



CAROLINE PEREIRA MARCHET CUNICO

TUMOR DE WILMS: UM RELATO DE CASO
WILM'S TUMOR: A CASE REPORT

Santa Maria, RS

2020

CAROLINE PEREIRA MARCHET CUNICO

TUMOR DE WILMS: UM RELATO DE CASO

Trabalho Final da Graduação (TFG),
apresentado ao Curso de Medicina, na Área de
Ciências da Saúde, da Universidade
Franciscana - UFN, como requisito parcial para
a obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Dra. Andrea Lucia Machado
Barcelos.

Santa Maria, RS

2020

CAROLINE PEREIRA MARCHET CUNICO

TUMOR DE WILMS: UM RELATO DE CASO

Trabalho Final da Graduação (TFG),
apresentado ao curso de Medicina, na Área de
Ciências da Saúde, da Universidade
Franciscana - UFN, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Santa Maria, ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dra. Andrea Lucia Machado Barcelos

Orientadora

Prof. Mse. Jean Pierre Paraboni Ilha

Examinador

Prof.^a Dra. Maria Clara Valadão

Examinador

Dedico este trabalho a minha avó Eloni por me apoiar com a infinitude de seu amor e carinho nessa jornada acadêmica.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por nesta encarnação me permitir a ter condições de estudar a ciência humana, e com esta, tentar caminhar na depuração de meu espírito com o passar de minha vida, mesmo que a passos de criança.

Agradeço imensamente a cada membro de minha família. Meus pais Marinez e Anderson e minha irmã Camille, que possibilitaram minha entrada em um curso superior e chegada até este trabalho.

Agradeço, especialmente, a minha avó Eloni, o qual concedeu sua casa, sua comida, seu tempo e, de forma diária e ininterrupta, todo seu amor, carinho e dedicação a minha caminhada pela vida, e agora, pela medicina. Agradeço também a Rozane, minha eterna criança, por me iluminar com seu amor puro e meigo.

A minha orientadora, Andrea Lucia Machado Barcelos por me ajudar a desenvolver este trabalho, sempre disposta a me ajudar com o que fosse possível, mesmo com a distância e o tempo corrido, elucidando minhas dúvidas com esmero, por mais simples que fossem.

Aos meus amigos que me ajudaram com a tradução e com a leitura do trabalho, Matheus e Carolina, por me apoiarem não só nos momentos de dificuldade e tristeza, mas também por estarem felizes e presentes nas pequenas conquistas do dia a dia.

A todos os professores do curso de medicina da UFN, que de alguma forma contribuíram para a formação de uma profissional e de um ser humano melhor com o passar dos semestres. Aos meus colegas, que também fizeram parte dessa jornada, pois, afinal... ninguém se basta sozinho.

“Nasci num lar sem pão. Nele a minha mãe vivia de olhar magrinho e comprido, olhando se nas distâncias havia o que ela não tinha para me dar: comida, agasalho, remédios, conforto. Cresci menino triste, de olhos grossos de chorar e ventre mirrado de fome. Tornei-me adulto. Meus olhos são tristes, com olhar comprido, cheio de arvoredos de melancolia, sacudindo trapos de infância. Ternura é meu alimento. Ternura é só o que tenho para dar. Amo amar e ser amado com amor adoçado com ternura. Sou bom menino, debruçado sobre a cancela da vida, me encantando com as tropeadas do redomão de todas as existências, sem vontade de me tornar grande” – Valter Kerber.

RESUMO

O trabalho proposto apresenta um relato de caso sobre tumor de Wilms, com o objetivo de documentar e servir como fonte de conhecimento sobre um caso raro, com intuito de colaborar com a literatura médica nesse tipo de estudo. Criança de 3 anos e 4 meses, previamente hígida, compareceu ao pronto atendimento por constipação, dor abdominal, náuseas, vômitos e febre aferida de 38°C por 14 dias. No exame físico, foi constatado presença de grande massa palpável em flanco e fossa ilíaca direita de aproximadamente 10 centímetros, palpável no dorso da criança. Foi realizado uma ultrassonografia o qual se sugeriu tumor de Wilms, confirmado após a realização de uma tomografia computadorizada. Além disso, foi confirmada doença avançada em estágio IV por presença de metástases pulmonares em tomografia computadorizada. Foi dado início a quimioterapia neo adjuvante com redução significativa do tumor e metástases, e após isso, realizada nefrectomia total direita, associada a segmentectomia pulmonar esquerda. Por fim, a paciente foi submetida a radioterapia pulmonar e quimioterapia adjuvante, e atualmente se encontra em acompanhamento no Centro de Tratamento da Criança com Câncer no Hospital Universitário de Santa Maria. Por ser considerada uma doença rara, possui poucos relatos na literatura médica, o que fundamenta a importância de documentar o relato, a fim do assunto ser melhor conhecido e estudado.

Palavras chave: Tumor de Wilms; Nefroblastoma; Relato de caso.

ABSTRACT

The proposed work presents a case report of Wilms' tumor, with the objective of document and serve as a source of knowledge about a rare case, with the intuit of collaborating with the medical literature on this type of study. A child of 3 years and 4 months old, previously healthy, went to the emergency care for constipation, abdominal pain, nausea, vomit and measured fever of 38°C for 14 days. On physical examination, a large palpable mass was found on the right flank and iliac fossa of approximately 10 centimeters, palpable on the child's back. An ultrasonography was performed which suggested Wilms' tumor, confirmed after a computed tomography scan. In addition, advanced stage IV disease was confirmed by the presence of lung metastases on computed tomography. Neo-adjuvant chemotherapy was initiated with significant tumor and metastases reduction, and after that, total right nephrectomy, associated with left pulmonary segmentectomy was performed. Finally, the patient underwent lung radiotherapy and adjuvant chemotherapy, currently being followed up at Child's Cancer Treatment Center at University Hospital of Santa Maria. Because it is considered a rare disease, it has few reports in the medical literature, which justifies the importance of documenting the report, in order for the subject to be better known and studied.

Keywords: Wilms' Tumor; Nephroblastoma; Case report.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	7
2	REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1	História	8
2.2	Definição	8
2.3	Epidemiologia	8
2.4	Influência genética	9
2.5	Quadro clínico	9
2.6	Diagnóstico	9
2.7	Histopatologia	10
2.8	Estadiamento	11
2.8.1	Metástases	12
2.8.2	Tumor de Wilms bilateral	13
2.9	Tratamento	13
2.9.1	Tratamento clínico	13
2.9.2	Tratamento cirúrgico	15
2.10	Consequências	16
3	DESCRIÇÃO DO CASO	17
4	DISCUSSÃO	20
5	PRINCIPAIS ASPECTOS DO CASO	22
6	CONCLUSÃO	23
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

O Tumor de Wilms (TW), também chamado de nefroblastoma é um tipo maligno de tumor que atinge os rins, decorrente de precursores renais embrionários pluripotentes (LEE; A HABER, 2001). É o tumor renal mais frequente entre as crianças (VARAN, 2008), e cerca de 95% dos casos são diagnosticados em crianças menores de 10 anos, sendo que destes, a maioria se apresenta nos primeiros 5 anos de vida (NOONE *et al.*, 2015).

Por ser um tumor pediátrico, seu processo de formação possui intrínseca relação com a genética, principalmente pelos genes WT1 (LEE; A HABER, 2001) e perda de heterozigose em 11p, perda do gene 17p, ganho de gene 1q, perda de 1p e 16p (DENG *et al.*, 2016). Além disso, por ser nos rins, dentro da cavidade abdominal - com espaço permissível a expansão, o quadro clínico normalmente é assintomático em tumores precoces, sendo identificado apenas uma massa palpável no exame físico. Entretanto, quando mais avançados, podem apresentar-se com dor abdominal, náusea, vômitos e constipação (SILVA *et al.*, 2013).

