

Tumor de Wilms en niños de Costa Rica (Wilms tumor in Costa Rican children)

Mónica Quirós Mata y Ana Yéssika Gamboa-Chaves

Resumen

Objetivo: describir las características clínicas del grupo de niños diagnosticados con tumor de Wilms en Costa Rica y cuál es la evolución clínica de acuerdo con los diversos tratamientos que reciben en el Servicio de Oncohematología del Hospital Nacional de Niños.

Métodos: este es un estudio descriptivo retrospectivo que analiza un periodo de 20 años de pacientes con diagnóstico de tumor de Wilms confirmado por biopsia. Se revisó 69 expedientes de pacientes con edades entre 0 y 13 años, en los cuales se analizaron los datos clínicos, terapéuticos (quimioterapia, radioterapia) y pronósticos (sobrevida global y libre de enfermedad) de cada uno. Los resultados obtenidos se compararon con los de otros estudios latinoamericanos y europeos. Se realizaron modificaciones en el manejo de los pacientes costarricenses, con base en los resultados obtenidos.

Resultados: se analizó una muestra total de 69 casos. Entre los resultados se encontró que los pacientes presentaban una edad promedio diagnóstica de 41,3 meses. El seguimiento promedio fue de 7,4 años. La masa abdominal fue el hallazgo clínico predominante (55%). Además, el estadio III fue el más común (31,8%). La nefrectomía total sin ruptura tumoral fue el procedimiento quirúrgico en la mayoría de los casos. El 80% de los pacientes presentó histología favorable en el análisis histopatológico. En el 51% de los casos se utilizó quimioterapia prequirúrgica. Un 17% de los pacientes presentó metástasis pulmonar. La supervivencia global fue del 73,3% y la supervivencia libre de enfermedad, del 69%.

Conclusiones: los pacientes costarricenses con tumor de Wilms localizados tuvieron una supervivencia inferior a la de los países desarrollados, y similar en casos metastásicos.

Descriptor: tumor de Wilms, tumor renal, pediatría, tratamiento, supervivencia global, características clínicas, supervivencia libre de enfermedad.

Abstract

Objective: to describe the clinical characteristics of the group of children diagnosed with Wilms' tumor in Costa Rica and what was the clinical evolution according to the different treatments received in the Oncohematology Division of the National Children's Hospital.

Methods: this is a retrospective descriptive study that analyzed the patients with diagnosis of Wilms tumor confirmed by biopsy in period of 20 years. We reviewed 69 records of patients aged between 0 and 13 years, in which the clinical, therapeutic (chemotherapy, radiotherapy) and prognostic data (global and disease-free survival) of each one were analyzed.

Trabajo realizado y afiliación de las autoras: Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera". Caja Costarricense de Seguro Social
Abreviaturas: TW, Tumor de Wilms; HNN: Hospital de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera
✉ moquiros@gmail.com

Results: a total sample of 69 cases was analyzed. Among the results, it was found that the patients presented an average age of 41.3 months at the moment of diagnosis. The average follow-up was 7.4 years. The presence of an abdominal mass was the predominant clinical finding (55%). In addition, stage III was the most common (31.8%). Total nephrectomy without tumor rupture was the surgical procedure in the majority of cases. 80% of the patients presented favorable histology in the histopathological analysis. In 51% of cases, pre-surgical chemotherapy was used. 17% of the patients presented pulmonary metastasis. Overall survival was 73.3% and disease free survival was 69%.

Conclusions: Costa Rican patients with localized Wilms' tumor had poorer results than that of patients in developed countries, but the survival was similar in metastatic cases.

Keywords: Wilms tumor, renal tumor, pediatrics, treatment, global survival, clinical characteristics, disease-free survival.

