

Función renal a largo plazo en supervivientes de tumor de Wilms

A. Sánchez Sánchez¹, O. Girón Vallejo¹, R. Ruiz Pruneda¹, M. Fernández Ibieta¹, V. Villamil¹, M.C. Giménez Aleixandre¹, C.A. Montoya-Rangel¹, J.L. Fuster², J.F. Pascual Gázquez², J.A. Ortega García³, A. Cárceles Álvarez³, C. Vicente Calderón⁴, G. Zambudio Carmona¹, J.I. Ruiz Jiménez¹, J.P. Hernández Bermejo¹

¹Servicio de Cirugía Pediátrica; ²Servicio de Oncología Pediátrica; ³Unidad de Salud Medioambiental Pediátrica; ⁴Servicio de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia.

RESUMEN

Objetivos. Evaluar la función renal y la morbimortalidad a largo plazo, en supervivientes de tumor de Wilms (TW) no sindrómico.

Material y métodos. Estudio retrospectivo de pacientes con TW entre 1993-2017 tratados según protocolos SIOP. Evaluamos mortalidad, filtrado glomerular (FG), prevalencia de hipertensión arterial (HTA), necesidad de diálisis y trasplante renal. Se definió enfermedad renal crónica (ERC) como $FG < 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$.

Resultados. En los 25 años analizados se trataron 39 pacientes con edad media diagnóstica de 3,6 años (0,3-11 años). Mediana de seguimiento 6 años (0,5-21 años). El 48% (19 pacientes) debutaron con estadio I o II. Cuatro pacientes presentaron histología de alto riesgo (10%). La mortalidad fue del 10%. El 16% (6 pacientes) desarrolló ERC (grados I-II). Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva (TRS) o trasplante. La presencia de ERC tanto en enfermedad unilateral como bilateral fue del 16%, $p > 0,05$; OR 1,04 (IC 95% 0,09-10,9). Se obtuvieron idénticos resultados (16%) comparando pacientes que recibieron radioterapia frente a aquellos que no. Los pacientes en estadio I, II y III presentaron una prevalencia de ERC del 11% vs. 40% en estadio IV ($p = 0,12$); OR 5,3 (IC 95% 0,61-45). Ningún paciente asoció HTA crónica.

Conclusiones. En el presente estudio la prevalencia de ERC en supervivientes de TW no sindrómico es baja pero no desdéniable, aunque ninguno precisó trasplante renal o TRS. La presencia de enfermedad bilateral y la radioterapia no se asociaron al desarrollo de ERC. La enfermedad metastásica condiciona un riesgo mayor de ERC.

PALABRAS CLAVE: Tumor de Wilms; Función renal; Supervivientes; Enfermedad renal crónica.

LONG-TERM RENAL FUNCTION IN WILMS TUMOR SURVIVORS

ABSTRACT

Objective. To evaluate long-term renal function and morbimortality in non-syndromic Wilms tumor (WT) survivors.

Methods. Retrospective study about WT patients treated in 1993-2017, according to SIOP protocols. Mortality, glomerular filtration rate (GFR), prevalence of hypertension and requirement of dialysis and renal transplant were evaluated. Chronic kidney disease (CKD) was defined as $GFR < 90 \text{ ml/min/1.73 m}^2$.

Results. Thirty-nine children were treated in the 25 analyzed years. Median time of follow-up was 6 years (0.5-21 years). 48% (19 patients) debuted with stage I or II. Four cases had high-grade histology. Mortality rate was 10%. GFR data were found in 37 patients. Chronic kidney disease (grade I-II) turned up in 6 patients (16%). No patient required renal replacement therapy or renal transplant. 16% of patients developed CKD in both unilateral and bilateral WT, ($p > 0.05$); OR 1.04 (IC 95% 0.09-10.9). Identical results were obtained comparing patients treated with or without radiotherapy (16%). Children with stage I-III had CKD in 11% vs. 40% of patients with stage IV ($p = 0.12$); OR 5.3 (IC 95% 0.61-45). None of them presented hypertension in addition.

Conclusions. In the current study the prevalence of CKD was low but not negligible, although no patients required renal replacement therapy or renal transplant. Bilateral renal involvement and radiotherapy were not associated with CKD development. Metastatic disease determines a higher risk of CKD.

KEY WORDS: Tumor; Renal function; Survivors; Renal chronic disease.

INTRODUCCIÓN

El nefroblastoma es el tumor renal más frecuente en niños^(1,2) y la quinta neoplasia en la población pediátrica⁽³⁾, suponiendo el 5-7% de todas las neoplasias pediátricas^(1,4,5).