Devido ao seu quadro clínico, apesar da realização de uma boa anamnese e exame físico propiciem o diagnóstico, normalmente a suspeita diagnóstica só é confirmada com exames de imagem, sendo a ultrassonografia o exame inicial de escolha (VARAN, 2008) e a tomografia ou ressonância magnética do abdome o exame de diagnóstico mais eficaz, também usado para estadiamento (SERVAES *et al.*, 2019).

Sua classificação histológica é de grande valia na determinação do regime quimioterápico, descrita em três grupos, sendo Tumor de Wilms com Histologia Favorável (FHWT), anaplasia focal e anaplasia difusa (WEIRICH *et al.*, 2001). Sua classificação avalia o grau de disseminação do tumor na criança com critérios de avaliação cirúrgica, patológica e radiológica (SERVAES *et al.*, 2019).

O tratamento é padronizado por grandes organizações como a Children's Oncology Group (DOME *et al.*, 2015), o que possibilitou uma grande melhora sobrevida global atual de mais de 85%, uma grande conquista para a oncologia pediátrica (HAN *et al.*, 2018). Esse tratamento é individualizado com base na idade do paciente ao diagnóstico, peso do tumor, presença ou não da perda de heterozigose (LOH) em 1p e 16q e integridade da resposta dos nódulos pulmonares após seis semanas de quimioterapia (ALDRINK *et al.*, 2019).

Com base no exposto, o trabalho tem como objetivo principal relatar o caso clínico de uma paciente de 3 anos e 4 meses, com constipação, dor abdominal, náuseas, vômitos e febre aferida de 38°C em picos, durante 14 dias, sem alívio após uso de sintomáticos e laxantes por prescrição médica. Será discutido sobre Tumor de Wilms, patologia diagnosticada a partir dos sintomas dessa paciente.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 História

Em 1814, Thomas F. Rance detalhou pela primeira vez o caso de um Tumor de Wilms (TW) em uma criança de 18 meses (RANCE, 1814), recebendo esse nome em 1899 pelo cirurgião Max Wilms, que o identificou como nefroblastoma e detalhou o tecido do tumor (WILMS, 1899). Desde então, houve uma grande evolução em relação a perspectiva de vida e tratamento de tumores renais, com uma taxa de sobrevivência em cinco anos que aumentou de 25% para ~90%, entre o fim dos anos 60 até o final da década de 90 (KROLL; PASSMORE; STILLER, 2004). Isso se deve pela evolução do tratamento chamado multimodal, criado por volta dos anos 80, que consiste em cirurgia combinada a quimioterapia e radioterapia, dependendo do nível de evolução da doença e associação ou não a outras síndromes genéticas (PRITCHARD-JONES; PRITCHARD, 2004).

2.2 Definição

O TW, também chamado de nefroblastoma é um tipo maligno de tumor que atinge os rins, decorrente de precursores renais embrionários pluripotentes (LEE; A HABER, 2001). Dentro dos tumores renais nas crianças, corresponde a 85% dos casos, sendo, portanto, o mais comum (LEVITT, 2011). Por mais que sua causa ainda permaneça desconhecida, sabe-se que há relação com síndromes genéticas, relacionando esses marcadores genéticos a aparecimento mais precoce da doença, a estratificação de risco, tratamento e estadiamento (DOME *et al.*, 2015).

2.3 Epidemiologia

O TW é o tumor renal mais frequente entre as crianças, e quando englobado aos outros tumores, é o 5º no ranking geral na pediatria (VARAN, 2008). De todos os casos de TW, 95% dos casos são diagnosticados em crianças menores de 10 anos, sendo que destes, a maioria se apresenta nos primeiros 5 anos de vida, sendo muito raro após os 15 anos (NOONE *et al.*, 2015). Em 5 a 8% dos casos, o TW se encontra bilateralmente (CHARLTON *et al.*, 2017). Sua incidência é de 1 a cada 10 mil crianças no mundo (HAN *et al.*, 2018) e uniforme no mundo inteiro, mas maior em crianças negras, sem diferença entre os sexos (FRIEDMAN, 2013).

2.4 Influência genética

O principal fator genético envolvido no TW é o gene supressor de tumor WT1, expresso no cromossomo 11 locus p13, descoberto em 1990 (DENG *et al.*, 2016), que é responsável pela formação do trato genitourinário e funções reguladoras no crescimento, diferenciação e apoptose das células do rim, gônadas, baço e mesotélio (LEE; A HABER, 2001). Quando inativado por polissomias, deleções ou adições erráticas, há uma maior tendência ao crescimento de TW (LEE; A HABER, 2001), sendo que 10% dos pacientes diagnosticados possuem essas mutações, gerando anormalidades da linha germinativa e anormalidades congênitas, podendo inclusive estar associado a outras síndromes como Síndrome WAGR (TW, aniridia, anormalidades genitourinárias e retardo mental), Síndrome de Beckwith – Wiedemann e Síndrome Denys-Drash (DENG *et al.*, 2016).

Contudo, já se sabe que outras expressões gênicas erráticas também têm relação com o TW, como CTNNB1, WTX, TP53, MYCN, CITED1, SIX2, TOP2A e CRABP2. Também se é conhecido que há a relação entre a perda de heterozigose (loss of heterozygosity - LOH) em 11p e perda do gene 17p e o nefroblastoma, além de outras regiões estarem em estudo como ganho de 1q, perda de 1p e 16p. Todos esses genes atualmente influenciam na determinação da terapia a ser usada em cada paciente individualmente, por sua mudança de estratificação, em estudos da Children's Oncology Group (COG) (DENG *et al.*, 2016).

2.5 Quadro clínico

O quadro clínico é majoritariamente assintomático em tumores precoces, sendo identificado uma massa palpável nas crianças pelos pais ou cuidadores, geralmente durante o banho supervisionado. Em quadros mais avançados, pode ocorrer hipertensão, hematúria, infecções do trato urinário, dor abdominal, náusea, vômitos, constipação, anorexia e perda ponderal (SILVA *et al.*, 2013).

A suspeita diagnóstica normalmente só é confirmada com exames de imagem, mas anamnese e exame físico são de extrema importância para diagnóstico precoce. No exame físico pode-se encontrar massa palpável no abdômen, de tamanho variável, mas geralmente não ultrapassa a linha média do corpo (VARAN, 2008).

2.6 Diagnóstico

Sobre os exames de imagem, a ultrassonografia (USG) é o exame inicial de escolha principalmente por ser mais acessível, livre de irradiação - importante especialmente nessa faixa

etária - e na sua execução, por mais que seja avaliador dependente, examina ambos os rins e seus vasos (FRIEDMAN, 2013). Se for confirmada a presença de uma massa abdominal, deve se determinar a origem da massa, se é retroperitoneal ou renal. Para diferenciar, massas extrarrenais geralmente deslocam o rim de seu espaço, enquanto massas renais distorcem o parênquima renal normal com o chamado “sinal de garra” no contorno da massa, além da movimentação da massa com a respiração da criança. (SERVAES *et al.*, 2019).

A USG e a tomografia computadorizada (TC) do abdome com contraste são técnicas de diagnóstico mais eficazes no estadiamento e acompanhamento dos pacientes, pois podem detectar o tamanho do tumor, a invasão da veia cava (determinante na escolha do tratamento pré-operatório), envolvimento tumoral dos linfonodos e metástases, existência de ascite ou ruptura do tumor (ALDRINK *et al.*, 2019). Confirmado a massa renal, a avaliação tomográfica dos pulmões pode ser realizada com ou sem contraste, embora o uso do contraste seja mais recomendado pela necessidade de avaliação dos hilos e presença de trombos intravasculares (presentes em 11% dos TW metastáticos) (SERVAES *et al.*, 2019).

