentarse en estadio más avanzado (58% en estadios III y IV), peor quimiosensibilidad, peor tolerancia a la poliquimioterapia y por un mas alto índice de recidivas (11).

CONCLUSIONES

A pesar de la escasa frecuencia, el nefroblastoma es un tumor de origen embriológico que puede presentarse en adultos, considerados éstos a partir de los 15 años. Una vez establecido el diagnóstico anatomo-patológico será preciso un correcto estadiaje y seguir uno de los protocolos establecidos para este tipo tumoral, como son el de NWTS y el de SIOP, para poder protocolizar adecuadamente el seguimiento y el tratamiento citostático, pilares básicos en el manejo del tumor de Wilms.

BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS RECOMENDADAS (*lectura de interés y **lectura fundamental)

- **1. COPPES, M.J.; PRITCHARD-JONES, K.: "Principios básicos del tumor de Wilms". Clínicas Urológicas de Norteamérica, 27: 443, 2000.
- 2. ZANTINGA, A.R.; COPPES, M.J.: "Max Wilms (1867-1918): the man behind the eponym". Med. Pediatr. Oncol., 20: 515, 1992.
- 3. CANTALEJO, M.A.; ESTELLÉS, M.C.; CERDÁ, J.: "Nefroblastoma. Historia natural. Aspectos epidemiológicos y etiopatogenia. Genética y presentación clínica". Tumores de riñón de Felipe Herranz. Págs. 271-276, Editorial Doyma, Madrid, 2001.
- 4. CARMONA, E.; ZÁRATE, E.: "Tumor de Wilms del adulto. Aportación de un caso". Actas Urol. Esp., 25: 755, 2001.
- *5. GRANT, W.; COLBECK, R.A.; GOWING, N.F.: "Adult Wilms' tumor: review of 14 patients". Br. J. Urol., 70: 230, 1992.
- **6. REINHARD, H.; ALIANI, S.; RUEBE, C. y cols.: "Wilms' tumour in adults: results od the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/ Society for Pediatric Oncology an Hematology (GPOH) Study". J. Clin. Oncol., 15: 4500, 2004.
- 7. TERENZIANI, M.; SPREAFICO, F.; COLLINI, P. y cols.: "Adult Wilms' tumour: a monoinstitutional experience and review of the literature". Cancer, 15: 289, 2004.
- **8. KALAPURAKAL, J.A.; NAN, B.; NORKOOL, P. y cols.: "Treatment outcomes in adults with favorable histologic type Wilms tumour-an update from the Nacional Wilms Tumour Study Group". International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. 60: 1379, 2004.
- 9. ALVARO, T.; ALGARRA, R.; CARAZO, A. y cols.: "Tumor de Wilms (nefroblastoma) del adulto". Actas Urol. Esp., 16: 426, 1992.
- 10. SEGURA, M.; LORENZO, J.; SALINAS, A. y cols.: "Tumor de Wilms del adulto. Descripción de un caso clínico". Arch. Esp. Urol., 51: 705, 1998.
- 11. CALVO, M.; FÉRVIDA, J.L.; VEGA, F. y cols.: "Tumor de Wilms del adulto". Arch. Esp. Urol., 54: 370, 2001.
- 12. PASCUAL, M.; CALLEJA, J.; ALVÁREZ, T. y cols.: "Tumor de Wilms del adulto". Actas Urol. Esp., 28: 544, 2004.
- 13. MARTÍNEZ, R.; PIANA, M.; CODONE, J. y cols.: "Tumor de Wilms en paciente adulto. Presentación de un caso". Arch Esp. Urol., 59: 632, 2006.
- 14. KILTON, L.; MATTHEWS, M.J.; COHEN, M.H.: "Adult Wilms' tumor: a report of prolonged survival and review of literature". J. Urol., 124: 1, 1980.
- 15. GARCÍA, F.; LÓPEZ, A.; GÓMEZ, A. y cols.: "Nefroblastomatosis ¿Qué actitud terapéutica a seguir? A propósito de dos casos". Actas Urol. Esp., 27: 809, 2003.
- *16. CAMCI, C.; TURK, H.M.; ERKILIC, S. y cols.: "Early multimodal therapy in adult Wilm's tumor: case report". Journal of Chemotherapy, 14: 530, 2002.
- 17. KAUSHIK, S.; SCHDERA, M.; DUTTA, B.: "Renal embryoma in an adult". Ann. Surg., 38: 468, 1972.
- 18. RITCHIEY, M.L.: "Wilms' tumour. In Pediatric Surgical Oncology". Andrassy Eds., 155, 1988.
- *19. KAUR, N.; GUPTA, A.; ATTAM, A. y cols.: "Adult Wilm's : management considerations". Int. Urol. Nephrol., 37: 17, 2005.
- 20. ARIGO, S.; BECKWITH, J.B.; SHARPLES, K. y cols.: "Better survival after combined modality care for adult with Wilms' tumor". Cancer, 66: 827, 1990.