



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SERVICIO ONCOLOGICO HOSPITALARIO DEL IVSS
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA ONCOLOGICA

**CÁNCER RENAL: FACTORES PRONOSTICOS CLINICOS Y
ANATOMOPATOLÓGICOS**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Medicina Oncológica

Tutor: Saverio Santucci Lo Presti

María Daniela Bermudez Romero

Caracas, 9 de diciembre de 2016



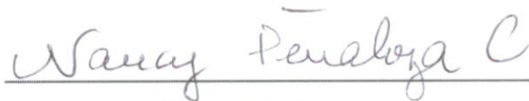
Saverio Santucci Lo Presti

Tutor



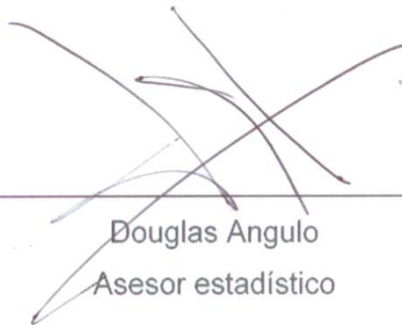
Sioly Contreras

Directora del curso



Nancy Peñalosa

Coordinadora del curso



Douglas Angulo

Asesor estadístico

DEDICATORIA

A Dios por iluminar siempre el camino a recorrer y darme fuerza espiritual para enfrentar los retos

A mis amados padres Berbelys y Luis Felipe, por tanta devoción y sacrificio con sus hijos, soy su ejemplo de constancia, disciplina, estudio, trabajo y valores

A Luisana, mi hermana, mi amiga, por su lealtad, empuje y ayuda en todo momento

A Javier, por formar parte de mi compás, dándome equilibrio, amor puro y transparente

A todos mis familiares, por todo su amor y bendiciones desde niña

A mis maestros y amigos a lo largo de la vida, quienes han dejado huella en mí

A todos aquellos que me inspiraron a entrar en el mundo de la oncología

Gracias

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	28
RESULTADOS	30
DISCUSIÓN	33
REFERENCIAS	37
ANEXOS	42

CÁNCER RENAL: FACTORES PRONÓSTICOS CLÍNICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS

María Daniela Bermudez Romero. C.I 17906158. Sexo: femenino. Email: mdaniela_01@hotmail.com Telf: 04121457207. Dirección: Avenida Alejandro Calvo Lairer, urbanización los Castaños, el Cementerio. Programa de Especialización en Medicina Oncológica.

Tutor: Saverio Santucci Lo Presti. C.I 13967444. Sexo: masculino. E-Mail: dr.santucci@hotmail.com Telf: 04140277411. Dirección: Avenida Alejandro Calvo Lairer, urbanización los Castaños, el Cementerio. Especialista en Medicina Interna y Medicina Oncológica.

RESUMEN

Objetivo: Conocer factores pronósticos clínicos y anatomopatológicos en los pacientes con cáncer de células renales atendidos en el Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS enero 2006 - enero 2016. **Materiales y Métodos:** Retrospectivamente se revisaron historias clínicas de pacientes que cumplieron criterios de inclusión. Se analizaron características clínicas y anatomopatológicas. Se realizó estudio multivariado de variables para sobrevida y confeccionaron curvas Kaplan-meier. **Resultados:** 142 pacientes fueron evaluados, edad promedio 54 años, masculinos 59.9%. Síntomas en 81.7%, principalmente dolor lumbar y hematuria. Hemoglobina promedio 12.6gr/dl. ECOG 0 87.3%. Tamaño tumoral >7 cm 54.8%. Nefrectomía radical 94.4%. Histología células claras 76.8%. Grado nuclear Furhman II 33.9%. Invasión linfovascular presente 20.4%. Necrosis tumoral presente 23.2%. Principales zonas de metástasis pulmón, óseo e hígado. Mediana de intervalo libre de recaída 27 meses. Mediana de sobrevida global 33 meses. Dolor lumbar ($p < 0.013$), T2, T3a y T4 ($p < 0.002$), y TNM ($p < 0.001$) resultaron ser factores pronóstico desfavorables para recaída. En análisis multivariado aplicando modelo de Cox, el estado de desempeño ($p < 0.03$), la invasión ganglionar ($p < 0.002$), invasión linfovascular ($p < 0.008$), necrosis ($p < 0.001$) y presencia de metástasis ($p < 0.001$), resultaron factores pronósticos independientes asociados a mortalidad. Al final del estudio 73.6% de los pacientes estaban vivos y 26.4% habían fallecido. **Conclusiones:** Se estableció como factores pronósticos en nuestra población ECOG ≥ 2 , afectación ganglionar, metástasis, invasión angiolinfática y necrosis tumoral, se recomienda reportes completos de anatomía patológica, realizar disección ganglionar, identificar pacientes de alto riesgo, con el fin de brindar terapéutica y seguimiento oportuno.

