

Efectos tardíos del tratamiento del tumor de Wilms

S. Silvente Bernal, O. Girón Vallejo, A. Sánchez Sánchez, C. Menacho Hernández, J. Rodón Berrío, B.A. Parra Gelder

Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

RESUMEN

Introducción. El tumor de Wilms (TW) es el tumor renal más frecuente en la infancia. La evolución del manejo terapéutico ha incrementado la tasa de supervivencia y, como consecuencia, los efectos secundarios a largo plazo.

Material y métodos. Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo a partir de una serie de casos entre 1977 y 2023. Estudiamos las características de los tratamientos recibidos y los efectos secundarios que constaban en la historia clínica y a través de cuestionarios telefónicos.

Resultados. Localizamos 50 pacientes (25 hombres-25 mujeres) con edad media al diagnóstico de 3,6 años (3 meses-11 años). La mayoría fueron tratados según protocolo vigente de las guías europeas de oncología pediátrica (94%) caracterizadas por el uso de quimioterapia neoadyuvante. En un paciente se siguió el esquema americano de tratamiento. Los fármacos más utilizados fueron vincristina y actinomicina D (78%); solo 12 pacientes (28%) recibieron antraciclinas. La nefrectomía unilateral fue la técnica quirúrgica más empleada (84%). Las alteraciones renales fueron las más frecuentes (46%). Sin embargo, la aparición de segundas neoplasias (9%) y aquellas alteraciones relacionadas con la reproducción (8% entre hombres y mujeres) han supuesto un mayor impacto en la calidad de vida de los pacientes. Se describen múltiples alteraciones: cardíacas (23%), endocrinas (26%) o pulmonares (15%), relacionadas con los tratamientos recibidos.

Conclusiones. El tratamiento del TW afecta a la salud general. Una cirugía adecuada y rigurosa, limitar las dosis de quimioterapia, minimizar la exposición a la radiación y un seguimiento estrecho puede minimizar las secuelas a largo plazo.

PALABRAS CLAVE: Tumor de Wilms; Efectos secundarios a largo plazo; Supervivientes.

LATE EFFECTS OF WILMS' TUMOR TREATMENT

ABSTRACT

Introduction. Wilms' tumor (WT) is the most frequent renal tumor in childhood. Therapeutic management progression has increased survival rates, and as a result, long-term adverse effects.

Materials and methods. A descriptive retrospective study of a case series from 1977 to 2023 was carried out. The characteristics of the treatments received and the adverse effects listed on medical records were analyzed via phone surveys.

Results. 50 patients (25 boys-25 girls) with a mean age of 3.6 years (3 months-11 years) at diagnosis were included. Most of them (94%) were treated according to the protocol established by the European standards of pediatric oncology, which are characterized by the use of neoadjuvant chemotherapy. In one patient, the American treatment scheme was followed. The most common drugs used were vincristine and actinomycin D (78%). Only 12 patients (28%) received anthracyclines. Unilateral nephrectomy was the most frequent surgical technique (84%). Renal disorders were the most common (46%). However, the occurrence of second neoplasias (9%) and reproductive disorders (8% between boys and girls) had a greater impact on patients' quality of life. Multiple –cardiac (23%), endocrine (26%), and pulmonary (15%)– disorders associated with the treatments received were reported.

Conclusions. WT treatment has an impact on health. Adequate and rigorous surgery, close follow-up, and limiting chemotherapy doses and radiation exposure can minimize long-term sequels.

KEY WORDS: Wilms' tumor; Long term adverse effects; Survivors.

DOI: 10.54847/cp.2024.03.04

Correspondencia: Dra. Sara Silvente Bernal. Servicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar, Murcia.
E-mail: ssbpe@gmail.com

Trabajo presentado como comunicación oral en el LXI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cirugía Pediátrica, Tenerife, mayo de 2024.