La supervivencia actual es excelente alcanzando valores superiores al 95% a los 5 años en función de la histología y el estadio⁽⁵⁾, de manera que los esfuerzos terapéuticos actuales se centran en reducir la morbimortalidad a largo plazo asociada al tratamiento, preservando la supervivencia en los pacientes

Correspondencia: Dra. Ángela Sánchez Sánchez. Ctra. Madrid-Cartagena, s/n. 30120 El Palmar (Murcia).
E-mail: angss89@gmail.com

Recibido: Mayo 2018

Aceptado: Enero 2019

de bajo riesgo y en la búsqueda de nuevos tratamientos para aumentar supervivencia en pacientes de alto riesgo^(6,7).

La afectación de la función renal a largo plazo es una complicación crítica no solo en pacientes con TW bilateral (TWB) sino también en caso unilaterales (TWU)⁽⁸⁾. Según un estudio publicado por el *National Wilms Tumor Study Group* la incidencia acumulada de enfermedad renal terminal a los 20 años del diagnóstico en TWU no sindrómico fue del 0,6%⁽⁹⁾.

Aunque la incidencia de enfermedad renal terminal es baja en pacientes sin alteraciones genéticas asociadas, se ha descrito el desarrollo de una afectación renal más progresiva y sutil en una proporción significativa de pacientes supervivientes de nefroblastoma^(1,10) con una prevalencia de enfermedad renal crónica (ERC) de hasta el 20%^(1,11).

Se ha correlacionado la disminución de la función renal con la aparición de eventos cardiovasculares y el aumento de mortalidad⁽³⁾, considerándose estadios leves de ERC como factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular y mortalidad en pacientes nefrectomizados⁽¹²⁾.

El origen de la disfunción renal en pacientes con TW es multifactorial⁽¹⁾. Por un lado, parece existir un cierto grado de disfunción intrínseca; Cozzi et al.⁽¹³⁻¹⁵⁾ describieron la presencia de disfunción renal previa al tratamiento quirúrgico en casi el 50% de los pacientes con tumor renal unilateral y proponen que estos pacientes presentan un mayor riesgo de desarrollar ERC al presentar una menor capacidad compensatoria secundaria a una menor reserva de nefronas. Por otro lado, el tratamiento quirúrgico ya sea mediante nefrectomía radical o cirugía ahorradora de nefronas, el uso de fármacos quimioterápicos nefrotóxicos y la radioterapia utilizados para el tratamiento de estadios avanzados, son factores de riesgo para el desarrollo de ERC⁽⁵⁾.

El desarrollo de TWB también se asocia a un mayor riesgo de disfunción renal, tanto por la pérdida de parénquima renal funcional secundaria al tratamiento como por la presencia de alteraciones genéticas germinales subyacentes⁽¹⁶⁾. Con una incidencia acumulada a los 20 años del diagnóstico de fallo renal del 12%⁽⁹⁾.

Finalmente, el riesgo mayor de deterioro de la función renal se da en pacientes con síndrome secundario a mutaciones en WT1, describiéndose la presencia de enfermedad renal terminal de aparición temprana en el 40% de los pacientes con síndrome WARG y hasta en un 70% de pacientes con síndrome de Denys-Drash⁽¹⁷⁾.

El objetivo principal de este estudio es evaluar la función renal a largo plazo en pacientes supervivientes de TW y describir la prevalencia de ERC, así como analizar la asociación con los factores de riesgo descritos en la literatura, tales como enfermedad bilateral, síndromes asociados, enfermedad metastásica y la nefrotoxicidad de ciertos agentes quimioterápicos.

Como objetivos secundarios incluimos el análisis de la mortalidad en nuestra población, la evaluación de la prevalencia de hipertensión vascularrenal y la necesidad de tratamiento hipotensor.

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos estudio retrospectivo de los datos de pacientes con TW, procedentes de la base de datos de nuestro centro desde 1993 hasta 2017, incluyendo en la búsqueda enfermedad bilateral y pacientes con síndromes genéticos asociados.

Los datos revisados incluyen datos antropométricos (edad y sexo), estadio tumoral, histología, presencia de restos nefrogénicos, presión arterial y función renal en el momento del último seguimiento. También se evaluó mortalidad y la necesidad de diálisis y/o trasplante renal.

Se definió la ERC como FG <90 ml/min/1,73 m². La presión arterial elevada se definió como valores de tensión arterial superiores al percentil 90 para la edad. Conjuntamente se evaluó la necesidad de tratamiento hipotensor.

Se compararon mediante análisis univariante los resultados de función renal en función de grupos de riesgo definidos en la bibliografía revisada (bilateralidad, enfermedad metastásica, tratamiento radioterápico y fármacos quimioterápicos nefrotóxicos). Se realizó test de χ^2 , test de Fisher, t de Student o U de Mann-Whitney, según fuera apropiado. El análisis estadístico se realizó a dos colas, considerando significancia estadística a una p<0,05, mediante el paquete informático SPSS 20.0.

RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis los 39 pacientes identificados, siendo mujeres en el 51%. En el 71% de los casos el diagnóstico se realizó antes de los 5 años de edad con una edad media de 3,6 años (rango: 4 meses-11 años). La mediana de seguimiento fue de 6 años (rango intercuartílico, RIQ 3-11) y en un 28% de los pacientes se realizó seguimiento de la evolución durante más de 10 años. Un 23% presentó hematuria como debut clínico (Tabla I).

Seis pacientes (15%) presentaron TWB sincrónico (estadio V, siendo multicéntrico en tres de ellos). No se observó ningún paciente con TWB metacrónico durante el seguimiento.

No se identificaron pacientes con TW sindrómico (síndrome WARG, Denys-Drash, etc.) en nuestra población. Se detectó una mutación heterocigótica germinal en WT1 en uno de los pacientes diagnosticado de TWB, que además, presentaba criptorquidia bilateral.

Todos los pacientes se estadiaron y recibieron tratamiento de acuerdo al protocolo vigente de la Sociedad Internacional de Oncología Pediátrica (SIOP).

Un total de 14 pacientes (35,8%) presentaron un estadio I en el momento del diagnóstico, 5 pacientes se clasificaron como estadio II (12,8%) y 8 como estadio III (20%). Cinco pacientes (12,8%) presentaron enfermedad metastásica al diagnóstico (estadio IV).

Según el estudio histológico, la mayoría (31 pacientes, 80%) se consideró de riesgo intermedio, 3 pacientes de bajo riesgo y 4 de alto riesgo. En uno de los pacientes no se halló ni el estadio ni el riesgo tumoral.

Tabla I. Descripción de la población.

Características	Media o N°	Mediana o %	Rango
Edad al diagnóstico	3,6 años		
= o < 12 meses	7	17,94%	4 meses-
1-5 años	21	53,84%	11 años
>5 años	11	28,20%	
Tiempo de seguimiento	5,5 años	6 años	
<5 años	13	33,33%	6 meses-
5-10 años	14	35,89%	21 años
>10 años	11	28,20%	
Sexo			
Femenino	20	51,2%	
Masculino	19	48,8%	
Estadio			
I	14	35,89%	
II	5	12,82%	
III	8	20,51%	
IV	5	12,82%	
V (bilateral)	6	15,38%	
Desconocido	1	2,56%	
Riesgo histológico			
Bajo	3	7,69%	
Intermedio	31	79,48%	
Alto	4	10,25%	
Desconocido	1	2,56%	
Presentación clínica			
Dolor abdominal	13	33,33%	
Hematuria	9	23,07%	
Masa palpable	30	76,90%	

Se observó recidiva metastásica de la enfermedad en 8 pacientes (20,5%) y recidiva local en 2 (5,1%). Una de las pacientes presentó una recidiva metastásica y local de forma sincrónica.

Todos los pacientes con TWU se intervinieron mediante nefrectomía radical. En el caso de los 6 pacientes con TWB, 4 se intervinieron mediante nefrectomía parcial bilateral y en los 2 casos restantes se realizó nefrectomía total del riñón más afectado y nefrectomía parcial del contralateral, realizándose en uno de los pacientes la intervención en dos tiempos.

Precisaron tratamiento con radioterapia abdominal 12 pacientes (30%), 11 como tratamiento de primera línea y en un caso para tratamiento de recidiva local. Cuatro pacientes recibieron radioterapia pulmonar para tratamiento de progresión metastásica de la enfermedad. La radioterapia pulmonar no se consideró como factor de riesgo para el daño renal, por tanto, no se incluyó en el análisis estadístico.

El 38,4% recibió tratamiento con antraciclinas. El tratamiento con fármacos nefrotóxicos (carboplatino y ciclofosfamida/ifosfamida) se empleó en 8 pacientes (20,5%), tres de los cuales recibieron estos fármacos tanto durante el tratamiento primario como tras la aparición de metástasis. Dos pacientes recibieron quimioterapia nefrotóxica únicamente durante el tratamiento de primera línea y tres tras la progresión de la enfermedad.

La mortalidad global de nuestra población fue del 10% (4 pacientes). Se analizó la tasa de mortalidad en función del estadiaje y del riesgo histológico, observándose correlación con este último, no así con el estadio de extensión tumoral. Los resultados de supervivencia por estadio se muestran en la figura 1.