Sobre a superioridade da TC ou da ressonância magnética (RM), ambos apresentam um desempenho diagnóstico equivalente no que se refere a estadiamento loco regional do nefroblastoma unilateral, e, portanto, fica a critério da instituição e disponibilidade do local. Se for escolhido a RM, o único ponto a ser levantado é a realização da TC de tórax antes da RM abdominal, pois em crianças menores é necessária a sedação para realização da RM e esse fator pode gerar obscurecimento de bases pulmonares por atelectasia (SERVAES *et al.*, 2019).

Recentemente, o uso da RM funcional apresentou avanço em pesquisa, o qual poderá dar informações sobre restos nefrogênicos do TW, através de uma RM em tempo real, e, por mais que ainda esteja em estudo, é um futuro para essa patologia (EHRlich, GODZINSKI, 2018).

Com relação aos exames laboratoriais, eles são usados para avaliar a condição clínica mais geral do paciente, e não como um diagnóstico, pois não existem marcadores específicos para TW. Achados como anemia, perda da função renal e/ou coagulopatias são importantes para determinar a gravidade do paciente (VARAN, 2008).

2.7 Histopatologia

A histopatologia microscópica do TW é trifásica, com componentes blastemais, epiteliais e estromais, na prática sendo de histologia mista ou blastérmica (KUMAR *et al.*, 2016). Além desses componentes mais comuns, também pode ser encontrado elementos neurais, osteóides e até mesmo cartilagem, mais raramente (DENG *et al.*, 2016).

Teorias indicam que ilhas persistentes de células embrionárias indiferenciadas, os “restos nefrogênicos”, sejam lesões precursoras com potencial para se desenvolver no TW, pois essas células persistem em um rim maduro, geram uma diferenciação incompleta de blastema metanéfrico em parênquima renal maduro (CHARLTON *et al.*, 2017). Macroscopicamente, é definido por uma grande massa heterogênea e esférica que substitui grande parte do rim, com cores entre o bronze e o cinza, com focos de hemorragia, formação de cistos e necrose (KUMAR *et al.*, 2016).

A classificação histológica é descrita pela COG em três grupos. O primeiro é chamado de Tumor de Wilms com histologia favorável (FHWT), responsável por cerca de 75% dos casos de tumores renais pediátricos, e são conceituados como a presença de células estromais (frequentemente são células de gordura maduras com bordas irregulares e indistintas em direção a medula renal), blastemais e epiteliais (mais numerosos e difusos, com esclerose), ou seja, não apresenta tecido anaplásico. O segundo e o terceiro são anaplasia focal e anaplasia difusa, respectivamente, responsáveis por aproximadamente 5% de todos os tumores renais pediátricos (WEIRICH *et al.*, 2001); (CHARLTON *et al.*, 2017).

Um estudo de coorte retrospectivo avaliou a influência da histologia do TW com a resposta a quimioterapia. Demonstrou que a alta proporção de células blastemais em biópsia foi associada a maior diminuição no volume do tumor com a quimioterapia neoadjuvante, enquanto que a alta presença de células estromais e epiteliais foi relacionado a menor alteração no volume tumoral. Ainda no mesmo estudo, se questionou sobre tipo anaplásico, pois aparentemente houve um aumento do tumor com a quimioterapia neoadjuvante (TASKINEN *et al.*, 2019).

2.8 Estadiamento

Segundo Jeffrey S. Dome (2012), o marcadores prognósticos mais importantes são a histologia do tumor e após ela o estágio do tumor, com resultados proporcionalmente piores conforme o avanço dos estágios, inclusive o estágio V, que é designado para tumores renais bilaterais, pois apresenta resultados inferiores aos tumores em estágio IV.

Os fatores da estratificação de risco para histologia favorável do TW (FHWT) incluem idade do paciente no diagnóstico, peso do tumor, presença ou não da perda de heterozigose (LOH) em 1p e 16q e integridade da resposta dos nódulos pulmonares após seis semanas de quimioterapia (ALDRINK *et al.*, 2019). Com avanços nos estudos dessa doença, recentemente foi encontrado outro possível fator de estratificação, o ganho do cromossomo 1q, presente em 30% das FHWT, relacionada a pior prognóstico, com menor tempo livre de eventos e menor taxa de sobrevivência, assim como LOH em 1p e 16q (GRATIAS *et al.* 2016).

A classificação é feita baseada na padronização divulgada pelo COG, o qual avalia o grau de disseminação do tumor na criança com critérios de avaliação cirúrgica, patológica e radiológica (SERVAES *et al.*, 2019). É feita em cinco estágios, nomeada em números romanos.

Quadro 1 - Classificação em estágios do Tumor de Wilms, sugerida pela COG

Estágio	Critérios
Estágio I	Tumor encapsulado, confinado a um rim, sem ruptura capsular intraoperatória, invasão do seio renal ou biópsia renal pré operatória, completamente ressecado sem doença micro ou macroscópica nos bordos da peça ressecada. Linfonodos sem lesão tumoral.
Estágio II	Tumor com ruptura da cápsula renal, invasão do seio renal, extensão para ureter ou veia renal. Sem biópsia renal pré operatória, completamente ressecado sem doença micro ou macroscópica nos bordos da peça ressecada. Linfonodos sem lesão tumoral.
Estágio III	Tumor com risco de tumor residual após nefrectomia, com lesão micro ou macroscópica nos bordos da peça ressecada. Tumor removido em mais de uma peça cirúrgica. Envolvimento linfonodal adjacente confirmado em avaliação patológica. Biópsia tumoral pré operatória realizada.
Estágio IV	Presença de metástases a distância, incluindo linfonodos distantes aos rins.
Estágio V	Presença de Tumor de Wilms bilateral.

Fonte: Produzida pelo autor com base nos dados de (SERVAES *et al.*, 2019).

2.8.1 Metástases

As metástases mais comuns do TW se encontram no pulmão e no fígado, sendo que aproximadamente 10% dos pacientes que são diagnosticados com TW apresentam metástases no momento do diagnóstico. O diferencial a ser apontado é de que, no nefroblastoma, as metástases influenciam apenas no aumento do tratamento sistêmico, com exposição ou não a radioterapia (tanto metástases pulmonares quanto hepáticas) dependendo de sua resposta a quimioterapia, mas não influencia em contraindicação de intervenção cirúrgica ou tratamento curativo (ALDRINK *et al.*, 2019). Metástases em linfonodos mediastinais e hilares são incomuns (SERVAES *et al.*, 2019).

2.8.2 Tumor de Wilms bilateral

O Tumor de Wilms Bilateral (BWT) é a presença do tumor nos dois rins da criança simultaneamente, sendo necessário buscar preservar o máximo de tecido renal possível, pesquisar e compreender a fisiopatologia genética e claro, tentar aumentar a sobrevida desses pacientes, sendo, atualmente, um desafio aos médicos oncologistas pediátricos (CHARLTON *et al.*, 2017). Essa população é diferenciada pois o BWT é, em conjunto ao TW com histologia desfavorável, presença de marcadores moleculares e TW recidivante, formador de um grupo que representa cerca de 25% de todas as crianças com TW em que a taxa de sobrevivência e tempo livre de eventos é significativamente menor (SERVAES *et al.*, 2019).

Não só a mortalidade é alta, mas também a morbidade, em que o desenvolvimento de insuficiência renal crônica é presente em cerca de 8%, alta quando comparada a TW unilateral (~0,7%). Isso é compreensível quando estudos indicam que somente 38,6% dos pacientes permanecem com porções renais bilaterais na nefrectomia poupadora de néfrons, e, por mais que a chance de recidiva foi estatisticamente maior com essa técnica cirúrgica isolada, parece que o complemento de radioterapia ou quimioterapia adjuvante seja a melhor opção de tratamento. A taxa de recidiva é considerada alta, cerca de 20%, em que é a determinante em 74% das mortes por BWT (HAN *et al.*, 2018).