Recibido: Mayo 2024

Aceptado: Junio 2024

parentales profesionales y prenatales^(2,6,9). Su presentación clínica habitual suele ser una masa abdominal asintomática de hallazgo incidental, aunque pueden existir otros síntomas como hematuria macroscópica, dolor abdominal, hipertensión arterial (HTA), entre otros⁽²⁾. La exploración física puede revelar anomalías congénitas que sugieren un TW sindrómico⁽⁶⁾. El tratamiento actual depende del estadio y de la histología del tumor e incluye un abordaje multidisciplinar con cirugía, quimioterapia y radioterapia. A nivel mundial existen dos estrategias de tratamiento: el esquema europeo de la SIOP (International Society of Pediatric Oncology) o el americano de la NWTSG (National Wilms' Tumor Study Group), cuyos resultados demuestran tasas de supervivencia similares, en torno al 85-90% a los 5 años del diagnóstico⁽⁸⁻¹¹⁾. La SIOP aboga por quimioterapia neoadyuvante para posteriormente realizar la nefroureterectomía. La NWTSG plantea un tratamiento inverso, en un primer tiempo la cirugía y posteriormente se completa el tratamiento con quimioterapia, si precisa⁽¹¹⁾. A lo largo de la historia del TW, se observa una evolución del tratamiento con mejora en los resultados de supervivencia, que ha supuesto, a su vez, un aumento de los efectos secundarios a causa de los tratamientos empleados en los supervivientes del TW (STW). En la aparición de estos efectos a largo plazo, la radioterapia y la quimioterapia han jugado un papel importante, siendo empleadas con frecuencia desde los protocolos más primitivos⁽¹⁵⁾. Hoy día se han descrito afectaciones cardíacas, renales, endocrinas, alteraciones de la fertilidad^(1,4,10,13) e incluso una predisposición a la aparición de segundas neoplasias (SN) que, si bien no son muy frecuentes, son la principal causa de muerte en los STW^(7,9,10,13,16). La importancia de conocer estos efectos y favorecer su prevención radica en crear protocolos de seguimiento que minimicen sus consecuencias y permitir a estos pacientes una calidad de vida similar al resto de la población.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo descriptivo a partir de una serie de casos diagnosticados entre 1977 y 2023 en nuestro hospital. Fueron excluidos del estudio aquellos pacientes que fallecieron a causa de la progresión del TW o por cualquier otra causa, pacientes trasladados a otro hospital y pacientes que cambiaron de domicilio. La recogida de pacientes fue obtenida a partir de distintas fuentes: antiguos libros de quirófano desde el año 1977 a 1996 y la base de datos de la sección de Oncología Pediátrica.

Una vez seleccionados los pacientes, se recogieron las siguientes variables: datos de filiación, edad al diagnóstico, presentación del tumor (unilateral o bilateral), estadio del tumor (I, II, III o IV), protocolo de tratamiento (SIOP/NWTSG), quimioterapia neoadyuvante, intervención quirúrgica (nefroureterectomía total o parcial), quimioterapia adyuvante, radioterapia, recaída (Sí/No y en qué órgano), tratamiento empleado en la recaída y otras consideraciones de interés.

También se buscaron posibles efectos secundarios asociados al tratamiento en cada uno de los pacientes. Incluimos en la recogida de datos una serie de variables ordenadas por aparatos o sistemas. Se recogieron factores genéticos, alteraciones dentales, cardíacas, neurológicas, de la fertilidad, del embarazo (en caso de constar gestaciones), renales, endocrinas, dermatológicas, músculoesqueléticas, pulmonares, gastrointestinales, otorrinolaringológicas, oftalmológicas, segundas neoplasias, alteraciones psicosociales y alteraciones en cualquier otro órgano no mencionado u otros datos de interés.

Para completar los datos acerca de los efectos secundarios de los pacientes con poca información, fue necesario realizar encuestas telefónicas a 12 pacientes (24%). Se realizó un cuestionario de elaboración propia con ítems que valoraban el estado actual de salud.