Fecha recibido: 21 de junio 2016

Fecha aprobado: 26 de octubre 2017

El tumor de Wilms (TW) es el tumor renal más común en la edad pediátrica, representando un 7% de todos los tumores de este grupo etario.¹⁻³ Se reporta en los Estados Unidos una incidencia de 7,1 casos por millón en niños menores de 15 años, grupo en el cual es más frecuente el diagnóstico.¹ El hallazgo clínico predominante es la masa abdominal, reportada hasta en un 90% de los casos, la cual puede ser unilateral e indolora.⁴⁻⁶ También se reportan tumores bilaterales hasta en un 5% de los niños, y otros más raros, como los tumores metacrónicos, en menor porcentaje.^{1,6,7}

Existen algunos síndromes asociados con la aparición del TW. Entre estos se encuentran el síndrome Beckwith-Wiedemann, el síndrome de Denys-Drash y el síndrome que incluye tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental (WAGR). Otras condiciones menos reportadas (1%) suelen ser los casos familiares donde hay antecedentes de tumores en familiares de primer o segundo grado.^{2,3} Más allá de esto, se ha relacionado la aparición del TW con los genes WT1 y WT2.

En Costa Rica, se cuenta con una experiencia de más de 20 años en el manejo del TW, sin embargo, hasta la fecha no existen estudios que analicen los datos clínicos de los pacientes que lo han padecido, ni la evolución o sobrevida de estos niños al tratamiento empleado.

Es importante mencionar que el protocolo de quimioterapia utilizado en Costa Rica es diferente al europeo y al empleado en el resto de Centroamérica. Por ello, lo aportado por el estudio será muy valioso para la población, ya que los hallazgos podrán ser analizados con el fin de determinar si es necesario cambiar el manejo de los pacientes.

En el presente trabajo se realizó un análisis de las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes diagnosticados con el TW desde enero de 1991 a diciembre de 2011. Se analizó la respuesta al tratamiento utilizado, los eventos presentados y se determinó la sobrevida global y libre de enfermedad a 5 años.

Métodos

El siguiente es un estudio descriptivo, retrospectivo, con una cohorte de 20 años que se basa en la revisión de expedientes, en cualquiera de sus formatos (digital, físico o microfilmado). Se incluyó la población de niños de 0 a 13 años diagnosticados con TW a quienes se les haya realizado una biopsia confirmatoria desde enero de 1991 a diciembre de 2011. Se excluyeron expedientes con información incompleta o a los cuales no se obtuvo acceso, además de pacientes quienes hayan rechazado el tratamiento.

El estudio fue aprobado por el CLOBI-HNN-006-2014. La lista de casos se obtuvo del Servicio de Estadística del mismo Centro. Se parte de una muestra de 129 casos reportados, sin embargo, tras el proceso de exclusión, solo 69 casos se incluyeron en el estudio.

De todos los expedientes se obtuvo la siguiente información: número de identificación, sexo, edad, presentación clínica al diagnóstico, fecha de diagnóstico (establecida según la fecha de la biopsia), estadio, histología, quimioterapia de primera o segunda línea, presencia de factores de riesgo (ruptura tumoral intraoperatoria, presencia de residuos microscópicos, adenopatías positivas, volumen tumoral mayor a 800 cc), uso de radioterapia, sitios de metástasis, eventos (primero y segundo), fallo y fecha de último evento o fecha del fallo.

Para obtener la información sobre los diferentes factores de riesgo analizados, se revisaron no solo los informes histopatológicos, sino además las notas operatorias para corroborar la presencia o ausencia de ruptura tumoral.

Se establecieron dos grupos para el análisis de la quimioterapia. El grupo A para pacientes con estadios tempranos (I al III) y el grupo B para pacientes con estadios IV, V y tumores irrecesables. Además, según el estadio al diagnóstico y el tamaño de la masa tumoral, los pacientes podrían recibir quimioterapia prequirúrgica. Durante esta se administró Vincristina 1.5mg/

m2 y Actinomicina 1.5mg/m2. Tras completarla, el paciente se llevaba al quirófano, donde se le realizaba una nefrectomía parcial o completa. Los pacientes que no recibían quimioterapia prequirúrgica se operaban inmediatamente y luego iniciaban con quimioterapia de primera línea. En los pacientes del estudio, la quimioterapia adyuvante dependió del estadio, histología, tamaño de la masa y la presencia de metástasis. La quimioterapia adyuvante se basó en Vincristina 1,5mg/m2, Actinomicina 1.5mg/m2 y Epirubicina 50mg/m2. Tanto la quimioterapia prequirúrgica como la adyuvante son parte de un protocolo costarricense diseñado e implementado a partir de 1995. Para definir el estadio se utilizó la escala del Grupo de Estudio Nacional de Tumor de Wilms (National Wilms Tumor Study Group, NWTSG).

