

# Nefroblastoma. Experiencia a largo plazo en el abordaje multidisciplinario

P. Rodríguez Iglesias, A. Serrano Durbá, L. Rodríguez Caraballo, J. Balaguer Guill, I. Povo Martín, C. Domínguez Hinarejos, F. Boronat Tormo

*Sección de Urología Infantil. Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Valencia.*

## RESUMEN

**Objetivos.** Objetivo principal: realizar un estudio descriptivo de los pacientes con nefroblastoma, las pruebas diagnósticas, el tratamiento médico y la actitud quirúrgica. Objetivo secundario: valorar la tasa de recidiva y de supervivencia a 5 años y los factores de riesgo para la recidiva y el fallecimiento.

**Material y métodos.** Estudio retrospectivo de pacientes con nefroblastoma tratados según el protocolo de la SIOP-2001. Se recogieron las variables demográficas, comorbilidades y síndromes asociados. Otros datos fueron la localización del tumor, el tamaño, la extensión y el estadio. Se estudió también la tasa de recidiva y/o el desarrollo de otros tumores secundarios así como la supervivencia a largo plazo.

**Resultados.** Se recogieron 33 pacientes con nefroblastoma. En 7 pacientes (21,2%) se realizó una biopsia. La curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento (recidiva tumoral) fue del 84% con un IC 95% = [0,73-0,98] y la curva de Kaplan-Meier de supervivencia global fue de 0,93 IC 95% [0,85-1]. La recidiva se produjo en todos los pacientes antes del primer año.

**Conclusiones.** El nefroblastoma es un tumor con buen pronóstico. La histología desfavorable así como estadios avanzados son factores de mal pronóstico. El seguimiento debe ser exhaustivo durante el primer año tras el diagnóstico.

**PALABRAS CLAVE:** Tumor de Wilms; Tumores renales; Estadaje; Riesgo; Nefrectomía radical; Nefrectomía parcial; Linfadenectomía; Anaplasia.

## NEPHROBLASTOMA. LONG-TERM EXPERIENCE IN THE MULTIDISCIPLINARY APPROACH

### ABSTRACT

**Objectives.** Main objective: to perform a descriptive study of patients with nephroblastoma, diagnostic tests, medical and surgical treatment. Secondary objective: to evaluate the rate of relapse and 5-year survival and risk factors for relapse and death.

**Correspondencia:** Dra. Patricia Rodríguez Iglesias. Sección de Urología Infantil. Servicio de Urología. Hospital Universitari i Politècnic la Fe. Avinguda de Fernando Abril Martorell, 106. 46026 Valencia. E-mail:

Recibido: Mayo 2017

Aceptado: Diciembre 2017

**Material and methods.** Retrospective study of patients with nephroblastoma treated according to the protocol of the SIOP-2001. Demographic variables, comorbidities and associated syndromes were collected. Other data were tumor location, size, extent and stage. The relapse rate and the development of other secondary tumors as well as the long-term survival were also studied.

**Results.** We collected 33 patients with nephroblastoma. A biopsy was performed in 7 patients (21.2%). The Kaplan-Meier curve for event-free survival (tumor recurrence) was 84% with a 95% CI = [0.73-0.98] and the Kaplan-Meier overall survival curve was 0.93 95% CI [0.85-1]. Recurrence occurred in all patients before the first year.

**Conclusions.** Nephroblastoma is a tumor with a favorable prognosis. The unfavorable histology as well as advanced stages are factors of a poor prognosis. The follow-up must be exhaustive during the first year after the diagnosis.

**KEY WORDS:** Wilms tumor; Renal tumors; Staging; Risk; Radical nephrectomy; Partial nephrectomy; Lymphadenectomy; Anaplasia

## INTRODUCCIÓN

El nefroblastoma es un tumor maligno de estirpe mesodérmica originado del blastema metanéfrico. Es el tumor renal más frecuente en menores de 15 años representando el 7%<sup>(1)</sup> de todos los tumores pediátricos y es el segundo tumor sólido más frecuente en la infancia después del neuroblastoma. Ocupa el 5º lugar de todas las neoplasias infantiles después de las leucemias, los linfomas, los tumores cerebrales y el neuroblastoma.