2.9 Tratamento

2.9.1 Tratamento clínico

O tratamento padronizado do nefroblastoma possibilitou uma grande melhora na sobrevida global atual de mais de 85%, sendo um dos grandes marcos de conquista da oncologia pediátrica (HAN *et al.*, 2018). Grande parte do sucesso terapêutico se dá pelo trabalho padronizado do Children's Oncology Group (COG) e da International Society of Pediatric Oncology (SIOP), responsáveis pelas diretrizes de tratamento mais recentes (DOME *et al.*, 2015).

As abordagens frente ao TW levam em consideração o estágio que o tumor se encontra e seu subtipo histológico (PRITCHARD-JONES; PRITCHARD, 2004). Resumidamente, no continente europeu o tratamento constitui-se em em quimioterapia pré-cirúrgica, seguida de remoção cirúrgica com ou sem quimioterapia / radioterapia pós-operatória. Para decisão desta segunda etapa, se analisa principalmente a histologia e o estágio do tumor. A quimioterapia neoadjuvante tem como objetivo reduzir o tamanho do tumor, para fins de facilitar a cirurgia (ILLADE *et al.*, 2018).

Em tumores unilaterais, mas em estágio IV com metástases pulmonares, o estudo AREN0533 sugeriu o tratamento inicial composto por nefrectomia radical e amostra de linfonodos. Na adjuvância, usou-se vincristina, dactinomicina e doxorubicina, o chamado “DD4A” por seis semanas. Houve a substituição de radioterapia pulmonar (defendido pelo estudo NWTS), por quimioterapia continuada. A conduta dependia da resposta a essas metástases, encaixadas em duas possíveis respostas: resposta completa do nódulo, em que se continuava recebendo a mesma quimioterapia sem radioterapia; e resposta incompleta, em que se continuava com DD4A, acrescentando ciclofosfamida / etoposide (o “regime M”), e radioterapia pulmonar. Além disso, pacientes com LOH em 1p e 16q receberam maior regime quimioterápico. Nesse estudo, encontrou-se uma sobrevida global de 95,6% e uma sobrevida livre de eventos em 4 anos de 85,4%, superior ao estudo NWTS-5, que obteve uma sobrevida global de 84% e uma sobrevida livre de eventos em 4 anos de 72,5% (DIX *et al.*, 2018). Com esse estudo aplicado na prática, encorajou cirurgiões a realizar biópsia das lesões pulmonares que eram duvidosas radiologicamente e não responderam a quimioterapia, para descartar lesões benignas, evitando, dessa forma, uma exposição exagerada a quimioterapia e radioterapia (ALDRINK *et al.*, 2019).

Já em tumores bilaterais, o estudo AREN0534 administrou quimioterapia pré-nefrectomia com o objetivo de realizar nefrectomias parciais bilaterais. A terapia começava com uma indução inicial de três drogas, o “regime VAD”, composto por vincristina, dactinomicina e doxorubicina por 6 semanas, sendo um ciclo por três semanas, totalizando dois ciclos. Depois, era realizado exames de imagem e se analisaram três possíveis respostas: se nenhuma resposta ao tratamento, eram realizadas biópsias para avaliar a razão histológica da não reação; se resposta parcial mas não o suficiente para cirurgia, se complementava com mais dois ciclos da mesma quimioterapia já citada; e se resposta satisfatória a ponto de realização da cirurgia citada acima, ela era realizada. Por fim, nos casos em que foram necessários 4 ciclos de regime VAD, ao final de 12 semanas era realizada a cirurgia definitiva. Como resultado, ele apresentou uma sobrevida global de 94,16% e uma sobrevida livre de eventos de 82,1%, resultados superiores quando comparado ao estudo NWTS-5, que possui uma sobrevida global de 80,8% e uma sobrevida livre de eventos de 56% (EHRlich *et al.*, 2017).

Com relação a eventos intraoperatórios, caso haja o derramamento tumoral constatado durante a cirurgia, a terapia pós operatória precisa ser adaptada, com estudos mostrando que baixas doses de radiação na área que foi constatada o derramamento seja um tratamento efetivo, quando comparado a pacientes no mesmo quadro que não receberam nenhum tratamento (ALDRINK *et al.*, 2019).

Por fim, com relação ao prognóstico, por mais que haja um grande avanço no tratamento do TW, com grande aumento de sobrevida em 5 anos, o pior prognóstico relacionado a histologia está na presença de histologia anaplásica (ILLADE *et al.*, 2018). Pacientes com LOH em 1p e 16 q possuem tempo de vida e tempo sem eventos 10% menores quando comparados ao restante dos pacientes (DIX *et al.*, 2018). Além disso, todos pacientes necessitam de acompanhamento indefinido pelos níveis de submissão as possíveis toxicidades pela quimioterapia, além do aparecimento de segundos tumores, principalmente pela condição de rim único desses indivíduos (ILLADE *et al.*, 2018).

2.9.2 Tratamento cirúrgico

Uma das etapas que esteve presente no decorrer das décadas e continua a ser utilizada como tratamento é a cirurgia para ressecção completa do TW. É baseada na eliminação total da doença local com avaliação histopatológica e estadiamento linfonodal para estratificação de risco e definição de tratamento pós operatório. Não há consenso entre número mínimo de linfonodos a serem retirados, mas há estudos que demonstram que aumenta a probabilidade de encontrar um linfonodo positivo quando a amostragem é ≥ 7 linfonodos (NANDA *et al.*, 2016). O procedimento padrão para TW unilateral é a nefroureterectomia radical unilateral com amostragem de linfonodos, associada a exploração peritoneal completa e amostragem de nódulos hilares e em aortocava (ALDRINK *et al.*, 2019).

Com relação a glândula adrenal, estudos recentes sugerem mudança da conduta cirúrgica padrão, antes realizado adrenalectomia ipsilateral ao TW em todas as cirurgias. Atualmente, se sugere que se a glândula for facilmente separada do tumor, não é indicado a retirada da mesma, pois apresenta invasão tumoral em $< 5\%$ dos casos (KIERAN *et al.*, 2013). Sobre contraindicações cirúrgicas, são muito pontuais e específicas, relacionadas a um risco muito alto na anestesia, resultando então, em uma grande maioria que é indicada a cirurgia para ressecção do tumor (ALDRINK *et al.*, 2019).

Outro ponto importante a ser considerado é a presença ou não de derramamento tumoral intraoperatório, devendo ser documentado pelo cirurgião por mudar o tratamento pós operatório. É mais comum em tumores maiores de 12 centímetros, em uso da incisão paramediana ou no flanco, com ruptura do tumor durante a cirurgia, ou ainda se acometimento tumoral no ureter ou trombo tumoral intravascular (GOW *et al.*, 2013).

2.10 Consequências

Em cerca de 25% dos pacientes submetidos ao tratamento do nefroblastoma acabam por sofrer condições crônicas de saúde como consequência, como infertilidade (pelo uso da ciclofosfamida, que prejudica a fertilidade em homens e mulheres), afetando também a função cardíaca (pela dose cumulativa de doxorubicina), doença pulmonar restritiva (consequência da irradiação radioterápica pulmonar), além da falência renal (principalmente em casos com exposição à radiação, BWT e síndrome congênita) (GRATIAS *et al.* 2016); (WONG *et al.*, 2016). Contudo, o risco de insuficiência renal em 20 anos após o tratamento de um FHWT unilateral e não sindrômico é de 0,6% (ALDRINK *et al.*, 2019). Dessa forma, um dos grandes objetivos para o futuro do tratamento do nefroblastoma sem dúvida é otimizar ainda mais a terapia para buscar a redução da toxicidade para evitar essas consequências a longo prazo (SERVAES *et al.*, 2019).