RESULTADOS

Se localizaron 64 pacientes con TW en las fechas establecidas. De estos, solo 50 cumplían criterios de inclusión. La serie se compuso de 25 varones y 25 mujeres. El 86% de los pacientes fueron diagnosticados antes de los 5 años, con una edad media al diagnóstico de 3,6 años (3 meses-11 años). La presentación unilateral del TW fue la más frecuente (85%), mientras que solo 6 pacientes (12%) presentaron un TW bilateral. Se localizó un paciente con un TW extrarrenal localizado en la región pararenal izquierda. Encontramos un paciente con síndrome de Denys-Drash que presentó TW bilateral, criptorquidia bilateral y mutación heterocigota del gen *WT1*.

Un total de 28 pacientes (56%) presentaron un estadio I en el momento del diagnóstico, 7 pacientes se clasificaron como estadio II (14%) y otros siete como estadio III (14%). Cinco pacientes (10%) presentaron enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. Un 94% de los pacientes recibió tratamiento según el protocolo vigente en el momento del diagnóstico propuesto por la SIOP. Solo consta un paciente que recibió tratamiento según la estrategia del NWTSG porque fue trasladado desde Latinoamérica.

En la mayoría de los casos se realizó una nefrectomía total (84%) y en el resto se realizó una cirugía conservadora de nefronas o tumorectomías en los casos bilaterales.

En cuanto al tratamiento con quimioterapia, 45 pacientes (90%) recibieron quimioterapia neoadyuvante, siendo los fármacos más empleados la actinomicina D y vincristina (35 pacientes, 70%). Nueve pacientes (20%) recibieron, además, antraciclinas, siendo la doxorubicina la más frecuente en nuestra serie (empleada en 15 pacientes, 32%). También se utilizaron otros fármacos como la daunorrubicina o la epirrubina (3 pacientes, 6%). En uno de los pacientes se precisó intensificar el tratamiento neoadyuvante con otros fármacos por escasa respuesta a la terapia inicial. El 88% de los pacientes recibió quimioterapia adyuvante, de los cuales 29 (58%) continuaron solo con actinomicina D y vincristina; en el caso de uno de ellos se intensificó únicamente con vincristina.

Tabla I. Tratamiento de los supervivientes del TW de la serie.

Variable		N (%)
Sexo	Masculino	25 (50%)
	Femenino	25 (50%)
Edad al diagnóstico (media 3,6 años)	≤ 12 meses	9 (18%)
	1-5 años	34 (68%)
	> 5 años	11 (14%)
Tumor	Bilateral	6 (12%)
	Unilateral	42 (84%)
	Otro	1
Estadio	I	28 (56%)
	II	7 (14%)
	III	7 (14%)
	IV	5 (10%)
	Desconocido	3
Estrategia de tratamiento	SIOP	47 (94%)
	NWTSG	1 (2%)
	Desconocido	2
Quimioterapia neoadyuvante	Sí	45 (90%)
	A y/o V	32
	A, V + antraciclinas	9
	Otros	1
	No	5 (10%)
Cirugía	NT	42 (84%)
	NP	3 (6%)
	Combinación de ambas	3 (6%)
	NT y/o NP más exéresis metástasis	2 (4%)
Quimioterapia adyuvante	Sí	44 (88%)
	A y/o V	29
	A, V + antraciclinas	12
	HR-2	3
	No	6 (12%)
Radioterapia	Preoperatoria	1 (2%)
	Postoperatoria	15 (30%)
	No	34 (68%)
Recaída	Sí	5 (11%)
		N total = 50

SIOP: International Society of Pediatric Oncology; NWTSG: National Wilms' Tumor Study Group; A: actinomicina D; V: vincristina; NT: nefrectomía total; NP: nefrectomía parcial; HR-2: etopósido, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina.