La tasa de ERC según valores de FG en la última visita al cierre del estudio fue del 16% (6 pacientes). Dos pacientes (5%) presentaron ERC estadio III con FG <60 ml/min/1,73 m², uno de los cuales resultó *exitus*, tras la aparición de metástasis pulmonares con mala respuesta al tratamiento, histología de tipo blastematosas y aparición de nefro y mielotoxicidad que resultaron finalmente en fallo multiorgánico.

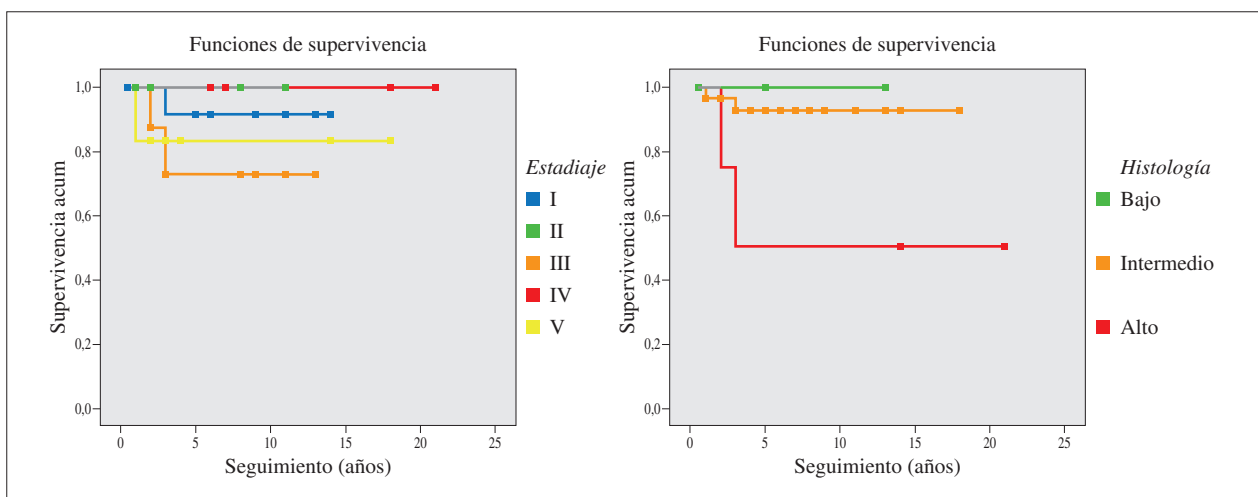


Figura 1. Se analizó la supervivencia de la población según el estadio de extensión tumoral y el riesgo histológico. La supervivencia se correlacionó inversamente con el riesgo histológico no así con el estadio.

Tabla II. Características de los pacientes que desarrollaron enfermedad renal crónica.

	FG	Unilateral/bilateral	Estadio	Riesgo histológico	Radioterapia	Quimioterapia nefrotóxica	Evolución
1	57	Unilateral	III	Alto	Sí	Sí	Exitus
2	87	Unilateral	II	Intermedio	No	No	Remisión completa
3	58	Unilateral	IV	Alto	Sí	Sí	Remisión completa
4	90	Unilateral	IV	Intermedio	No	No	Remisión completa
5	88	Bilateral	V	Intermedio	No	Sí	Remisión completa
6	85	Unilateral	I	Intermedio	No	No	Remisión completa