Su incidencia es de 1:10.000 en la población menor de 15 años. El 90% de los pacientes con tumor de Wilms (TW) se va a diagnosticar antes de los 10 años. La mayoría de los tumores son unilaterales, siendo bilaterales en un 5-6%. No tiene predilección por sexos y su distribución mundial es más o menos homogénea<sup>(2)</sup>.

El diagnóstico diferencial debe hacerse en primer lugar con el neuroblastoma, pero también con otras lesiones como los quistes renales, la hidronefrosis, el carcinoma de células renales, el linfoma, el sarcoma y el nefroma mesoblástico, entre otros.

La tasa de supervivencia hasta los años 60 era muy baja (en torno a un 30%<sup>(3)</sup>) pues el tratamiento era fundamentalmente la cirugía y la radioterapia. A medida que la quimioterapia se fue desarrollando, los esquemas terapéuticos multimodales lograron mejores resultados. Si bien es importante señalar que desde la década de los 80 la tasa de supervivencia a los 5 años ha permanecido constante alrededor del 90%.

Actualmente, existen dos corrientes de investigación, la europea y la norteamericana. La Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP)<sup>(2)</sup>, en Europa, por la que se rige nuestro grupo y que aboga por un tratamiento prequirúrgico con quimioterapia previa a la nefrectomía y el *Children's Oncology Group* (COG)<sup>(4)</sup>, antes *National Wilms Tumor Study Group*, grupo norteamericano que difiere principalmente en la cirugía como primera línea de tratamiento.

El principal objetivo fue valorar los resultados de nuestros pacientes con TW, según las recomendaciones de la SIOP, y analizar la tasa de recidiva y la supervivencia a los 5 años. También hemos estudiado los factores de riesgo y de mal pronóstico para la recidiva y/o muerte

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo y descriptivo de los pacientes con diagnóstico de nefroblastoma tratados en nuestro centro. El periodo de estudio abarcó los años comprendidos entre el 2001-2015.

Se incluyeron todos los pacientes con confirmación histológica de TW tratados según el protocolo de la SIOP 2001.

Se recogieron las variables demográficas (sexo y edad) así como comorbilidades y síndromes asociados. Otros datos recogidos fueron la localización del tumor, el tamaño, la extensión, el estadio y el riesgo. Se estudió también la curva de supervivencia global a 5 años, la supervivencia agrupada por estadios (I-II y III-IV-V), la tasa de recidiva y el desarrollo de otros tumores secundarios.

La valoración inicial consistió en un examen físico, pruebas de laboratorio (hemograma, bioquímica, función renal y catecolaminas en orina) y las pruebas de imagen incluyeron una radiografía de tórax, ecografía abdominal y tomografía computerizada (TC) de abdomen y tórax.

En aquellos casos donde existieron dudas acerca de la etiología de la masa renal se indicó la realización de una biopsia previa al inicio del tratamiento. Este procedimiento incrementó el estadiaje (grado III, tumor biopsiado quirúrgicamente). La evaluación de la médula ósea y del hueso se realizó en función de la clínica.

La clasificación por estadios<sup>(5)</sup> y la estrategia de tratamiento se basó en el protocolo de la SIOP-20001<sup>(6)</sup>. Una vez finalizado el tratamiento se realizó una TC para evaluar la respuesta tumoral. La vía de abordaje fue una laparotomía transversa y se realizó una nefrectomía radical y linfadenectomía locorregional.

Los pacientes fueron controlados en Consultas Externas de urología infantil, oncología y nefrología a largo plazo. Cada

**Tabla I. Características clínicas de los pacientes.**

Variable		N (%)
Sexo	Hombre	18 (54,55%)
	Mujer	15 (45,45%)
Clínica	Masa abdominal	20 (39,9%)
	Dolor abdominal	13 (39,39%)
	Hematuria	6 (18,18%)
	HTA	4 (12,12%)
	Síntomas respiratorios	1 (3,03%)
Localización renal	Izquierda	13 (39,39%)
	Derecha	20 (60,61%)
Biopsia renal	Sí	7 (21,21%)
Radiografía de tórax en la evaluación inicial	Sin hallazgos	29 (87,88%)
	Mx unilateral	1 (3,03%)
	Mx bilateral	3 (9,09%)
<b>Ecografía prequimioterapia</b>		
Adenopatías locorregionales	Sí	3 (9,09%)
Dilatación de vía urinaria	Sí	11 (33,3%)
Afectación vascular	Sí	3 (9,09%)
<b>TC prequimioterapia</b>		
Adenopatías locorregionales	Sí	6 (18,18%)
Afectación vascular	Sí	7 (21,21%)
Metástasis	Sí	12 (36,6%)
Quimioterapia preoperatoria	Sí	31 (93,93%)