Doce pacientes (24%) siguieron un esquema que incluía actinomicina D, vincristina y antraciclinas, mientras que en tres pacientes (6%) se pautó un tratamiento más intensivo con etopósido, carboplatino, ciclofosfamida y doxorubicina.

Un 34% del total recibió radioterapia. En una paciente consta radiación preoperatoria del tumor, concretamente la primera paciente registrada en el histórico de nuestra serie en el año 1977; el resto de los casos recibió radioterapia postoperatoria.

Cinco pacientes (11%) tuvieron una recaída del TW primario. La mayoría (4 pacientes) presentó una recaída pulmonar (extrarrenal), mientras que solo en un paciente la recaída fue local.

Por otro lado, en la tabla II recogemos las múltiples alteraciones por órganos o sistemas. Por orden de frecuencia se describieron alteraciones renales (46%), seguidas de alteraciones en la piel (36%). Por contra, la aparición de SN fue minoritaria, reduciéndose a cuatro pacientes del total (9%).

A continuación, se detallan por aparatos o sistemas las alteraciones más relevantes.

Alteraciones cardíacas. Un 23% de los pacientes manifestaron alguna alteración en el sistema cardiovascular. La HTA fue la manifestación más común (13%) y el amlodipino el antihipertensivo mayoritariamente pautado. Mediante ecocardiografía se confirmó la presencia de disfunción miocárdica

Tabla II. Efectos secundarios encontrados en los supervivientes del TW de la serie.

<i>Variable</i>		<i>N (%)</i>
Factores genéticos		2 (4%)
Alteraciones dentales		9 (19%)
Alteraciones cardíacas	Total	11 (23%)
	HTA	6
	Disfunción miocárdica	2
	Otras	3
Alteraciones neurológicas		7 (15%)
Alteraciones de la función renal	Total	22 (46%)
	ERC	5
	Hematuria	0
	Proteinuria	1
	PNA	0
	Infección/inflamación TU	9
	Combinación anteriores	3
	Otras	4
Alteraciones en la esfera reproductiva y descendencia	Mujer	
	Total	6 (13%)
	Alteraciones menstruales	3
	Alteraciones fertilidad	2
	Otras	1
	Varón	
	Total	4 (9%)
	Alteraciones fertilidad	2
	Otras	2
Alteraciones endocrinas	Total	12 (26%)
	Hipotiroidismo subclínico	6
	Obesidad	3
	Otras	3
Alteraciones piel	Total	17 (36%)
	Cambios dermatológicos	8
	Tumores	5
	Benignos	4
	Malignos	1
	Otras	4
Alteraciones músculoesqueléticas	Total	13 (28%)
	Dolores óseos	5
	Alteraciones columna vertebral	7
	Tumores	1
Alteraciones pulmonares		7 (15%)
Alteraciones gastrointestinales		8 (17%)
Alteraciones ORL		13 (28%)
Alteraciones oftalmológicas		7 (15%)
Segundas neoplasias		4 (9%)
Alteraciones analíticas	Total	15 (32%)
	Alteraciones del hemograma	4
	Alteraciones bioquímicas	11
		N = 50

HTA: hipertensión arterial; ERC: enfermedad renal crónica; PNA: pielonefritis aguda; TU: tracto urinario; ORL: otorrinolaringológicas.