Palabras claves: factores pronósticos, estadio tumoral, recaída, sobrevida

Abstract

Objective: To know clinical and anatomopathological prognostic factors in renal cell cancer patients treated at the IVSS Hospital Oncology Service January 2006 - January 2016. **Materials and Methods:** We retrospectively reviewed the medical histories of patients who met inclusion criteria. Clinical and anatomopathological characteristics were analyzed. A multivariate study of survival variables and Kaplan-meier curves were

performed. **Results:** 142 patients evaluated, mean age 54 years, male 59.9%. Symptoms in 81.7%, mainly low back pain and urine bloody. Hemoglobin average 12.6gr / dl. ECOG 0 87.3%. Tumor size > 7 cm 54.8%. Radical nephrectomy 94.4%. Clear cell histology 76.8%. Furhman II nuclear grade 33.9%. Lymphovascular invasion present 20.4%. Tumor necrosis present 23.2%. Main areas of lung, bone and liver metastasis. Median relapse-free interval 27 months. Median overall survival 33 months. Low back pain ($p < 0.013$), T2, T3a and T4 ($p < 0.002$), and TNM ($p < 0.001$) proved to be unfavorable prognostic factors for relapse. In a multivariate analysis using the Cox model, performance status ($p < 0.03$), lymph node invasion ($p < 0.002$), lymphovascular invasion ($p < 0.008$), necrosis ($p < 0.001$) and presence of metastases ($p < 0.001$), Independent prognostic factors were associated with mortality. At the end of the study, 73.6% of the patients were alive and 26.4% had died. **Conclusions:** We established prognostic factors in our population ECOG ≥ 2 , nodal involvement, metastasis, angiolymphatic invasion and tumor necrosis. Full reports of pathological anatomy, Perform lymph node dissection, identify high-risk patients, in order to provide therapeutics and timely follow-up.

Key words: prognostic factors, tumor stage, relapse, survival

INTRODUCCIÓN

Los tumores del parénquima renal representan aproximadamente el 3% de los tumores malignos del adulto, son causantes del 2% de las muertes por cáncer ⁽¹⁾.

El carcinoma renal es la lesión más frecuente en el riñón y representa aproximadamente el 90% de todos los tumores renales malignos, es de estirpe epitelial con patrones morfológicos variables ⁽²⁾.

Presentan un pico de incidencia entre la sexta y séptima década de la vida siendo más frecuente en hombres y afroamericanos ^(3,4). Varios factores de riesgo tienen demostrada su influencia en el desarrollo del carcinoma renal, como el tabaquismo, la insuficiencia renal, la obesidad y la hipertensión ⁽⁴⁾.

La mayoría de los carcinomas de células renales esporádicos suelen ser unilaterales y unifocales, siendo más frecuente la afectación bilateral en pacientes con enfermedad de Von Hippel Lindau⁽³⁾.

Las manifestaciones clínicas del cáncer renal pueden ser secundarias al crecimiento local o a manifestaciones sistémicas, en otros casos es asintomático y se diagnostica de forma incidental ⁽⁴⁾. Puede haber presencia de invasión del sistema venoso hasta en el 10% de los casos al momento del diagnóstico ⁽³⁾.

Los tumores voluminosos y diferenciación pobre parecen tener peor pronóstico ⁽²⁾.

Algunas características histológicas del tumor, anatómicas, manifestaciones clínicas y hallazgos paraclínicos han demostrado tener un valor pronóstico y predictivo en el carcinoma renal, en este estudio se planteó dar a conocer estas características en los pacientes con cáncer renal en el servicio oncológico hospitalario IVSS entre enero 2006 y enero 2016.

Planteamiento y delimitación del problema de estudio

Debido al crecimiento relativamente lento cuando comienza el proceso de aparición, desarrollo y desdiferenciación del carcinoma renal, clásicamente se diagnosticaba cuando el paciente presentaba síntomas locales, síntomas derivados de las metástasis o por la expresión de un síndrome paraneoplásico ⁽¹⁾.

El estudio y seguimiento de las neoplasias abdominales, ha aumentado extraordinariamente el hallazgo de cánceres renales asintomáticos ⁽¹⁾. Por esto, se observa un estadio tumoral más temprano en el momento del diagnóstico, lo que produce un aumento de los pacientes con enfermedad localizada al órgano ⁽⁴⁾.