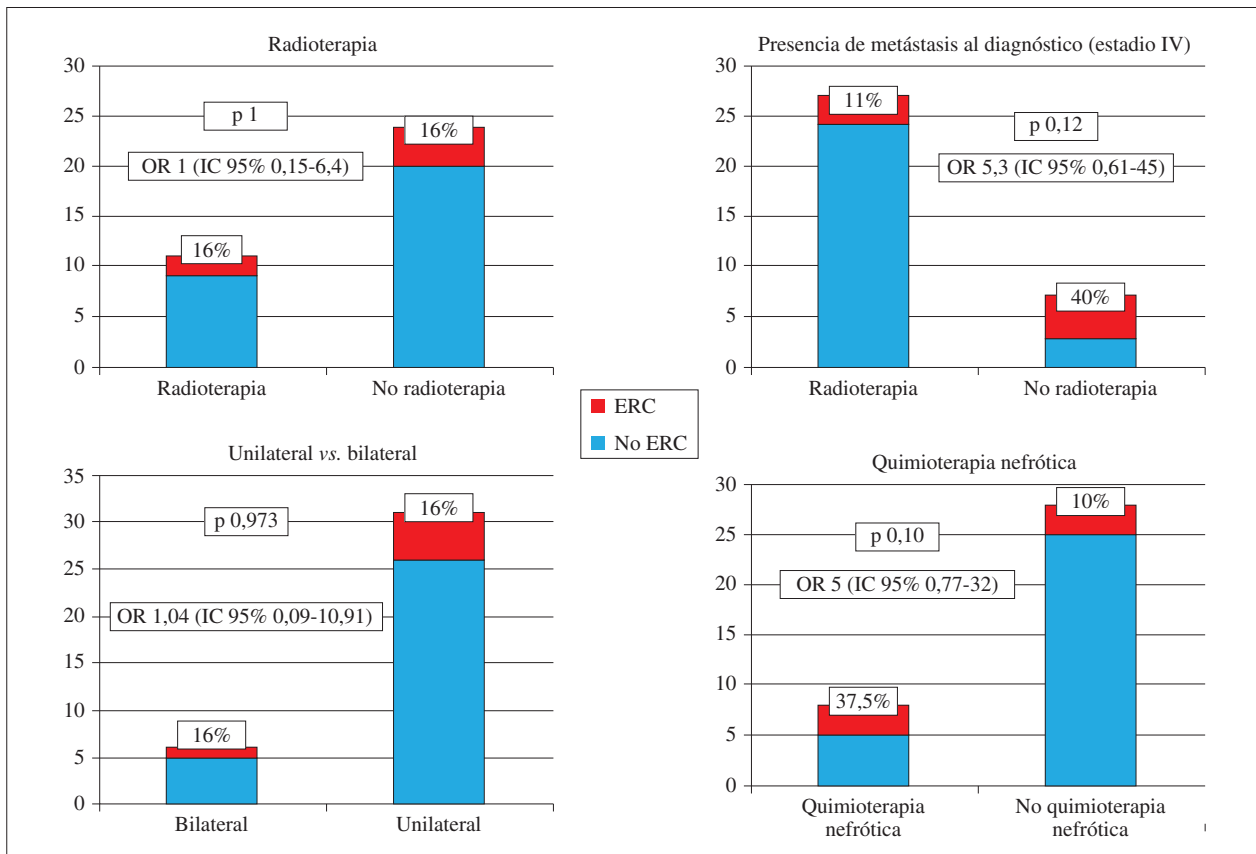


Figura 2. Se analizó la prevalencia de ERC según factores de riesgo. Se objetivó tendencia a la asociación entre la enfermedad metastásica al diagnóstico y la quimioterapia nefrotóxica con el desarrollo de ERC.

Ningún paciente precisó terapia renal sustitutiva o trasplante renal. Se muestran las características de los pacientes con ERC en la tabla II.

La presencia de ERC tanto en enfermedad unilateral como en bilateral fue del 16%, $p > 0,05$; OR 1,04 (IC 95% 0,09-10,9). Se obtuvieron idénticos resultados (16%) comparando pacientes que recibieron radioterapia frente a aquellos que no. Los pacientes en estadio I-III presentaron una prevalencia de ERC del 11% vs. 40% en estadio IV ($p = 0,12$); OR 5,3 (IC 95% 0,61-45). El 37,5% de los pacientes que recibieron tratamiento

nefrotóxico presentaron alteración de la función renal frente al 10% en el grupo de pacientes que no recibieron quimioterapia nefrotóxica ($p = 0,10$); OR 5 (IC 95% 0,77-32). Se muestran las comparativas entre grupos en la figura 2.

DISCUSIÓN

En pacientes con TW la mortalidad temprana aparece asociada a la progresión de la enfermedad y a efectos agudos del

tratamiento. A largo plazo las principales causas de morbimortalidad se asocian a la aparición de neoplasias secundarias, al desarrollo de ERC y a alteraciones cardíacas⁽¹⁸⁾.

El riesgo de enfermedad renal terminal en pacientes con TWU es relativamente bajo. En un estudio del NWTSG publicado en 2005, se concluyó tras analizar casi 6.000 pacientes diagnosticados de nefroblastoma entre 1969-1994, que la incidencia acumulada a los 20 años de enfermedad renal en estado terminal era del 0,6%⁽⁹⁾. Estos hallazgos fueron corroborados por Lange et al. que ampliaron el estudio hasta el año 2002 analizando hasta 8.000 pacientes⁽¹⁷⁾.

En nuestro estudio aunque ninguno de los pacientes evaluados presentó ERC en etapa terminal, una proporción no despreciable (16%) de los supervivientes de TW desarrolló deterioro de la función renal con FG menor a 90 ml/min/1,73 m². La proporción de pacientes con ERC en nuestra población es similar a la encontrada en la literatura describiéndose en una revisión sistemática realizada en 2013 un porcentaje de ERC en pacientes con TW unilateral de entre el 0,5 y el 18%⁽¹⁷⁾, aunque otros artículos han descrito una prevalencia superior de hasta el 40%⁽⁴⁾.