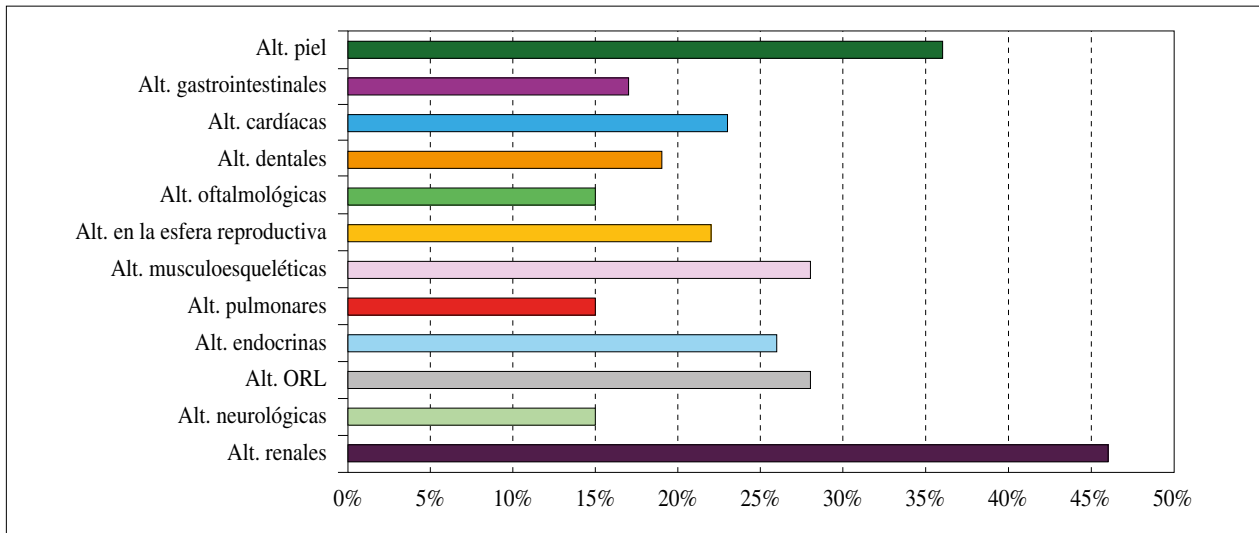


Figura 1. Frecuencia de los efectos secundarios encontrados en los supervivientes del TW de la serie.

en dos pacientes, y en otros dos, la presencia de hipertrofia septal y válvula aórtica bicúspide, respectivamente, sin repercusión clínica.

Alteraciones de la función renal. Encontramos 5 pacientes (11%) con una tasa de filtrado glomerular por debajo de 90 ml/min, desarrollando enfermedad renal crónica (ERC): cuatro de ellos grado II y uno grado III. Hasta en el 25% de los casos hemos podido encontrar múltiples infecciones y/o inflamación del tracto urinario, asociada en uno de los casos a litiasis renal.

Alteraciones en la esfera reproductiva y descendencia. En el caso de las mujeres, las alteraciones relacionadas con la fertilidad quedan reducidas a dos pacientes (8%), ambas con reserva ovárica disminuida. Dos pacientes sí tuvieron hijos y sus gestaciones transcurrieron sin alteraciones. Entre los varones, encontramos a un paciente con azoospermia y otro que precisó un estudio de fertilidad.

Segundas neoplasias. Encontramos cuatro pacientes (9%) que con el paso del tiempo desarrollaron una SN. Un paciente desarrolló carcinomas basocelulares múltiples, otro desarrolló un adenoma hipofisario, otro un osteocondroma y una mujer un carcinoma de mama.

Otras alteraciones (Fig. 1). El hipotiroidismo subclínico ha sido la manifestación endocrina más común (13%). De las alteraciones pulmonares (7 pacientes, 15%), destacamos un paciente que sufrió recurrentes episodios de neumotórax izquierdo; un caso con alteración restrictiva leve y antecedente de toracotomías previas y otro caso de múltiples infecciones en la vía aérea superior y reflujo gastroesofágico por atresia esofágica congénita. El 12% de los pacientes tuvieron escoliosis y uno presentó hiperlordosis lumbar, siendo las manifestaciones musculoesqueléticas más frecuentemente encontradas.

Estudiando la esfera psicosocial (Tabla III), incluyendo ámbito social, académico, psicológico y familiar, hemos en-

Tabla III. Alteraciones en la esfera psicosocial de los supervivientes del TW de la serie.