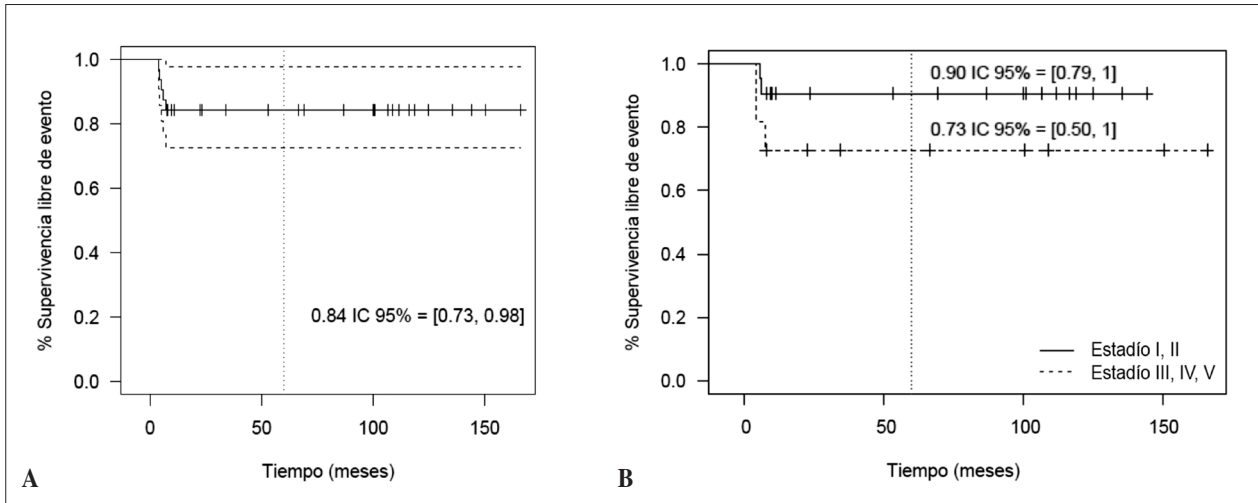
revisión periódica consistió en un examen físico, ecografía abdominal y radiografía de tórax así como una valoración de la función renal.

Con el objetivo de resumir la información de la base de datos, se ha realizado un estudio descriptivo numérico de las variables. Se han analizado las curvas de Kaplan-Meier para estudiar la supervivencia libre de evento (recidiva tumoral y éxitus) y la supervivencia global, así como la supervivencia en función del estadio y de la histología.

Además se ha realizado un análisis multivariante (regresión de Cox) para estudiar posibles asociaciones entre la supervivencia libre de evento y las covariables metástasis, edad al diagnóstico y adenopatías locorregionales. Los análisis se han realizado con el software estadístico R (versión 3.3.2). Se ha considerado estadísticamente significativo un p-valor inferior al nivel de significación 0.05.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio se recogieron un total de 50 pacientes con masas renales: 12 pacientes presentaron nefroma mesoblástico congénito, 3 poliquistosis renal, 33 TW y 2 pacientes TW bilateral. De los pacientes con TW, 18 fueron hombres (54,55%) y 15 mujeres (45,45%). La mediana de edad fue de 32,4 meses (rango 20,88-65,88 meses) (Tabla I).



**Figura 1.** Supervivencia libre de evento (recidiva) a 5 años. A) Global. B) Dividida por estadios: I-II y III-V.

En 30 pacientes el diagnóstico fue clínico (90,91%). El síntoma más frecuente fue el hallazgo de masa abdominal en 20 pacientes (60,61%) seguido por dolor abdominal en 13 pacientes (39,39%). Otros síntomas fueron hematuria e hipertensión. En 3 pacientes (9,09%), el diagnóstico se obtuvo mediante un hallazgo incidental.

El 90% de los pacientes no presentaba patología previa. Tres pacientes (9,09%) presentaron síndrome de microdeleción 9q22,3, anemia falciforme y síndrome de Pierre Robin.

En 31 pacientes (93,9%) los hallazgos ecográficos fueron compatibles con TW. La vía urinaria apareció dilatada en 11 pacientes (33,3%). Se observaron 3 pacientes (9,9%) con adenopatías locales y tres pacientes (9,9%) con trombosis en la vena renal.