Existe una preocupación creciente sobre los efectos adversos a largo plazo derivados del deterioro de la función renal. Los pacientes con ERC presentan un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y de mortalidad que la población general⁽⁵⁾. Incluso deficiencias leves de la función renal se asocian con un aumento de riesgo de hipertensión y de enfermedad cardiovascular⁽¹⁹⁾. Valores de FG menores de 90 ml/min/1,73 m² están asociados con un aumento del 20-30% del riesgo de evento vascular mayor y muerte a los 70 años^(13,14).

Los estudios que analizan el deterioro de la función renal son heterogéneos tanto en la definición de ERC como en la forma de medición de la función renal^(3,10,20). En 2010, Stefanowicz evaluó la función renal de 32 supervivientes de TW mediante diferentes métodos: aclaramiento de TC99-DTPA, fórmula de Schwartz, fórmula de Schwartz modificada para población pediátrica (basada en la concentración sérica de creatinina, BUN y cistatina C) y fórmula de Filler. El estudio concluyó que la nueva fórmula de Schwartz basada en los niveles de cistatina C es superior a las otras fórmulas⁽⁴⁾.

En nuestro estudio los datos de función renal se recogieron de forma retrospectiva, calculados en su mayoría según la fórmula de Schwartz basada en los niveles de creatinina. Esta fórmula es la recomendada por la guía americana de la *National Kidney Foundation*⁽⁴⁾ y aunque sobreestima los valores de FG en aproximadamente 10 ml/min/1,73 m² es una alternativa aceptable cuando los niveles de cistatina C no están disponibles⁽⁵⁾.

En los pacientes diagnosticados de TW la lesión renal se atribuye a la pérdida de nefronas por el tratamiento quirúrgico y a la nefrotoxicidad secundaria al tratamiento radio y quimioterápico, lo que produce disminución de la función renal, proteinuria, tubulopatía e hipertensión arterial⁽¹¹⁾.

Clásicamente, la bilateralidad y el estadio avanzado al diagnóstico (estado IV) también suponen un aumento de riesgo de deterioro renal.

Analizamos el desarrollo de ERC en nuestra población en función de los factores de riesgo anteriores. No se identificaron pacientes con TW sindrómico en nuestra población. En uno de los pacientes más reciente se halló una mutación heterocigótica en WT1, pero en los pacientes diagnosticados al inicio del estudio, o no se realizó o no disponemos de los datos del estudio genético, por lo que no se analizaron las alteraciones genéticas como factor de riesgo de ERC.

El TWB sincrónico supone un 5-8% de los casos de nefroblastoma⁽¹⁶⁾, proporción que fue ligeramente superior en nuestro estudio (12,8%). Estos pacientes presentan, por un lado, riesgo de fallo renal asociado a la progresión de la enfermedad debido a una mayor pérdida de nefronas en relación con el tratamiento quirúrgico, que en algunos casos puede conllevar incluso la nefrectomía bilateral y, por otro lado, daño renal crónico en los pacientes que se encuentran en remisión completa⁽¹⁷⁾.

El riesgo de enfermedad renal terminal asociado a TWB progresivo se produce fundamentalmente en los tres primeros años tras el diagnóstico, mientras que la incidencia de enfermedad renal terminal por daño renal crónico continua aumentando durante 20-25 años⁽¹⁹⁾, con una incidencia acumulada a los 20 años de 3,1% y un aumento de riesgo seis veces mayor en comparación con pacientes con TWU⁽¹⁷⁾.

A pesar de la alta frecuencia de alteración renal descrita en los pacientes con TWB, no hallamos diferencias al comparar el desarrollo de ERC en los casos unilaterales frente a aquellos bilaterales, con una prevalencia del 16% en ambos grupos.

El procedimiento quirúrgico juega un papel crucial en el tratamiento del nefroblastoma⁽²¹⁾. Se ha descrito que la reducción más severa en el filtrado glomerular en pacientes con TW se produce tras la nefrectomía (reducción del 32%)⁽²²⁾. La cirugía renal da lugar a hiperfiltración e hipertrofia de las nefronas restantes⁽²³⁾ como forma de compensación de la función renal lo que finalmente produce daño glomerular e hipertensión arterial^(11,24).

Tradicionalmente la cirugía conservadora de nefronas se ha recomendado en pacientes con TWB o síndromes genéticos asociados, sin embargo, recientemente se ha aceptado la realización de este procedimiento en casos muy seleccionados de pacientes con TWU (menos de 300 ml de volumen, suficiente parénquima renal residual y sin afectación ganglionar)^(16,25). Otro grupo de pacientes con TWU que podría beneficiarse de la cirugía conservadora de nefronas fue identificado por Cozzi et al., que describieron la presencia de disfunción renal preoperatoria en más del 50% de los pacientes intervenidos de tumor renal unilateral y proponen que la recuperación de la función renal postoperatoria en estos pacientes es mayor tras la realización de cirugía conservadora⁽¹³⁾.