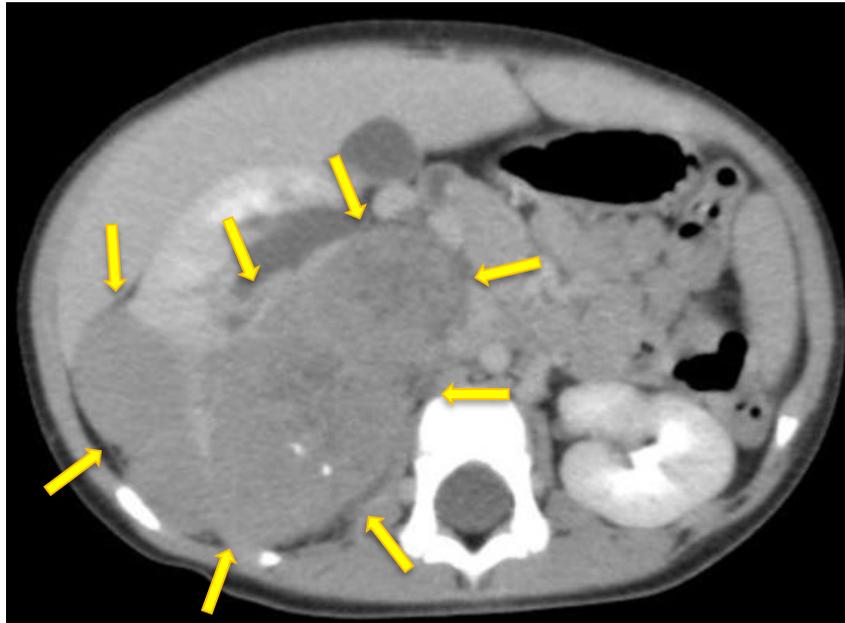
3 DESCRIÇÃO DO CASO

Paciente Y.N.O.S, sexo feminino, 3 anos e 4 meses de idade, previamente hígida, foi levada ao pronto atendimento pediátrico do Hospital Universitário de Santa Maria pela mãe, com queixa de há 14 dias dor abdominal, náuseas, vômitos, inapetência e febre em picos, ao final da tarde e madrugada aferida por termômetro, em média medindo 38°C, associada a constipação, evacuando um líquido de aspecto escurecido, sem perda ponderal. No momento da consulta, a criança não referiu dor, ativa, falando e brincando normalmente. Ao exame físico, o constatou-se presença de uma grande massa palpável em flanco direito. A criança estava em uso de laxantes e sintomáticos, prescritos em outros três atendimentos prévios sem melhora, sendo então encaminhada ao HUSM.

No HUSM, o médico descreveu no exame físico abdominal RHA+, abdome plano, indolor à palpação superficial ou profunda, timpânico à esquerda, com grande massa palpável em flanco e fossa ilíaca direita de aproximadamente 10cm, palpável até o dorso. Sem demais achados relevantes no restante do exame físico. Solicitou-se uma radiografia de abdômen, o qual não apresentava sinais de fecaloma, (pela ausência de distensão importante de alças e ausência de imagem sugestiva). Dessa forma, foi solicitado um ultrassom de abdômen, que apontou presença de lesão renal direita, não atravessando a linha média, sugestiva de Tumor de Wilms.

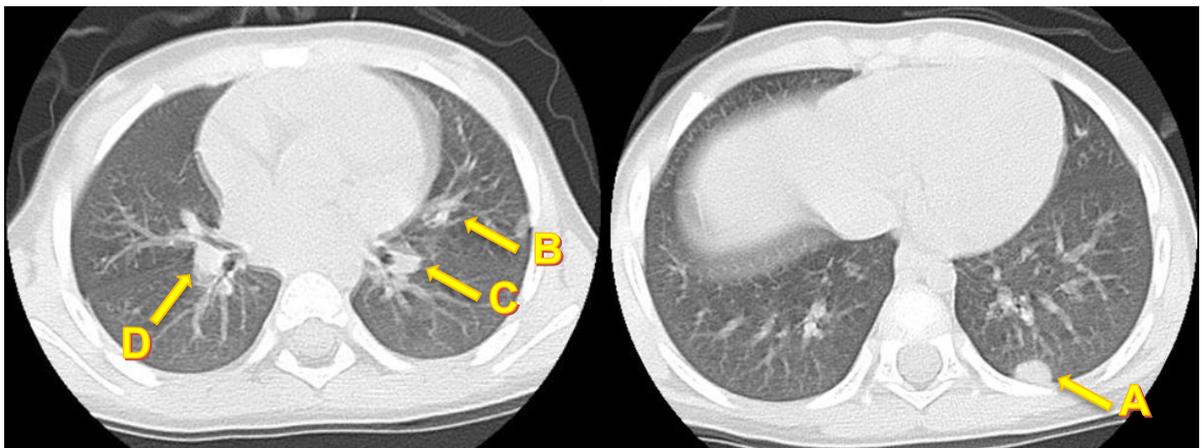
Para complementação diagnóstica, foi realizado TC (tomografia computadorizada) de abdome com contraste, que evidenciou volumosa massa originária do rim direito, heterogênea, com algumas áreas liquefeitas e calcificações de permeio, apresentando realce irregular pelo contraste, medindo cerca de 12,0 x 7,0 x 6,5 cm (CC x LL x AP). A lesão se estendia até a linha média do abdome e inferiormente até a fossa ilíaca direita. O parênquima renal deste lado era distorcido e deslocado anteriormente associado a uronefrose unilateral. Apresentava linfonodos de difícil delimitação, com aparentes linfonodomegalias retroperitoneais / perilesionais. Já o rim esquerdo, apresentava forma, dimensões e contornos eram habituais excretando a substância de contraste nas fases obtidas. Os achados descritos na imagem foram descritos como sugestivos de nefroblastoma.

Figura 1 - Tomografia computadorizada do abdome, com flechas delimitando a extensão da lesão renal.



Fez-se, o diagnóstico de Tumor de Wilms, e, pelas dimensões da lesão havia risco de metástases pulmonares, sendo realizado uma TC de tórax. O exame evidenciou imagens nodulares justapleurais no pulmão esquerdo, no segmento basal posterior com 0,8 cm (A), segmento superior com 0,5 cm (B) e ápice posterior com 0,3 cm (C) e no pulmão direito no segmento superior do lobo inferior (justacissural) com 0,4 cm (D) (implantes secundários). A paciente foi internada no serviço, e diagnosticada com nefroblastoma estágio IV, pois metástases pulmonares estavam presentes.

Figura 2 - Tomografia computadorizada do tórax, com flechas indicando as lesões metastáticas descritas em texto.



Após o diagnóstico, foi iniciado o tratamento, com a primeira semana de quimioterapia, um dia após sua internação. Toda sua quimioterapia neoadjuvante permaneceu em acompanhamento no ambulatório de hematologia e oncologia do HUSM - Centro de Tratamento da Criança com Câncer (CTCriaC).

Após o término da quimioterapia neoadjuvante, a paciente foi submetida a uma nova TC de abdome e tórax. Na TC de tórax, exame evidenciou que, comparando com o exame anterior já mencionado, houve redução das dimensões e no número dos nódulos pulmonares, permanecendo somente o nódulo de 0,3 cm no segmento posterior do lobo inferior do pulmão esquerdo. Já na TC de abdômen, também comparado ao anterior, relata que houve importante redução das dimensões da lesão junto ao rim direito, tendo no atual estudo as medidas de 5,0 cm x 3,8 cm x 1,8 cm (CC x LL x AP), permanecendo algumas áreas calcificadas e outra liquefeitas, com leve deslocamento anterior do rim e irregularidades da superfície da face posterior.