Se definió respuesta completa como la ausencia de eventos de recaída, progresión o persistencia de la enfermedad; respuesta parcial, cuando se requirió una segunda línea de quimioterapia, pero sin más complicaciones posteriores, y fallo, para los pacientes que fallecieron o que se encontraron en una condición paliativa de su enfermedad.

La *sobrevida global* se definió desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de la última cita control, y la *sobrevida libre de enfermedad*, desde la fecha del diagnóstico hasta el último evento o fallo. Ambos se calcularon a 5 años.

Las técnicas estadísticas descriptivas utilizadas para el análisis de la información son la distribución de frecuencia; cruce de variables entre el sexo, la edad, el estadio, y protocolo terapéutico utilizado. Por otra parte, para conocer el grado de asociación entre las variables se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Con el fin de realizar la estadística inferencial se empleó la comparación de medias con base en el análisis de variancia, y previo se utilizó la prueba de Levene para establecer la homogeneidad de variancias. Para predecir la probabilidad de fallo se calculó una regresión logística. El procesamiento estadístico de los datos se efectuó en SPSS versión 17.0 y en Excel. Para el análisis de sobrevida se utilizaron las curvas de Kaplan Meier.

Resultados

Características clínicas y epidemiológicas

De los 69 casos analizados, se encontraron 43 mujeres (62%) y 26 hombres (38%). El rango de edad al diagnóstico fue de 0-8 años (promedio 41,3 meses o 3,4 años; Cuadro 3) El promedio de edad diagnóstica para mujeres fue de 37,4 meses y para hombres, de 47,8 meses.

La mayoría de la población debutó con una masa abdominal (55%), seguida de hematuria (12%) y fiebre (12%). Solo uno de los pacientes se presentó con hipertensión. Se encontraron dos casos donde los pacientes cursaron con clínica de dolor abdominal posterior a trauma y otros dos donde se sospechó inicialmente apendicitis aguda. En tres ocasiones, el tumor fue hallado de forma incidental como parte de estudios por apéndices preauriculares y pólipos rectales (4%; Cuadro 2).

El tipo de tumor más común fue el estadio III (31.8%), predominando en el estudio los estadios del I al III (81%). Se encontró en un 5,7% de los casos, el estadio V, que corresponde a tumores bilaterales (Cuadro 2). Además, la histología mayormente reportada fue la favorable (80%).

Con respecto al sitio de tumor primario, en 34 pacientes (49%) se afectó el lado derecho y en 31 (45%), el lado izquierdo.

El procedimiento quirúrgico más practicado fue la nefrectomía total (97%), en su mayoría sin complicaciones intraoperatorias. Solo se documenta un 9% de los tumores con un volumen tumoral mayor a 800 cc. Y en su relación, dichosamente no se presentó ruptura tumoral en el 67% de los casos.

Dentro del análisis de los factores de riesgo, se evidenció que en pocos casos se describen adenopatías positivas (13%) o residuos microscópicos (23%) en los reportes histopatológicos.