En la TC abdominal, seis pacientes (18,18%) presentaron adenopatías locorregionales y siete (21,21%) afectación vascular: compresión de la arteria renal (n=2) y trombosis en la vena renal (n=5).

En 7 pacientes se realizó una biopsia renal que confirmó el TW. Se indicó esta prueba cuando los hallazgos ecográficos no fueron concluyentes de TW.

Se administró quimioterapia preoperatoria en 31 pacientes (93,93%). La nefrectomía radical fue el tratamiento de elección en 32 pacientes (96,6%) y en un paciente se realizó una nefrectomía parcial por presentar una displasia multiquística contralateral.

La mediana de la estancia hospitalaria fue 4 días. Ningún paciente presentó complicación quirúrgica intra ni postoperatoria.

La histología de la pieza tumoral mostró en 9 pacientes (27,7%) necrosis, en 9 pacientes (27,27%) el componente predominante fue el epitelial, en 7 (21,21%) pacientes el blastemal, en 6 pacientes (18,18%) fue el mesenquimal y en dos pacientes (6,06%) el patrón histológico fue mixto. Un paciente (3,03%) presentó anaplasia.

Los pacientes con metástasis pulmonares fueron sometidos a metastasectomía pulmonar (3 por abordaje toracoscópico guiado por arpón y 1 mediante toracotomía). La histología confirmó presencia tumoral en 3 de los 4 pacientes. Como complicación de esta técnica se produjo un neumotórax que se resolvió con la colocación de un tubo de drenaje intratorácico.

Cuatro pacientes fueron sometidas a radioterapia local postquirúrgica y en dos de ellas se realizó una criopreservación ovárica mediante ooforectomía parcial por vía laparoscópica. No se produjeron complicaciones derivadas de esta técnica.

Durante el seguimiento se detectaron 5 recidivas (15,15%) que se objetivaron por radiografía de tórax (n=1) y con ecografía abdominal (n=4).

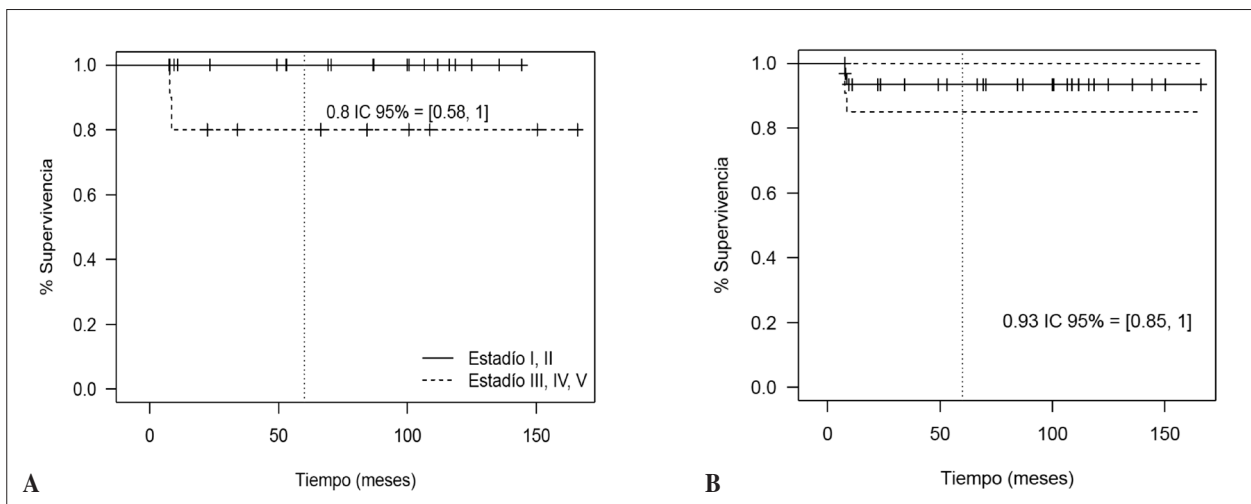
Dos pacientes desarrollaron leucemia linfática aguda tipo B (uno de ellos continúa en tratamiento actualmente) y otro paciente leucemia mielocítica aguda.