Variable	N (%)
Ámbito familiar	0
Ámbito social	2 (4%)
Ámbito académico	4 (9%)
Ámbito psicológico	Total 10 (21%)
	Ansiedad 5
	Depresión 2
	Insomnio 0
	Otros 3
	N = 50

contrado que el plano psicológico es el más comúnmente afectado (21%). El 14% presentó ansiedad o depresión en algún momento tras el diagnóstico de TW. Encontramos también a una paciente con trastorno de la conducta alimentaria.

DISCUSIÓN

El tratamiento del TW puede tener efectos secundarios a largo plazo significativos en los pacientes. Los efectos renales y cardíacos son dos de los efectos a largo plazo más preocupantes relacionados con el tratamiento. En cuanto a los efectos renales, la nefroureterectomía parcial o total puede provocar una alteración en la función renal y aumentar el riesgo de desarrollar ERC⁽¹⁰⁾. La quimioterapia y la radioterapia pueden también tener efectos tóxicos en el riñón, suponiendo un mayor riesgo de problemas renales crónicos⁽¹²⁾. En nuestro

estudio, hasta un 11% de los STW (5 pacientes) desarrolló deterioro de la función renal con filtrado glomerular menor a 90 ml/min/1,73 m² (1,4,12,15).

La presencia de anomalías cardíacas en los STW es más frecuente que en la población general, siendo el tratamiento con antraciclinas el principal factor de riesgo, aunque no el único^(9,17-19,26). El fármaco más asociado a cardiotoxicidad es la doxorubicina⁽¹⁹⁾, hallada con frecuencia en nuestra serie (32%). La radioterapia torácica también se ha descrito como factor responsable^(9,15), sobre todo se relaciona con la incidencia de insuficiencia cardíaca congestiva⁽²⁶⁾. En nuestra serie, un 38% recibieron antraciclinas. De estos, un 4% han desarrollado disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con dilatación de la cavidad ventricular asociada. Estos dos pacientes no recibieron combinación de radioterapia con quimioterapia, pero el antecedente de tratamiento con antraciclinas puede ser suficiente para explicar el desarrollo de la disfunción ventricular⁽¹²⁾.

Mediante las encuestas telefónicas, se detectó una preocupación de los supervivientes en general por la fertilidad. El antecedente de altas dosis de radiación pélvica y abdominal se relaciona con un mayor riesgo de infertilidad y complicaciones del embarazo^(21,23). La radioterapia es la modalidad de tratamiento con un efecto más perjudicial sobre la reproducción femenina^(12,15,21,22,26). La radiación provoca una disminución en el número de folículos ováricos y una alteración de la maduración folicular^(15,21). En consonancia con lo descrito en la literatura, encontramos dos casos en nuestra serie (4%) con reserva ovárica disminuida y tratamiento previo con radioterapia. Dos pacientes han podido tener descendencia sin constar alteraciones relacionadas con la gestación; una de ellas sí recibió radioterapia, mientras que la otra no.

Por otro lado, la quimioterapia y radiación pueden afectar a los testículos, siendo estos más sensibles que los ovarios a las terapias citotóxicas, pues aun con regímenes de tratamiento idénticos, resultan más perjudiciales para la fertilidad masculina que para las mujeres^(20,21). Uno de nuestros pacientes, que presentó una recaída del tumor primario y fue tratado con ciclofosfamida, ifosfamida, carboplatino y radioterapia, desarrolló azoospermia.

La radiación puede también dañar el crecimiento y producir alteraciones en la columna vertebral, siendo la escoliosis una manifestación común en distintas series publicadas (hasta un 40%)⁽¹⁵⁾. En nuestra serie, de los siete pacientes que presentaban escoliosis (14%), cuatro de ellos (4/7) habían recibido radioterapia.