Cuadro 1. Protocolo de quimioterapia para pacientes con tumor de Wilms tratados de 1991 a 2011. Servicio de Oncología-HNN				
GRUPO A	Histología favorable	Número	Histología desfavorable	Número
Estadio I-II	VA + VA	28	VAE + VAE 27 semanas	4
Estadio III	VAE + VA alterando con VE	19	VAE + VAE 48 semanas	3
Total		47		7
GRUPO B				
Irresecables	Quimioterapia prequirúrgica y luego según estadio e histología			12
Metastásicos	Quimioterapia prequirúrgica y luego VAE 42 semanas			
Bilaterales				
V: Vincristina A: Actinomicina E: Epirubicina				

Se asociaron comorbilidades en un 6% de los pacientes. Dos pacientes con síndrome de Denys-Drash, uno con hemihipertrofia y uno con el síndrome que incluye tumor de Wilms, aniridia, malformaciones genitourinarias y retraso mental.

Tratamiento, evolución y sobrevida

Como parte del tratamiento empleado, se utilizó la quimioterapia prequirúrgica en el 51% de los niños. Los protocolos de quimioterapia adyuvante más empleados corresponden a los de estadios tempranos e histología favorable (Cuadro 1). La radioterapia no se utilizó en la mayoría de los pacientes.

Hubo una respuesta completa a la quimioterapia en el 69,6% de los pacientes. La respuesta parcial se obtuvo en un 8,7% de los niños, y un 20% presentó fallo al tratamiento. Solamente uno de los pacientes se perdió durante el seguimiento (Cuadro 3).

Se documentó un primer evento en 20 casos; 15 cursaron con recaídas y 5 con persistencia de la enfermedad. De este grupo, fallecieron 5 pacientes tras su primer evento. Posteriormente, 8 presentaron un segundo evento, de los cuales se manifestaron como 3 recaídas, 2 con progresión de la enfermedad, uno con persistencia de enfermedad y 2 se consideraron en condición paliativa. Desafortunadamente, todos fallecieron (Cuadro 3). En total, 14 pacientes fallecieron y uno rehusó tratamiento.

Se encontró que 18 pacientes presentaron metástasis, siendo a nivel pulmonar lo más frecuente (17%), seguida de metástasis hepática (4,3%; Cuadro 2).

Se describieron algunas complicaciones posteriores a la quimioterapia en el 6% de los pacientes (oclusión intestinal, insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca y escoliosis). Ninguno de los pacientes asoció segundas malignidades y tan solo en un caso se presentó insuficiencia renal e insuficiencia cardíaca congestiva (Cuadro 3).

La sobrevida global de los pacientes fue del 73,3%, con un promedio de seguimiento de 7,4 años desde el diagnóstico

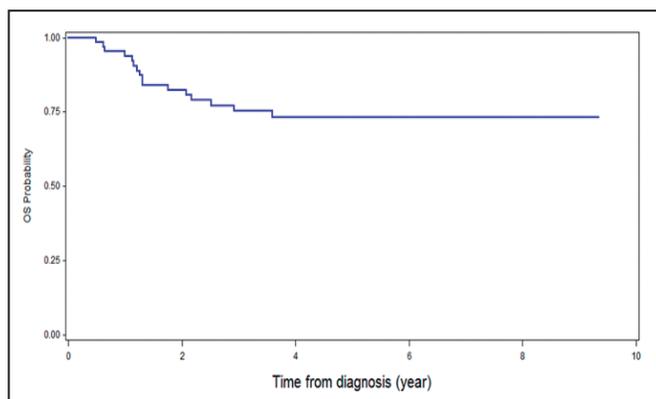


Figura 1. Sobrevida global (OS) a 5 años en los pacientes con T. Wilms tratados en el Servicio de Oncología del HNN, de enero de 1991 a diciembre de 2011

(Figura 1), y la sobrevida libre de enfermedad fue del 69% (Figura 2).

Discusión

En el estudio se analizaron 69 expedientes seleccionados de la muestra total de 129 pacientes con el diagnóstico de TW, en un periodo de 20 años.

Se observó que hubo más casos de mujeres que de hombres; sin embargo, no se demostró una diferencia significativa. La edad promedio de diagnóstico es de 3,4 años, lo cual es similar a lo reportado en la bibliografía revisada y en estudios europeos.^{1,2,7-8} Con respecto a la edad diagnóstica según sexo, se ha descrito que en los hombres suelen manifestarse a edades más tempranas, sin embargo, en nuestro medio se presentaron tardíamente en comparación con las mujeres.