A paciente internou no HUSM para nefrectomia e exérese da metástase pulmonar em março de 2019. A cirurgia foi descrita como nefrectomia total direita, limpa, e segmentectomia pulmonar esquerda sem intercorrências durante o procedimento cirúrgico, e o médico cirurgião a caracterizou como um tumor renal que parecia envolver mais segmento inferior na palpação, além de poucos linfonodos visíveis na macroscopia. Recebeu alta após melhora clínica e laboratorial, 10 dias após sua internação. A peça cirúrgica foi encaminhada ao anatomopatológico, o qual foi descrita como estadiamento patológico de estágio I, descrito como risco intermediário.

Foi realizada radioterapia pulmonar e quimioterapia adjuvante. A paciente foi submetida a uma nova radiografia de tórax, a qual foi descrita como pulmões normoexpandidos, sem opacidades consolidativas, seios costofrênicos livres e mediastino centrado. A paciente mantém o acompanhamento até os dias atuais, no HUSM - CTCriaC.

4 DISCUSSÃO

Quando comparado o caso desta paciente com a literatura, notam-se diversas similaridades que corroboram com os diversos estudos já bem embasados. Primeiramente, a idade da paciente de 3 anos e 4 meses vai ao encontro da informação de que a maioria dos diagnósticos de nefroblastoma acontece nos primeiros 5 anos de vida (NOONE *et al.*, 2015).

Sobre seu quadro clínico, a paciente apresentava como principal sintoma a constipação há 14 dias, associada a dor abdominal, náuseas, vômitos, inapetência e febre aferida. Silva *et al.* (2013) aponta que em quadros avançados ocorre constipação, náusea, vômitos, dor abdominal e anorexia, os mesmos sintomas da paciente, e seu quadro avançado se justifica pelo grande volume tumoral encontrado após os exames de imagem e presença de metástases. Por fim, conforme apontado pelo mesmo autor de que os tumores precoces são assintomáticos, uma vez que antes do episódio pontual relatado, a paciente não apresentou nenhum tipo de sinal ou sintoma.

O exame físico da paciente apresentou uma grande massa palpável em flanco direito, se estendendo até fossa ilíaca direita de aproximadamente 10 cm, concordando com Varan (2008), que descreve o mesmo exame. Como previsto na literatura, o exame de investigação inicial foi a ultrassonografia que apontou presença de lesão renal direita, não atravessando a linha média, e, por mais que não especificado o “sinal em garra” descrito por Servaes *et al.* (2019), a lesão foi sugestiva de TW, deixando implícito que os critérios de descarte de lesão extra renal foi realizado.

A TC de abdômen também possui respaldo na literatura, e sua escolha frente a RM provavelmente foi em virtude de custos e disponibilidade, visto que a paciente foi atendida em um hospital público, amparado pelo SUS. Já se sabe que não há diferença entre esses dois exames no que tange ao diagnóstico segundo Servaes *et al.* (2019). Com a TC, foi dimensionado a extensão tumoral e suas características, que constataram ser uma lesão mais avançada e, portanto, justificável a realização da TC de tórax para avaliação de metástases.

Foi constatado a presença de metástases pulmonares, sendo conhecido ser o sítio mais comum e presente em cerca de 10% dos pacientes com diagnóstico de nefroblastoma, determinante na decisão do tratamento neoadjuvante (ALDRINK *et al.*, 2019). Aldrink *et al.* (2019) também aponta que pela classificação sugerida pela COG, essa paciente se encontra em Estágio IV, uma vez que apresenta metástases em sítios a distância. Acredita-se que a relação com fatores genéticos não foi pesquisada uma vez que não havia citação em prontuário, o que impede a avaliação se a paciente apresentava algum tipo de mutação ou síndrome que pudesse ser correlacionada como origem ou motivador do TW.

Com relação ao seu tratamento clínico, a paciente recebeu quimioterapia neoadjuvante, não como sugerida pelo estudo AREN0533 para tumores em estágio IV, com metástases pulmonares, em que se realizou primeiramente a cirurgia e, após isso, a avaliação da resposta das metástases com base no regime quimioterápico (DIX *et al.*, 2018). Entretanto, outros autores, Illiade *et al.* (2018), relataram que a quimioterapia neoadjuvante tem como objetivo reduzir o tamanho do tumor, para fins de facilitar a cirurgia, o que aconteceu neste caso, com redução de 12,0 x 7,0 x 6,5 cm no diagnóstico para 5,0 cm x 3,8 cm x 1,8 cm (CC x LL x AP) após a quimioterapia neoadjuvante. Além disso, suas metástases pulmonares também reduziram, restando apenas uma com resposta parcial de 0,8 cm para 0,3 cm.

Com a redução de suas lesões, a segunda etapa do tratamento prevista por Illiade *et al.* (2018) é a remoção do tumor cirurgicamente, o qual a paciente foi submetida. O cirurgião não detalhou a quantidade de linfonodos retirados da lesão, ou se foi retirado algum em si. Isso vai de encontro ao sugerido por Nanda *et al.* (2016), pois para determinar a ressecção completa do TW, é necessário ter a eliminação total da doença local com avaliação histopatológica e estadiamento linfonodal para estratificação de risco e definição de tratamento pós operatório, o que não foi possível, ou pelo menos não foi descrito neste caso.

Aldrink *et al.* (2019) também sugere que a nefroureterectomia radical unilateral com amostragem de linfonodos, associada a exploração peritoneal completa e amostragem de nódulos hilares e em aortocava é o procedimento padrão para TW unilateral. Sobre a histopatologia, foi descrito como estágio I, ou seja, padronizado pela COG e descrito por Servaes *et al.* (2019) como tumor completamente ressecado sem doença micro ou macroscópica nos bordos da peça ressecada.

Por fim, como a paciente apresentou resposta incompleta em uma das metástases pulmonares após o primeiro ciclo, foi indicado o uso de radioterapia pós cirúrgica para complementar o tratamento, como no estudo de Dix *et al.* (2018). Ela recebeu tratamento radioterápico pulmonar. Após a cirurgia também complementou o tratamento com quimioterapia adjuvante, como abordado no estudo AREN0533 por DIX *et al.*, (2018). Além disso, mantém acompanhamento no centro oncológico de referência para controle de exames e possíveis consequências ao tratamento quimio e radioterápico pois cerca de ¼ de todos pacientes terão algum tipo de repercussão negativa pelo tratamento segundo WONG *et al.*, (2016).

5 PRINCIPAIS ASPECTOS DO CASO

O caso, além de ser de uma patologia rara, que atinge cerca de 1 em cada 10 mil crianças no mundo, os artigos encontrados sobre a patologia são quase em sua totalidade europeus, havendo escassez de dados brasileiro sobre a realidade do diagnóstico clínico, de imagem e tratamento neste país. Não foram encontrados estudos clínicos em centros brasileiros, ou ainda os resultados das crianças brasileiras com base nos estudos de terapia sugeridos pela COG nas literaturas analisadas.

Sobre estes quesitos, o caso clínico em específico chama a atenção por sua demora no diagnóstico mesmo com um tumor de tamanho significativo, palpável, em um país que, mesmo que não se tenha recursos de imagem a pronta disposição para o médico, a clínica com anamnese e exame físico sempre será a soberania da medicina. Saber diferenciar constipação e obstrução intestinal, seja pelo motivo que for, sempre deverá ser acompanhado de exame físico, para descartar justamente massas palpáveis e patologias raras como nefroblastoma.