Los STW tienen un mayor riesgo de desarrollar SN^(7,12,13,25). Aunque no son las secuelas más frecuentes, se consideran las más graves, pues afecta de forma dramática a la supervivencia, multiplicándose por 15 la mortalidad⁽¹⁴⁾. Son la causa más frecuente de muerte en los STW⁽²⁵⁾. Han sido descritos sarcomas óseos y tejidos blandos, cáncer de mama, linfoma, tumores gastrointestinales, melanomas y leucemias agudas⁽¹²⁾.

En nuestra serie, hasta 4 pacientes (9%) han desarrollado una SN. Uno de ellos presentó un adenoma hipofisario sin

repercusión clínica en el momento actual, siendo este tumor raro en el contexto de TW. Otro había desarrollado un osteocondroma en la segunda vértebra lumbar, lo que puede ocurrir en un 10% de los casos de TW, y es más común entre los pacientes que reciben radioterapia frente a los que no⁽¹⁵⁾.

La radioterapia también puede aumentar el riesgo de desarrollar neoplasias cutáneas en el área tratada, aunque este riesgo es relativamente bajo y depende de varios factores, como la dosis de radiación, la edad del paciente y la sensibilidad individual a la radiación⁽²⁴⁾. Además, existen estudios que confirman que las mujeres STW presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama a partir de los 40 años, especialmente si fueron tratadas con radioterapia⁽²⁷⁾. En nuestro estudio, dos de los pacientes que han desarrollado una SN (carcinoma basocelular y cáncer de mama, respectivamente) recibieron tratamiento previo con radioterapia. Por otro lado, del 32% (16 pacientes) que recibieron radioterapia, el 68,75% eran mujeres; sin embargo, solo dos de ellas están por encima de los 40 años y no han desarrollado cáncer de mama actualmente.

En cuanto a la calidad de vida de estos pacientes, podemos considerar un reto afrontar que el cáncer no acaba cuando termina el tratamiento. Los supervivientes de cualquier cáncer infantil pueden experimentar una disminución en la función cognitiva, problemas de aprendizaje, fracaso escolar e incluso problemas para encontrar empleo en un futuro⁽¹⁷⁾. Así ocurre en algunos pacientes de nuestra serie (13%), que durante su infancia describen haber pasado por épocas de aislamiento social e infravaloración personal con repercusión académica.

Como conclusión, los efectos secundarios a largo plazo en los STW representan un componente crítico en la calidad de vida posterior al tratamiento. Aunque los avances terapéuticos han mejorado la supervivencia, los desafíos persisten en forma de secuelas cardiovasculares o renales, entre otras. Es esencial que los sistemas de salud implementen protocolos de seguimiento a largo plazo adaptados a las necesidades específicas de esta población, enfocándose no solo en la detección temprana y el tratamiento de complicaciones físicas, sino también en el soporte emocional y psicológico.

Como limitaciones, encontramos que algunos pacientes aún están en tratamiento, lo que dificulta el estudio de ciertos efectos adversos que aparecen a largo plazo. Otros no han contestado la encuesta telefónica, por lo que tampoco disponemos de esa información clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kostel Bal AS, Yalcin B, Susam-Sen H, Aydin B, Varan A, Kutluk T, et al. Renal late effects after the treatment of unilateral nonsyndromic Wilms tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016; 38(4): 147-50.
2. Popov SD, Sebire NJ, Vujanic GM. Wilms' tumour - Histology and Differential diagnosis. En: Van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor*. 1ª ed. Brisbane (AU): Codon Publications; 2016. p. 3-23.