Se produjeron dos fallecimientos (6,06%). Ambos pacientes presentaron recaída local y progresión de la enfermedad. La muerte se produjo a los 10 y a los 11 meses (7 y 9 años, respectivamente). Se produjeron 5 recidivas (15,15%). El tiempo medio hasta la aparición de la recidiva fue de 5,31 meses.

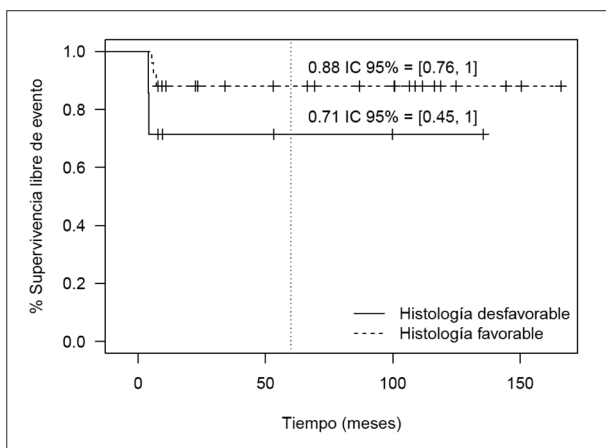
La curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento (recidiva tumoral) fue del 84% con un IC 95% = [0,73-0,98]. La supervivencia libre de evento, clasificando a los pacientes en dos conjuntos (estadio I y II y estadios III, IV y V) fue de 0,90 con IC 95% = [0,79-1] para los estadios I y II y del 0,73 con IC 95% = [0,50-0,1] para los estadios III, IV y V (Fig. 1).

La curva de Kaplan-Meier de supervivencia global fue de 0,93 IC 95% [0,85-1] y la curva de para la supervivencia global fue de 1 para los estadios I y II y de 0,88 con IC 95% = [0,58-1] para los estadios III, IV y V (Fig. 2).

La curva de supervivencia libre de evento según la histología fue del 0,88 IC [0,76-1] para los estadios I y II y del 0,71 [0,45-1] para los estadios III, IV y V (Fig. 3).



**Figura 2.** Supervivencia global a los 5 años. A) Global B) Dividida por estadios: I-II y III-V.



**Figura 3.** Curva de supervivencia de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de evento en función de la histología

Se realizó un modelo de regresión de Cox que se muestra en la tabla II en la cual las variables (presencia de metástasis, presencia de adenopatías locorreccionales y edad al diagnóstico) no muestran asociación con la supervivencia libre de evento.

## DISCUSIÓN

En el presente estudio valoramos los resultados a largo plazo de nuestros pacientes con TW. La forma más frecuente de presentación es una masa abdominal palpable. Así, el estudio inicial de esta masa comienza con una ecografía como primera prueba radiológica la cual permite confirmar el origen de la masa, optimizar el diagnóstico preoperatorio y realizar una correcta estadificación. La mayoría de las ecografías en nuestra serie caracterizaron de forma precisa mediante hallazgos típicos al TW evitando así la realización de una biopsia. La

**Tabla II.** Regresión de Cox donde se controló por edad, presencia de metástasis y presencia de adenopatías locorreccionales.

Variable	Intervalo de confianza (95%)		p-valor
Presencia de metástasis	0,632	1,381	0,914
Edad	0,632	1,381	0,733
Adenopatías locorreccionales	0,162	59,478	0,452

( $\chi^2$ ;  $p > 0,05$ )

radiografía de tórax se realizó de forma rutinaria para descartar metástasis pulmonares y se amplió con una TC torácica en caso positivo o de dudas. La TC de abdomen se solicitó también en todos los pacientes como estudio prequimioterápico para evaluar la afectación ganglionar y vascular y el tamaño así como descartar metástasis hepáticas.

El pronóstico del TW es uno de los mejores de todos los tumores sólidos. La corta edad, los estadios iniciales y la histología favorable son factores de buen pronóstico. En la actualidad, con el tratamiento multimodal (combinación de quimioterapia, cirugía y/o radioterapia) se han demostrado muy buenos resultados, incluso en los pacientes con tumores bilaterales, donde la tasa de supervivencia puede alcanzar entre el 60-95%<sup>(7)</sup>. El mayor reto en la actualidad es lograr la remisión de la enfermedad con menor la toxicidad posible y conservando la función renal.