Evidente que o dia a dia do médico de pronto atendimento não é o ideal, com superlotações por falta de um bom atendimento primário na cidade de Santa Maria, e seria utópico dissertar sobre um ambiente ideal atualmente. Todavia, em um país em desenvolvimento como o Brasil, em que exames nem sempre estão a pronta disposição, anamnese e exame físico se tornam ainda mais essenciais para o diagnóstico diferencial no exercício da medicina.

6 CONCLUSÃO

Este trabalho descreveu o caso de uma paciente de 3 anos e 4 meses, feminino, com queixa de constipação há 14 dias, associado a dor abdominal, náuseas, vômitos e inapetência. Após sucessivos atendimentos com prescrição de apenas sintomáticos, foi encaminhada ao Pronto Atendimento Pediátrico do HUSM, o qual no exame físico foi relatado grande massa palpável em flanco e fossa ilíaca direita de aproximadamente 10cm, palpável no dorso.

Na investigação de seu caso, os exames de imagem confirmam o diagnóstico de TW e evidenciam metástases pulmonares de tamanhos variáveis. A criança foi submetida a terapia quimioterápica neoadjuvante, com redução dos tumores e metástase, seguido por retirada cirúrgica do nefroblastoma e da metástase pulmonar remanescente. Foi submetida também a radioterapia pós cirúrgica, associada a terapia quimioterápica adjuvante, atualmente em acompanhamento no CTCriaC.

Além da descrição do caso, foi desenvolvida uma revisão da literatura sobre essa doença, sobre aspectos clínicos de quadro sintomático, diagnóstico, epidemiologia e tratamento, assim como aspectos cirúrgicos de tratamento. Também se salientou a importância do diagnóstico com anamnese e exame físico, pela palpabilidade da tumoração no abdome das crianças em quadros mais avançados.

Assim, o diagnóstico adequado dessa patologia rara é de extrema importância. Justamente por sua raridade muitas vezes não é considerada como hipótese diagnóstica apresentando atraso em seu diagnóstico. Neste trabalho se evidenciou como um exame físico muda a conduta clínica de um médico, frente a possibilidade de hipóteses diagnósticas e, inclusive, investigação para chegar a um diagnóstico definitivo. Em um país que sua rede de cuidado a saúde do brasileiro tem como base o Sistema Único de Saúde (SUS), com recursos de imagem escassos e concentrados em grandes centros de tratamento, é imprescindível saber diferenciar quando investigar a doença por possibilidade de ser alguma patologia mais grave, e não há como fazer isso sem, no mínimo, uma avaliação semiologicamente completa da criança, ainda mais quando isso não demanda absolutamente nenhum custo ao SUS.

Além disso, mostrou-se que a realidade brasileira frente a tratamento quimioterápico no SUS é completamente diferente. É um sistema que fornece tratamento 100% gratuito a toda a população, e, portanto, incomparável com relação a disponibilidade de tratamento com qualquer outro país no globo. Por isso, independente da literatura padronizada pelas organizações internacionais, este trabalho mostra como o SUS se comporta frente ao tratamento do TW, pois esse sistema de fato possui limitações, como quais drogas estão disponíveis para tratamento.

Dessa forma, fica a cargo da equipe médica do serviço de referência em tratamento oncológico pediátrico a adaptar da melhor maneira possível os tratamentos padronizados de referência da COG, transformando-se em um tratamento individualizado para cada criança. Por esses motivos, o TW não apresenta grande quantidade de artigos científicos, principalmente de centros brasileiros, ou padronizações de tratamento dentro do SUS, justificando-se, com isso, sua grande importância de detalhamento.

REFERÊNCIAS

ALDRINK, Jennifer H.; HEATON, Todd E.; DASGUPTA, Roshni; LAUTZ, Timothy B.; MALEK, Marcus M.; ABDESSALAM, Shahab F.; WEIL, Brent R.; RHEE, Daniel S.; BAERTSCHIGER, Reto; EHRLICH, Peter F.. Update on Wilms tumor. **Journal Of Pediatric Surgery**, [S.L.], v. 54, n. 3, p. 390-397, mar. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.09.005>. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7542630/>. Acesso em: 17 nov. 2020.

CHARLTON, Jocelyn; IRTAN, Sabine; BERGERON, Christophe; PRITCHARD-JONES, Kathy. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. **Expert Reviews In Molecular Medicine**, [S.L.], v. 19, p. 1-2, 2017. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/erm.2017.8>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28716159/>. Acesso em: 27 jun. 2020.

DENG, Changkai; DAI, Rong; LI, Xuliang; LIU, Feng. Genetic variation frequencies in Wilms' tumor: a meta-analysis and systematic review. **Cancer Science**, [S.L.], v. 107, n. 5, p. 690-699, 18 mar. 2016. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/cas.12910>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26892980/>. Acesso em: 17 nov. 2020.

DIX, David B.; SEIBEL, Nita L.; CHI, Yueh-Yun; KHANNA, Geetika; GRATIAS, Eric; ANDERSON, James R.; MULLEN, Elizabeth A.; GELLER, James I.; KALAPURAKAL, John A.; PAULINO, Arnold C.. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: a report from the children's oncology group aren0533 study. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 36, n. 16, p. 1564-1570, 1 jun. 2018. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2017.77.1931>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29659330/>. Acesso em: 14 abr. 2020.

DOME, Jeffrey S.; FERNANDEZ, Conrad V.; MULLEN, Elizabeth A.; KALAPURAKAL, John A.; GELLER, James I.; HUFF, Vicki; GRATIAS, Eric J.; DIX, David B.; EHRLICH, Peter F.; KHANNA, Geetika. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors. **Pediatric Blood & Cancer**, [S.L.], v. 60, n. 6, p. 994-1000, 19 dez. 2012. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.24419>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23255438/>. Acesso em 19 jun. 2020.

DOME, Jeffrey S.; GRAF, Norbert; GELLER, James I.; FERNANDEZ, Conrad V.; MULLEN, Elizabeth A.; SPREAFICO, Filippo; HEUVEL-EIBRINK, Marry van Den; PRITCHARD-JONES, Kathy. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: progress through international collaboration. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 33, n. 27, p. 2999-3007, 20 set. 2015. American Society of Clinical Oncology (ASCO). <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.62.1888>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26304882/>. Acesso em: 17 nov. 2020.

EHRLICH, Peter; CHI, Yuen Y.; CHINTAGUMPALA, Murali M.; HOFFER, Fred A.; PERLMAN, Elizabeth J.; KALAPURAKAL, John A.; WARWICK, Ann; SHAMBERGER, Robert C.; KHANNA, Geetika; HAMILTON, Tom E.. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With Bilateral Wilms Tumor (AREN0534). **Annals Of Surgery**, [S.L.], v. 266, n. 3, p. 470-478, set. 2017. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1097/sla.0000000000002356>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28795993/>. Acesso em: 14 abr. 2020.

EHRLICH PF, GODZINSKI J. Use of functional MRI and Nephron Sparing surgery. In: Pritchard-Jones K, Dome JS, editors. **Renal Tumors of Childhood: Biology and Therapy**. New York: Springer; 2018, p. 187–207.

FRIEDMAN, Alan. D.. Wilms Tumor. *Pediatrics In Review*, [S.L.], v. 34, n. 7, p. 328-330, 1 jul. 2013. **American Academy of Pediatrics (AAP)**. <http://dx.doi.org/10.1542/pir.34-7-328>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23818087/>. Acesso em: 19 jun. 2020.

GOW, Kenneth W.; BARNHART, Douglas C.; HAMILTON, Thomas E.; KANDEL, Jessica J.; CHEN, Mike K.s.; FERRER, Fernando A.; PRICE, Mitchell R.; MULLEN, Elizabeth A.; GELLER, James I.;

GRATIAS, Eric J.. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the children's oncology group (cog) renal tumors committee. **Journal Of Pediatric Surgery**, [S.L.], v. 48, n. 1, p. 34-38, jan. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.10.015>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23331790/>. Acesso em: 26 nov. 2020.