Según nuestros resultados, el hecho de haber realizado nefrectomía radical como técnica estándar y no haber realizado ninguna cirugía conservadora de nefronas no ha tenido una

especial significación sobre el desarrollo de ERC, si bien es cierto que en los últimos años no hemos encontrado ningún caso con criterios para la cirugía conservadora.

Dentro de los fármacos nefrotóxicos utilizados en el tratamiento del TW se incluye la ifo/ciclofosfamida y los fármacos derivados del platino (cisplatino y carboplatino)⁽¹²⁾. Según estudios recientes la toxicidad de la quimioterapia nefrotóxica persiste durante más de 10 años⁽¹¹⁾.

Un 37,5% de los pacientes que recibieron quimioterapia nefrotóxica desarrolló ERC, frente a un 10% de los que no, con $p=0,10$ y OR 5 (IC 95% 0,77-32). Estos resultados, sin ser estadísticamente significativos, muestran una tendencia a la significación probablemente debido al reducido tamaño de la muestra.

Situación similar sucede al comparar los pacientes con metástasis al diagnóstico frente a aquellos con enfermedad localizada, con una prevalencia de ERC del 40% vs. 11%, respectivamente. Estos resultados son esperables, ya que la quimioterapia nefrotóxica se emplea mayoritariamente en pacientes con estadios avanzados o mala respuesta al tratamiento inicial⁽¹⁶⁾.

La radioterapia abdominal también se asocia a la aparición de nefropatía⁽²⁶⁾, sin embargo, en nuestro estudio no se encontró asociación con el desarrollo de ERC. Otros estudios han obtenido resultados similares; Green⁽¹⁰⁾ publicó una recopilación de series de casos en las que comparaba la función renal entre pacientes que recibieron radioterapia y aquellos que no, sin obtener diferencias significativas entre los grupos (13% vs. 11,1%).

En la tabla II se muestran las características de los pacientes con ERC en función de los factores de riesgo analizados. Desconocemos la causa del desarrollo de daño renal en los pacientes 2 y 6, en los que no se presentó ninguno de los factores de riesgos estudiados. Los dos pacientes (1 y 3) que desarrollaron mayor daño renal con ERC estadio III, presentaban tumores de histología de alto riesgo y recibieron tanto radioterapia abdominal como quimioterapia nefrotóxica.

La tasa de mortalidad de nuestra población fue del 10% similar a la descrita en la bibliografía revisada^(1,8,16). Se analizó la supervivencia en función del estadio y de la clasificación histológica, objetivándose correlación con este último, pero no con el estadio de extensión tumoral. Estos datos vienen a resaltar la importancia cada vez mayor que se está atribuyendo a la histología tumoral. Un análisis retrospectivo de los datos del protocolo SIOP 93-01, buscando factores pronóstico, mostró que la clasificación de riesgo del tumor es más importante que el estadio tumoral. En otro estudio dentro del protocolo SIOP 2001 se concluyó que la histología de alto riesgo junto con la edad avanzada en el momento del diagnóstico son los factores predominantes en el desarrollo de metástasis⁽⁸⁾. Además, en el análisis de supervivencia realizado por la Asociación Italiana de Hematología y Oncología Pediátrica la histología anaplásica fue el único factor asociado en análisis multivariante con una menor supervivencia.

Las limitaciones de este estudio son, en primer lugar, que el diseño es retrospectivo y en segundo lugar, el reducido número de casos analizados. Por otro lado, la evaluación de la función renal se ha realizado mediante la medición de un solo parámetro, el filtrado glomerular, de forma retrospectiva y transversal sin considerar otros valores como son la presencia de proteinuria o las alteraciones renales ecográficas, que también son indicadores de daño renal. Son necesarios estudios prospectivos que analicen la evolución de los valores de función renal a lo largo de la enfermedad y durante el seguimiento de los pacientes con nefroblastoma, así como estudios que incluyan otros parámetros de daño renal.