La mayoría de los pacientes en el estudio debutaron con una masa abdominal, hallazgo similar a lo expuesto en la bibliografía.^{1,6-8}

Cuatro pacientes en total asociaron comorbilidades, las cuales se han descrito en la bibliografía relacionadas con la aparición de este tumor renal.

Como hallazgo semejante al de otros estudios, el estadio III fue el más comúnmente identificado.^{1,6,7} Sin embargo, en nuestro medio también se evidenció que los estadios tempranos (I-III) suelen ser los más frecuentes. Es importante mencionar que un 5,7% de los pacientes presentó estadio V, que corresponde a tumores bilaterales, porcentaje acorde con el reportado mundialmente.^{1,8-9}

La quimioterapia prequirúrgica se emplea en Europa y es recomendada por la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP), con el objetivo de reducir la masa significativamente para simplificar la cirugía, disminuir el riesgo de ruptura tumoral y por ende, disminuir la posibilidad de recaídas abdominales y mejorar el pronóstico. A su favor se ha reportado que los pacientes que reciben quimioterapia prequirúrgica

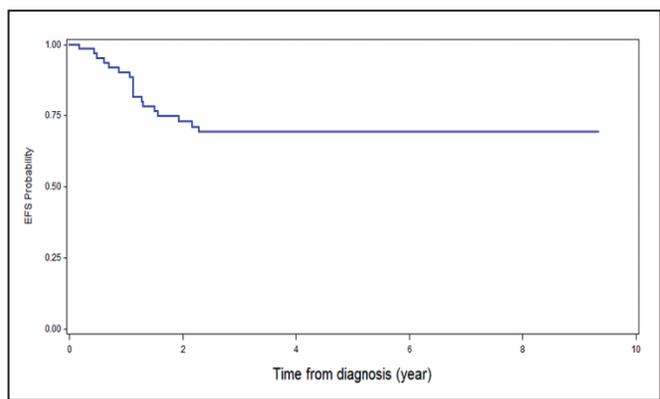


Figura 2. Sobrevida libre de enfermedad (EFS) a 5 años en los pacientes con T. Wilms tratados en el Servicio de Oncología del HNN, de enero de 1991 a diciembre de 2011

requieren menos tratamiento con radioterapia y se emplea como indicador pronóstico de respuesta inicial al tratamiento. Una desventaja al administrarla es el riesgo de subestimar el estadio tumoral, ya que produce necrosis; sin embargo, se ha observado que no modifica la presencia de anaplasia, así que no altera la estratificación del tumor. Además, pacientes que han recibido quimioterapia sin estudio histológico previo, tienen un riesgo descrito menor al 2%, de asociar complicaciones.¹¹⁻¹⁴ En casos donde se realiza la cirugía al diagnóstico, metodología empleada en Norteamérica, principalmente, existe la ventaja de incorporar estudios histopatológicos y de biología molecular para definir el pronóstico tumoral.^{10,11}

Los medicamentos utilizados para la quimioterapia adyuvante son la Vincristina, Actinomicina D y Doxorubicina. Desde 1980 se utiliza la Doxorubicina con pocos estudios que mencionen su verdadera utilidad en pacientes con TW y su efecto en sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad.

Recientemente, Pritchard Jones *et al.* analizaron en un grupo de pacientes con TW, el efecto de uso o desuso de la Doxorubicina en la evolución de los niños (EFS 2 años, 5 años y OS).¹⁵ Con este estudio se encontró que la sobrevida global no se ve afectada al comparar los pacientes que recibieron Doxorubicina versus los que no la recibieron. No obstante, se observaron más recaídas en los pacientes cuyo régimen quimioterapéutico era restringido de Doxorubicina. Con sus resultados concluyeron que no había diferencia en la sobrevida global de los niños, pero los pacientes de alto riesgo (ruptura tumoral intraoperatoria o enfermedad metastásica) deberían recibir siempre tratamiento adyuvante con las tres drogas.