Por un lado, la edad al diagnóstico ha demostrado tener relevancia clínica. El TW se suele diagnosticar entre el año y los cinco años de vida. En nuestra serie, la edad media de presentación fue de 3,3 años. Durante la última década, se sugirió que el incremento de la edad en el momento del diagnóstico era un factor de riesgo para la recurrencia del TW en los estudios COG, UK (Reino Unido) y SIOP<sup>(8,9)</sup>. Esto se explica

en parte por la mayor relación con la presencia de anaplasia. El nefroblastoma anaplásico nunca ha sido descrito en los primeros seis meses y es extremadamente raro en el primer año de la vida, pero después de los 5 años de edad supone el 10% de los nefroblastomas<sup>(10)</sup>. El paciente con anaplasia en nuestra muestra tenía 5 años. Actualmente, la edad ya se ha incorporado como factor de riesgo para la estratificación del protocolo COG (siendo la nefrectomía suficiente en menores de 2 años con histología favorable y tamaño menor a 550 g suficiente). En el modelo de regresión de Cox la variable edad como factor independiente no demostró asociación con la supervivencia. Esto se puede atribuir a un tamaño muestral insuficiente.

Por otra parte, el estadiaje es uno de los criterios terapéuticos y pronósticos más importantes. Cabe destacar la importancia de la realización de una biopsia preoperatoria ya que este hecho obliga a elevar a estadio III en la clasificación postoperatoria. De forma general, la tasa de supervivencia alcanza el 85%. En nuestra muestra, la supervivencia a 5 años fue del 93% en consonancia. Cuando dividimos a los pacientes según estadios, observamos que la supervivencia de los estadios bajos (I-II) alcanza el 100% mientras que los altos (III-V) desciende al 80%

La anatomía patológica además de confirmarnos el diagnóstico, clasifica al TW en subtipos diferentes en función de tres componentes básicos que se encuentran en una proporción variable: blastemal, epitelial y mesenquimal. Los tumores en los que en la parte viable predomina el tipo celular epitelial o estromal tienen un mejor pronóstico y podrían ser candidatos para nuevas reducciones del tratamiento en el futuro. Los tipos histológicos desfavorables, independientemente del estadio, requieren un tratamiento quimioterápico adyuvante. En nuestra serie, los pacientes con histología favorable tuvieron un porcentaje mayor de supervivencia libre de evento (88% IC [0,76-1]), en comparación con los pacientes con histología desfavorable (71% IC [0,45-0,1]).

Otro aspecto interesante de la histología es el de establecer la presencia de anaplasia. El TW anaplásico ocurre entre un 5-8% de todos los TW y, en general, estos pacientes tienen una media de edad mayor que los que no presentan anaplasia. Para establecer el diagnóstico de anaplasia es necesario la presencia de figuras mitóticas atípicas así como núcleos agrandados e hiperromáticos. La anaplasia puede ser focal, cuando está localizada y definida en una aérea, o difusa. El hallazgo histológico de anaplasia es el responsable de los resultados adversos, lo que marcará el tratamiento y el pronóstico<sup>(11)</sup>. El 50% de los pacientes con presencia de anaplasia tendrán recurrencia de la enfermedad en comparación con el 15% de los pacientes con histología favorable<sup>(12)</sup>.

Se realizó un análisis multivariante el cual no mostró suficiente evidencia estadística para determinar alguna asociación entre las covariables (metástasis, adenopatías locoregionales y edad al diagnóstico) y la supervivencia libre de recidiva.

En el caso de presencia de metástasis que no respondieron a la quimioterapia, se realizó metastasectomía toracoscó-

pica. Está vía de abordaje es de elección ya que permite un inicio precoz de los tratamientos adyuvantes, menor agresión quirúrgica, menor estancia hospitalaria<sup>(13)</sup> y control estrecho de lesiones sospechosas<sup>(14)</sup>. De los 4 pacientes con metástasis, en 3 de ellos se pudo completar la técnica por toracoscopia. En el otro paciente, se analizó la muestra intropoperatoriamente y al no confirmarse tejido patológico se realizó una toracotomía para realizar una inspección más minuciosa tanto macroscópicamente como al tacto.