Como conclusiones destacamos que:

- En el presente estudio la prevalencia de ERC en supervivientes de TW no sindrómico es baja pero no desdeñable, aunque ninguno precisó trasplante renal o TRS.
- La presencia de enfermedad bilateral y la radioterapia no se asociaron al desarrollo de ERC, aunque se trata de un número reducido de pacientes.
- La enfermedad metastásica y el uso de quimioterapia nefrotóxica condiciona un riesgo mayor de ERC, aunque no se alcanzaron diferencias significativas.
- Son necesarias estrategias de tratamiento ajustadas al riesgo del paciente, así como un seguimiento y monitorización a largo plazo de la función renal para disminuir la morbimortalidad asociada al daño renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Al-Hussain T, Ali A, Akhtar M. Wilms tumor: an update. *Adv Anat Pathol.* 2014; 21: 166-73.
3. Interiano RB, De los Santos ND, Huang S, et al. Renal function in survivors of nonsyndromic Wilms tumor treated with unilateral radical nephrectomy. *Cancer.* 2015; 121: 2449-56.
4. Stefanowicz J, Kosiak M, Romanowicz G, et al. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr. Nephrol.* 2011; 26: 759-66.
5. Mavinkurve-Groothuis AM, van de Kracht F, Westland R, van Wijk JA, Loonen JJ, Schreuder MF. Long-term follow-up of blood pressure and glomerular filtration rate in patients with a solitary functioning kidney: a comparison between Wilms tumor survivors and nephrectomy for other reasons. *Pediatr Nephrol.* 2016; 31: 435-41.
6. Cost NG, Lubahn JD, Granberg CF, et al. Oncologic outcomes of partial versus radical nephrectomy for unilateral Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer.* 2012; 58: 898-904.
7. Hamilton TE, Shamberger RC. Wilms tumor: recent advances in clinical care and biology. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21: 15-20.
8. Irtan S, Ehrlich PF, Pritchard-Jones K. Wims Tumor: "State-of-the-art" update, 2016. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25: 250-6.
9. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol.* 2005; 174: 1972-5.

10. Green DM. Evaluation of renal function after successful treatment for unilateral, nonsyndromic Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2013; 60: 1929-35.
11. Knijnenburg SL, Mulder RL, Schouten-Van Meeteren AY, et al. Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; (10): CD008944.
12. Cozzi DA, Ceccanti S, Frediani S, et al. Chronic kidney disease in children with unilateral renal tumor. *J Urol*. 2012; 187: 1800-5.
13. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Renal Function Recovery after Nephrectomy or Nephron-Sparing Surgery in Children with Unilateral Renal Tumor. *Eur J Pediatr Surg*. 2017; 27: 74-80.
14. Cozzi DA, Ceccanti S, Frediani S, et al. Renal function adaptation up to the fifth decade after treatment of children with unilateral renal tumor: A cross-sectional and longitudinal study. *Ped Blood Canc*. 2013; 60: 1534-8.
15. Cozzi DA, Ceccanti S, Cozzi F. Renal Function up to the 5th decade of life after Nephrectomy in Childhood: a Literature Review. *Nephrology (Carlton)*. 2018; 23: 397-404.
16. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017; 14): 743-52.
17. Lange J, Peterson SM, Takashima JR, et al. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. *J Urol*. 2011; 186: 378-86.
18. Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, et al. Early and late mortality after diagnosis of Wilms tumor. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 1304-9.
19. Stefanowicz J, Kosiak M, Kosiak W, Lipska-Ziekiewicz BS. Chronic Kidney Disease in Wilms Tumour Survivors –What Do We Know Today? En: Van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2016. p. 131-45.
20. Kern AJM, Inouye B, Ko JS, et al. Impact of nephrectomy on long-term renal function in non-syndromic children treated for unifocal Wilms tumor. *J Pediatr Urol*. 2014; 10: 662-6.
21. Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, et al. The feasibility and outcome of nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. The St Jude Children's Research Hospital experience: 1999-2006. *Cancer*. 2008; 112: 2060-70.
22. Daw NC, Gregornik D, Rodman J, et al. Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumor. *Eur J Cancer*. 2009; 45: 99-106.
23. Cozzi F, Zani A, Schiavetti A, et al. Compensatory renal growth in children with unilateral renal tumor treated by nephron-sparing surgery or nephrectomy. *Eur J Pediatr Surg*. 2007; 17: 382-6.
24. Hubertus J, Günther B, Becker K, et al. Development of Hypertension is Less Frequent after Bilateral Nephron Sparing Surgery for Bilateral Wilms Tumor in a Long-Term Survey. *J Urol*. 2015; 193: 262-6.
- Godzinski J, Graf N, Audry G. Current Concepts in Surgery for Wilms Tumor-The Risk and Function-Adapted Strategy. *Eur J Pediatr Surg*. 2014; 24: 457-60.
26. Breitz H. Clinical aspects of radiation nephropathy. *Cancer Biother Radiopharm*. 2014; 19: 359-62.
27. Spreafico F, BIASONI D, Lo Vullo S, et al. Results of the Third AIEOP Cooperative Protocol on Wilms Tumor (TW2003) and Related Considerations. *J Urol*. 2017; 198: 1138-45.