GRATIAS EJ, DOME JS, JENNINGS LJ, CHI YY, TIAN J, ANDERSON J, GRUNDY P, MULLEN EA, GELLER JI, FERNANDEZ CV, PERLMAN EJ. Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group. **J Clin Oncol**. 2016 Sep 10;34(26):3189-94. doi: 10.1200/JCO.2015.66.1140. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27400937/>. Acesso em: 26 nov. 2020.

HAN, Qilei; LI, Kai; DONG, Kuiran; XIAO, Xianmin; YAO, Wei; LIU, Gongbao. Clinical features, treatment, and outcomes of bilateral Wilms' tumor: a systematic review and meta-analysis. **Journal Of Pediatric Surgery**, [S.L.], v. 53, n. 12, p. 2465-2469, dez. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.08.022>. Disponível em: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(18\)30528-1/fulltext](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(18)30528-1/fulltext). Acesso em: 17 nov. 2020.

ILLADE, Laura; HERNANDEZ-MARQUES, Carmen; CORMENZANA, Maria; LASSALETTA, Álvaro; CATALÁN, Maitane Andión; RUANO, David; FIORAVANTTI, Victoria; LÓPEZ, Luis Madero. Tumor de Wilms: revisión de nuestra experiencia en los últimos 15 años. **Anales de Pediatría**, [S.L.], v. 88, n. 3, p. 140-149, mar. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2017.03.019>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28479004/>. Acesso em: 19 jun. 2020.

KIERAN K, ANDERSON JR, DOME JS, EHRlich PF, RITCHEY ML, SHAMBERGER RC, PERLMAN EJ, GREEN DM, DAVIDOFF AM. Is adrenalectomy necessary during unilateral nephrectomy for Wilms Tumor? A report from the Children's Oncology Group. **J Pediatr Surg**. 2013 Jul;48(7):1598-603. doi:10.1016/j.jpedsurg.2013.04.019. PMID: 23895979; PMCID: PMC5652039. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23895979/>. Acesso em: 26 nov. 2020.

KROLL, ME; PASSMORE, SJ; STILLER, CA. Childhood cancer - UK. In: Toms JR (ed) *CancerStats Monograph 2004*. **Cancer Research UK**, London, p. 63-72, 2004.

KUMAR, V.; ABBAS, A.; FAUSTO, N. **Robbins e Cotran – Patologia – Bases Patológicas das Doenças**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016;

LEE, Sean Bong; A HABER, Daniel. Wilms Tumor and the WT1 Gene. **Experimental Cell Research**, [S.L.], v. 264, n. 1, p. 74-99, mar. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1006/excr.2000.5131>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11237525/>. Acesso em: 23 jun. 2020.

LEVITT, Gill. Renal tumours: long-term outcome. **Pediatric Nephrology**, [S.L.], v. 27, n. 6, p. 911-916, 27 set. 2011. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-011-1998-3>. Disponível em <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21947271/>. Acesso em: 19 jun. 2020.

NANDA, Ronica H.; SHEHATA, Bahig M.; KHOSHNAMEH, Nasim; DURHAM, Megan; KIM, Sungjin; SELWANES, Wasim; CHEN, Zhengjia; ZHANG, Chao; ESIASHVILI, Natia. Impact of lymph node evaluation in adjuvant and neoadjuvant chemotherapy settings on survival outcomes in Wilms tumour: a review of 185 cases from a single institution. **Pathology**, [S.L.], v. 49, n. 1, p. 19-23, jan. 2017. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pathol.2016.09.062>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27913041/>. Acesso em: 26 nov. 2020.

NOONE AM, HOWLADER N, KRAPCHO M, MILLER D, BREST A, YU M, RUHL J, TATALOVICH Z, MARIOTTO A, LEWIS DR, CHEN HS, FEUER EJ, CRONIN KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2015, **National Cancer Institute**. Bethesda, MD. Disponível em: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/#citation. Acesso em: 27 nov. 2020.

PRITCHARD-JONES, K; PRITCHARD, J. Success of clinical trials in childhood Wilms' tumour around the world. **The Lancet**, [S.L.], v. 364, n. 9444, p. 1468-1470, out. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)17289-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)17289-9). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500874/>. Acesso em 19 jun. 2020.

RANCE, Thomas F.. Case of Fungus Hæmatodes of the Kidnies. **Medical And Physical Journal**. London, vol 32 (185), p. 19-25. 11 jul. 1814. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5713550/>. Acesso em: 19 jun. 2020.

SERVAES, Sabah E.; HOFFER, Fredric A.; SMITH, Ethan A.; KHANNA, Geetika. Imaging of Wilms tumor: an update. **Pediatric Radiology**, [S.L.], v. 49, n. 11, p. 1441-1452, out. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00247-019-04423-3>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00247-019-04423-3>. Acesso em: 17 nov. 2020.

SILVA MENEZES, M.; MOLINARI, F. D.; FORNARI, J. V.; SENA BARNABÉ, A.; CORDEIRO SILVA, S.; LIMA BEZERRA, A.; EL IBRAHIM, R.; RIBEIRO NOGUEIRA FERRAZ, R. Descrição de Casos de Nefroblastoma Diagnosticados em um Laboratório de Anatomia Patológica da Cidade de São Paulo, Brasil. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 59, n. 2, p. 185-191, 28 jun. 2013. Disponível em: <https://rbc.inca.gov.br/revista/index.php/revista/article/view/518>. Acesso em 19 jun. 2020.

TASKINEN, Seppo; LESKINEN, Outi; LOHI, Jouko; KOSKENVUO, Minna; TASKINEN, Mervi. Effect of Wilms tumor histology on response to neoadjuvant chemotherapy. **Journal Of Pediatric Surgery**, [S.L.], v. 54, n. 4, p. 771-774, abr. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2018.05.010>. Disponível em: [https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468\(18\)30336-1/fulltext](https://www.jpedsurg.org/article/S0022-3468(18)30336-1/fulltext). Acesso em: 17 nov. 2020.

VARAN, Ali. Wilms' Tumor in Children: an overview. **Nephron Clinical Practice**, [S.L.], v. 108, n. 2, p. 83-90, 10 jan. 2008. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000113012>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18187945/>. Acesso em 19 jun. 2020.

WEIRICH, A.; LEUSCHNER, I.; HARMS, D.; VUJANIC, G.M.; TRÖGER, J.; ABEL, U.; GRAF, N.; SCHMIDT, D.; LUDWIG, R.; VOÛTE, P.A.. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. **Annals Of Oncology**, Netherlands, v. 12, n. 3, p. 311-319, mar. 2001. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1023/a:1011167924230>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11332141/>. Acesso em: 28 nov. 2020.

WILMS, M. **Die Mischgeschwülste**. Leipzig: Verlag von Arthur Georgi., 1899. 90 p.

WONG, Kwok F.; REULEN, Raoul C.; WINTER, David L.; GUHA, Joyeeta; FIDLER, Miranda M.; KELLY, Julie; LANCASHIRE, Emma R.; PRITCHARD-JONES, Kathryn; JENKINSON, Helen C.; SUGDEN, Elaine. Risk of Adverse Health and Social Outcomes Up to 50 Years After Wilms Tumor: the british childhood cancer survivor study. **Journal Of Clinical Oncology**, [S.L.], v. 34, n. 15, p. 1772-1779, 20 maio 2016. American Society of Clinical Oncology (ASCO).
<http://dx.doi.org/10.1200/jco.2015.64.4344>. Disponível em:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27022116/>. Acesso em: 26 nov. 2020.