Sin embargo, el comportamiento y la evolución del cáncer renal son a veces impredecibles ⁽¹⁾. En la mayoría de las ocasiones, el tumor, una vez diagnosticado, acaba con la vida del paciente en un tiempo más o menos corto, por su alto potencial de metastizar. Existen también casos con recurrencia tardía donde las metástasis se expresarán después de los 10 años de la realización de la nefrectomía ^(1,2).

Es por este planteamiento que se formuló la siguiente interrogante que se presentó como problema objeto de la investigación:

¿Cuáles son los factores pronósticos clínicos y anatomopatológicos en los pacientes con cáncer renal que asistieron al servicio oncológico hospitalario del instituto venezolano de los seguros sociales en el periodo enero 2006 – enero 2016?

El trabajo estuvo delimitado a pacientes que cumplían debidamente los criterios de inclusión en el periodo comprendido entre enero 2006 y enero 2016 mediante la colaboración del servicio oncológico hospitalario IVSS, donde se ejecutó la medición de variables que se especificaron en el instrumento de recolección de datos.

Justificación e importancia

La incidencia del cáncer de riñón ha aumentado progresivamente en las últimas tres décadas a razón de un 3% anual, en parte debido a la mayor detección de tumores en estadios precoces. Sin embargo, una cuarta parte de los nuevos diagnósticos es en enfermedad avanzada, sin establecerse claramente los motivos, probablemente debido a la aparición tardía de síntomas y a la poca especificidad de los mismos en muchas ocasiones ^(4,5). Además, no existen marcadores que ayuden en la detección precoz, quedando el diagnóstico exclusivamente en pruebas radiológicas ^(1,5).

Lo cierto es que un tercio de los pacientes en los que se trata la enfermedad en estadio localizado sufrirán recidiva de la misma y el 40% de los pacientes diagnosticados de carcinoma renal morirán de la enfermedad ^(2,4).

En vista de ser una enfermedad con alta tasa de recidiva y mortalidad, se justificó la realización de este trabajo, para dar aporte teórico sobre el comportamiento de la misma en el centro hospitalario durante los últimos 10 años, con el fin de entender su evolución en nuestra población, que permitan el control y seguimiento oportuno, sirviendo de punto de partida para unificación de criterios en el manejo de estos tumores, facilitando la creación de comités de trabajo que permitan establecer consensos institucionales en el manejo, diagnóstico y terapéutica de dichos pacientes, continuar una línea de investigación y servir de referencia nacional e internacional.

Antecedentes

Fernández Gómez, JM et al. 2007. Anemia como factor pronostico independiente en pacientes con carcinoma renal. Med Clin (Barc). 2007;133 (11):407–41. En Hospital Universitario Central de Asturias, España, realizaron una investigación retrospectiva de la anemia como factor pronostico independiente en 316 pacientes con carcinoma renal intervenidos entre los años 1970 y 2003, la mayoría de los tumores fueron T1b-T2, grados nucleares bajos (I–II) y tumores únicos. En un 8,2% se encontró afectación ganglionar al momento del diagnóstico y en 9% existían metástasis a distancia. La clínica inicial más frecuente fueron hematuria o dolor. La anemia (hemoglobina $\leq 10\text{g/dl}$) estuvo presente en 69 casos. Tras una mediana de seguimiento de 50 meses, hubo recidiva en 24,1% de casos, más del 50% ocurrió en el primer año tras la intervención. Los tumores avanzados (T3-4) eran de peor pronóstico, con mayores tasas de metástasis. Los factores que influyeron de forma independiente en la mortalidad fueron la metástasis ganglionar, tiempo libre de enfermedad en los casos con recidiva, así como el tratamiento de esa recidiva y la presencia de anemia, por lo tanto, esta última podría ser un marcador pronóstico para recidiva y progresión⁽¹⁾.

Budía, A. et al. 2007. Análisis de los factores pronósticos de progresión tumoral en el adenocarcinoma renal. Actas urológicas españolas volumen 31, 831-844. Estudio retrospectivo de 252 tumores renales intervenidos quirúrgicamente entre 1969-2001. Mediana de seguimiento 36,47 meses. Las variables evaluadas fueron la edad, el TNM 2002, grado nuclear de Furhman, tipo histológico, tamaño y ploidia del ADN. De los 224 pacientes válidos, progresaron 39,74%. La mediana del tiempo libre de progresión

fue de 9,55 meses. El 70,9% de los que recidivaron lo hicieron en los dos primeros años del seguimiento, de éstos 89,5% fue locorregional, 9,4% a distancia y 1,2% en el riñón contralateral. El 83,1% de los que recidivaron fallecieron por la enfermedad. Al analizar la asociación de las variables con la progresión tumoral, los tumores de alto grado, no organoconfinados y aneuploides presentaban probabilidad mayor de progresión significativamente. Por lo tanto el TNM 2002, grado nuclear y ploidía del ADN resultaron factores pronósticos independientes de supervivencia libre de progresión ⁽⁶⁾.