3. Raffensperger J. Max Wilms and his tumor. *J Pediatr Surg.* 2015; 50: 356-9.
4. Neu MA, Russo A, Wingerter A, Alt F, Theruvath J, El Malki K, et al. Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor. *Pediatr Nephrol.* 2017; 32: 1915-25.
5. Lamb MG, Aldrink JH, O'Brien SH, Yin H, Arnold MA, Ranalli MA. Renal tumors in children younger than 12 months of age: A 65-year single institution review. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 39(2): 103-7.
6. Vargas Solórzano Y. Tumor de Wilms. *Rev Méd Costa Rica Centroam.* 2013; 605: 55-7.
7. Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire E, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour—a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer.* 2008; 122(9): 2085-93.
8. Sánchez Sánchez A, Girón Vallejo O, Ruiz Prunedra R, Fernández Ibieta M, Villamil V, Giménez Aleixandre MC, et al. Función renal a largo plazo en supervivientes de tumor de Wilms. *Cir Pediatr.* 2019; 32: 86-92.
9. Van Dijk IW, Oldenburger F, Cardous-Ubbink MC, Geenen MM, Heinen RC, de Kraker J, et al. Evaluation of late adverse events in long-term Wilms' tumor survivors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 78(2): 370-8.
10. Cost NG, Sawicz-Birkowska K, Kajbafzadeh AM, Tourchi A, Parigi GB, Guillén G, et al. A comparison of renal function outcomes after nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for nonsyndromic unilateral Wilms tumor. *J Pediatr Urol.* 2014; 83(6): 1388-93.
11. Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, et al. Rationale for the treatment of Wilms tumor in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol.* 2017; 14(12): 743-75.
12. Wright KD, Green DM, Daw NC. Late effects of treatment for Wilms tumor. *Pediatr Hematol Oncol.* 2009; 26(6): 407-13.
13. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57(7): 1210-6.
14. Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, Murphy MFG, et al. Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer.* 2010; 127(3): 657-66.
15. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000; 46(5): 1239-46.
16. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D'Angio GJ, Green DM, et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1995; 13(8): 1851-9.
17. Ryerson AB, Wasilewski-Masker K, Border WL, Goodman M, Meacham L, Austin H, et al. Pediatric quality of life in long-term survivors of childhood cancer treated with anthracyclines. *Pediatr Hematol Oncol.* 2016; 63(12): 2205-11.
18. Chalavon E, Lampin ME, Lervat C, Leroy X, Bonnevalle M, Recher M, et al. Dilated cardiomyopathy caused by Wilms tumor. *Pediatr Emer Care.* 2015; 33(1): 41-2.
19. Van Dalen EC, Raphaël MF, Caron HN, Kremer LCM. Treatment including anthracyclines versus treatment not including anthracyclines for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; 4(9): CD006647.
20. Daw NC, Gregornik D, Rodman J, Marina N, Wu J, Kun LE et al. Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with wilms tumour. *Eur J Cancer.* 2009; 45: 99-106.
21. Van Dorp W, Haupt R, Anderson RA, Mulder RL, van den Heuvel-Eibrink MM, van Dulmen-den Broeder E, et al. Reproductive function and outcomes in female survivors of childhood, adolescent, and young adult cancer: A review. *J Clin Oncol.* 2018; 36(21): 2169-80.
22. Schuck A, Hamelmann V, Brämsswig JH, Könemann S, Rube C, Hesselmann S, et al. Ovarian function following pelvic irradiation in prepubertal and pubertal girls and young adult women. *Strahlenther Onkol.* 2005; 181: 534-9.
23. Green DM, Lange JM, Peabody EM, Grigorieva NN, Peterson SM, Kalapurakal JA, et al. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: A report from the national Wilms tumor long-term follow-up study. *J Clin Oncol.* 2010; 28(17): 2824-30.
24. Prasad M, Bhatia S, Singh Arora R. Long-term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent, and young adult cancers. *Children's Oncology Group.* 2018.
25. Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour—A population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer.* 2008; 122: 2085-93.
26. Sadak KT, Ritchey ML, Dome JS. Pediatric genitourinary cancers and late effects of treatment. *Nat Rev Urol.* 2013; 10(1): 15-25.
27. Lange JM, Takashima JR, Peterson SM, Kalapurakal JA, Green DM, Breslow NE. Breast cancer in female survivors of Wilms tumor: A report from the national Wilms tumor late effects study. *Cancer.* 2014; 120(23): 3722-30.