En total, hubo 5 recidivas (15,15%). El tiempo medio de recidiva fue de 5,31 meses y la mediana de 5,23 meses (4,23-6). Es decir, todas las recidivas se produjeron antes del primer año desde la fecha del diagnóstico. Por tanto, es fundamental establecer el tratamiento adyuvante con la quimioterapia correcta y realizar un seguimiento exhaustivo especialmente durante este periodo de tiempo, pudiendo espaciar los controles posteriormente. El seguimiento se realiza con la ecografía y con una radiografía de tórax. Solo en caso positivo o de dudas diagnósticas se amplía el estudio con una TC.

Los dos pacientes que fallecieron presentaron metástasis pulmonares y adenopatías al diagnóstico. Ambos tuvieron histología desfavorable (anaplasia y componente blastemal) y estadios avanzados (III y IV) lo que apoya que la histología y el estadiaje son los factores pronósticos importantes.

Las líneas de investigación del nuevo protocolo UMBRELLA-SIOP-RTSG-2016<sup>(15)</sup> se centran en reducir los efectos tóxicos de los tratamientos a corto y a largo plazo. En él, se propone disminuir la intensidad o la duración del tratamiento en el grupo de bajo riesgo, al mismo tiempo que se aumenta el tratamiento en pacientes del grupo de alto riesgo para reducir el riesgo de recaída. También se realizará una caracterización biológica del tumor (búsqueda de la heterogeneidad intratumoral de biomarcadores y análisis de ADN circulante).

En conclusión, el TW es un tumor con pronóstico favorable. La tasa media de supervivencia es similar al resto de series internacionales. En nuestra muestra, la presencia de metástasis, la edad avanzada y la presencia de adenopatías locoregionales no han demostrado ser factores de riesgo para la supervivencia. La recidiva tumoral ocurre antes del primer año, por lo que este es el periodo más crítico de seguimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P. Racial variation in incidence of Wilms' tumor: relationship to congenital anomalies. *Med Pediatr Oncol.* 1984; 12: 401-5.
2. Guidelines for the pediatric cancer center and role of such centers in diagnosis and treatment. American Academy of Pediatrics Section Statement Section on Hematology/Oncology. *Pediatrics.* 1997; 99: 139-41.
3. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *The Oncologist.* 2005; 10: 815-26.
4. D'Angio GJ. Pre- or postoperative therapy for Wilms' tumor? *J Clin Oncol.* 2008; 26: 4055-7.



5. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol.* 2001; 19: 488-500.
6. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2352-8.
7. Vujanic GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *J Clin Pathol.* 2010; 63: 102-9.
8. Pritchard-Jones K, Kelsey A, Vujanic G, Imeson J, Hutton C, Mitchell C, et al. Older age is an adverse prognostic factor in stage I, favorable histology Wilms' tumor treated with vincristine monotherapy: a study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group. *J Clin Oncol.* 2003; 21: 3269-75.
9. Irtan S, Jitlal M, Bate J, Powis M, Vujanic G, Kelsey A, et al. Risk factors for local recurrence in Wilms tumour and the potential influence of biopsy - the United Kingdom experience. *Eur J Cancer.* 2015; 51: 225-32.
10. Popov SD, Sebire NJ, Pritchard-Jones K, Vujanic GM. Renal tumors in children aged 10-16 Years: a report from the United Kingdom Children's Cancer and Leukaemia Group. *Pediatr Dev Pathol.* 2011; 14: 189-93.
11. Jadali F, Sayadpour D, Rakhshan M, Karimi A, Rouzrokh M, Shamsian BS, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein expression as a prognostic factor in Wilms tumor. *Iran J Kidney Dis.* 2011; 5: 149-53.
12. Williams RD, Chagtai T, Alcaide-German M, Apps J, Wegert J, Popov S, et al. Multiple mechanisms of MYCN dysregulation in Wilms tumour. *Oncotarget.* 2015; 6: 7232-43.
13. Gómez-Chacón Villalba J, Rodríguez Caraballo L, Marco Macián A, Segarra Llido V, Vila Carbó JJ. Minimally invasive surgery in pediatric oncology. Tertiary center experience. *Cir Pediatr.* 2015; 28: 105-10.
14. Rodríguez Caraballo L, Gómez-Chacón Villalba J, Rodríguez Iglesias P, Mangas Álvarez L, Marco Macián A. Thoracoscopic resection of lung metastases guided by hook wire. *Cir Pediatr.* 2015; 28: 172-6.
15. SIOP Renal Tumour Study Group. Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP-RTSG. *Nat Rev Urol.* 2017; 14: 3-4.