Los efectos cardiológicos o hepatotóxicos del uso de la Doxorubicina no se pudieron comparar en estos pacientes, dado que se describe que podrían aparecer hasta 20 años posteriores a la suspensión del tratamiento con antracíclicos.¹⁵ En nuestro caso, se ha utilizado quimioterapia prequirúrgica sin Doxorubicina en todos los pacientes.

Como se conoce, la radioterapia es parte del tratamiento del TW. Se emplea en estadios avanzados o en condiciones donde hay factores de riesgo asociados. Lastimosamente, la información sobre esta terapia no se logró obtener, debido a que los pacientes reciben el tratamiento en otro centro médico y por ende, los datos se encontraban en expedientes fuera de la institución. Vale la pena mencionar que hasta hace poco, los pacientes eran manejados por radioterapeutas de adultos con una estrategia terapéutica no bien fundamentada para pediatría. Sin embargo, esto recientemente se modificó.

La presencia de metástasis se puede encontrar en algunos pacientes al momento del diagnóstico, y en otros casos, durante la evolución de la enfermedad. En el estudio se evidenció que

Cuadro 2. Características de los pacientes con tumor de Wilms de 1991 a 2011. Servicio de Oncología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"	
Características	Número (%)
Sexo	
Femenino	43 (62)
Masculino	26 (38)
Edad (meses)	
0-24	21 (30)
25-48	21 (30)
49-60	6 (9)
61-120	16 (23)
Edad promedio al diagnóstico (meses)	
Mujeres	41.3
Hombres	37.4
Manifestaciones clínicas	
Masa abdominal	38 (55)
Fiebre	8 (12)
Hematuria	8 (12)
Estadio	
I	15 (22)
II	19 (28)
III	22 (32)
IV	8 (12)
V	4 (6)
Sitio primario	
Riñón derecho	34 (49)
Riñón izquierdo	31 (45)
Bilateral	4 (6)
Metástasis	
Pulmonar	18 (26)
Hepática	12 (17)
Hepática	3 (4.3)
Comorbilidades	
Denys-Drash	4 (6)
WAGR	2
Hemihipertrofia	1
Hemihipertrofia	1

Cuadro 2. Caracterización según respuesta a la quimioterapia y eventos presentados en pacientes tratados con T. Wilms de 1991 a 2011. Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"	
	Número (%)
Respuesta a la quimioterapia	
completa	48 (69.6)
Parcial	6 (8.7)
Ninguna	14 (20.3)
Tipos de eventos	
PRIMER EVENTO	
Recaída	15 (22,)
Enfermedad persistente	5 (7)
SEGUNDO EVENTO	
Recaída	3 (4.3)
Progresión	2 (3)
Enfermedad persistente	1 (1.5)
Condición paliativa	2 (3)
Fallo	
Muerte	14 (20.3)
Rehúsa tratamiento	1 (1.5)
Pérdida de seguimiento	1 (1.5)
Complicaciones postquimioterapia	4 (6)

el 26% de los pacientes presentó metástasis, en su mayoría, a nivel pulmonar, como otros autores también observaron en sus estudios.^{5,6}

El porcentaje de fallo de este estudio es comparativamente mayor al reportado en otros, sin embargo, con un porcentaje mucho menor de pacientes perdidos en seguimiento, lo que podría considerarse una ventaja, ya que permite objetivar la evolución de los niños.

Al comparar estos resultados de la sobrevida global o sobrevida libre de enfermedad con otros estudios, ambos fueron menores que los reportados en países desarrollados; sin embargo, son mucho mayores que los descritos para países subdesarrollados donde la sobrevida global es muy baja.⁵⁻⁶

Al analizar las causas de muerte, se deben considerar en conjunto todas las variables expuestas. Cuando se analizó el fallo con la histología desfavorable, resultó estadísticamente significativo ($p=0,042$). Otros factores de riesgo analizados con respecto al fallo de los pacientes fueron: presencia de ganglios positivos ($p=0,014$), residuos microscópicos persistentes ($p=0,04$) y volumen tumoral mayor a 800cc ($p=0,01$), que resultaron estadísticamente significativos también. Por último, la presencia de metástasis en los pacientes también resultó de mal pronóstico, con un valor estadísticamente significativo ($p=0,000$).

Finalmente, todos estos datos permitieron analizar de manera objetiva el tratamiento que se aplicó en los pacientes costarricenses con TW, con buenos resultados iniciales, ya que para ser un país en vías de desarrollo, se tiene una sobrevida global más cercana a la de países desarrollados. Es relevante plantear si existe ventaja al aplicar protocolos establecidos por entes como AHOPCA y SIOP, que reportan sobrevidas un poco mayores a las nuestras.

Los resultados obtenidos dan a conocer las características clínicas de los niños costarricenses y su similitud con reportes internacionales.

Gracias al análisis realizado con este estudio en el HNN, se implementó quimioterapia prequirúrgica en todos los pacientes y se añadió Doxorubicina como parte de la terapéutica adyuvante, por lo que se dará seguimiento a los pacientes en los próximos años para evaluar y controlar el impacto de estas nuevas estrategias, así como su efectividad.

Agradecimiento: a Gloria Tridello, por su colaboración con el análisis de sobrevida.

Referencias

1. Al-Hussain T, Ali A, Ahktar M. Wilms Tumor: an update. *Adv Anat Pathol* 2014;21:166-173
2. Breslow N, Olshan A, Beckwith B, Green D. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:172-181
3. Varan A. Wilms tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract* 2008;108: 83-90
4. Fischbach BV, Trout Kl, Lewis J, Luis CA, Ski M. WAGR syndrome: a clinical of 54 cases. *Pediatrics*. 2005; 116,984-8
5. E. Ko Michael, Ritchey M. Current management of Wilms tumor in children. *J Ped Uro*. 2009; 56-65
6. Siegel MJ, Chung EM. Wilms tumor and other pediatric renal masses. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 16 2008; 479-497
7. Erginel B, Vural S, Akin M, Karadag C, Sever N, Abdullah *et al*. Wilms Tumor: A 24 year retrospective study from a single center. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2014; 31:409-414
8. Ching Ching C, Ka Fan T, Hui Keung Y, Kwok Shing Chiang A, Cheung Ling S, Chau Ho Fi, *et al*. A 20 year prospective study of Wilms tumor and other kidney tumors: a report from Hong Kong. *J Pediatr Hematol Oncol* 2014; 36:445-450
9. Meléndez Mamié M, Guibelalde del Castillo M, Nieto del Rincón N, Jimenez R, Femenia R, Piñana R. Tumor de Wilms bilateral metacrónico. *An Esp Pediatr*. 2002; 241-250.
10. Vujanic G. Renal tumor of childhood: an overview. *Diagn Histopathol* 2009;15:11 501-509
11. Keebsabai S, Jurairut T, Achar S. Long-Term outcome in pediatric renal tumor survivors: experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2013; 35, 610-613.
12. Bhatnagar S. Management of Wilms tumor: NWTS vs SIOP. *J Indian Assoc Pediatr Surg* 2009; 6-14
13. Lemerle J, Voute P.A, Tournade F, Rodary C, Delemarre J.F.M., Sarrazin D, *et al*. Effectiveness of Preoperative Chemotherapy in Wilms' Tumor: Results of an International Society of Pediatric Oncology: Clinical Trial. *JCO*. 1983; 604-607.
14. Metzger M. Dome J. Current Therapy of Wilms Tumor. *Oncologist* 2005;10:815-826.
15. Pritchard Jones K, Bergeron C, Camargo B, Heuvel-Eibrink M, Cha T, Godzinski J, *et al*. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III intermediate-risk Wilms Tumor (SIOP WT-2001): an open label, non inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 386: 1156-64.