Rodríguez, J. Serrano, E. Maldonado, E. 2008. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. *Actas Urol Esp.* 2008;32(3):320-324. Con el objetivo de evaluar el impacto clínico de los factores pronósticos en pacientes con cáncer renal localizado y localmente avanzado realizaron un análisis retrospectivo de 96 expedientes clínicos de todos los pacientes con éste diagnóstico en el servicio de Urología del Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI en México, entre enero de 1998 a diciembre del 2002. Solo 52 pacientes cumplían con los criterios de inclusión, edad media 59,85 años. El carcinoma de células claras se presentó en 94,2%. La frecuencia del grado histológico fue de: 3,8%, 32,7%, 30,8% 32,7% para los grados: 1, 2, 3, y 4 de Fuhrman respectivamente. El tabaquismo estuvo presente 51,9% y no fue significativo estadísticamente en los pacientes que fallecieron. La invasión a la vena renal se presentó en 15,4%, hematuria en 55,8%, masa palpable en 26,9%, dolor en 48,1% y la triada clásica sólo se presentó en 12.7%. El tamaño del tumor mayor de 7cm fue de 82,7%. Calcio sérico mayor de 10,2 mg/dl se observó en 17,3%, y pérdida de peso de más de 10% en los últimos 6 meses se presentó en 27%. Del total de pacientes estudiados durante los 5 años, 32 vivían sin metástasis después de nefrectomía radical (61,5%) y 20 pacientes (38,5%) murieron por metástasis. En relación al riesgo estimado las variables más importantes en orden decreciente fueron el estadio patológico, grado histológico, pérdida de peso, masa palpable, dolor, calcio sérico y tipo histológico El promedio de sobrevida fue de 18 meses a partir del diagnóstico de metástasis. En este estudio se validó como factores pronósticos estadio clínico, grado histológico y tipo histológico ⁽⁷⁾.

Sejnavi, J. et al. 2011. Correlación entre tamaño, grado nuclear y supervivencia en el cáncer renal de células claras. *urol.colomb.* Vol. XX, No 1: 13-20. Entre enero de 2003 y mayo de 2009 se analizó la relación entre el tamaño, grado nuclear y supervivencia en el cáncer renal células claras en el Hospital Central de la Policía en Colombia. Se incluyeron un total de 57 nefrectomías radicales por sospecha prequirúrgica de patología maligna, solo 3 nefrectomías parciales. Del total de procedimientos se documentaron 44 diagnósticos de cáncer renal de células claras 83%. Promedio de edad 59 años. De los pacientes incluidos en el análisis de datos, únicamente con diagnóstico de cáncer de células renales, según los desenlaces de supervivencia, los resultados fueron: remisión en 65%, fallecieron 23,3%, de los cuales 16% fueron cáncer específico y 11,6% presentaron recaídas. El promedio de supervivencia cáncer específica fue de 44 meses con promedio de seguimiento de 52 meses. El tamaño promedio fue de 6 cm y Furhman promedio de 2. Todos los tumores mayores o iguales a 5 cm tenían Furhman mayor o igual a 3. Hay una correlación directa entre mayor volumen tumoral, patología desfavorable y una peor sobrevida ⁽⁸⁾.

Santana, Z; Urdiales, A; Camarena, H. et al. 2011. Cáncer de células renales: factores patológicos pronósticos nuevas estrategias de estadificación. *Rev Mex Urol*;71(4):218-224. En este estudio retrospectivo se revisaron 100 casos de carcinoma renal entre 1997 y 2010, de acuerdo a sus características patológicas se analizaron los factores pronósticos, la sobrevida y se reclasificaron con el TNM según AJCC 2010. Se obtuvo una supervivencia global 74% con supervivencia cáncer específica 83%. Los factores de mal pronóstico fueron: Furhman III-IV, tamaño tumoral mayor a 10 cm, involucro de vena cava, infiltración adrenal o de ganglios linfáticos, así como presencia de metástasis ($p < 0.05$). Fueron reclasificados 53% con TNM 2010, 5% sub estadificados y 6% sobre estadificados, concluyéndose que era necesario conocer el nuevo TNM y reclasificar a los pacientes ⁽⁹⁾.

Basilio, C. Castillejos, R. Uribe, N. et al. 2012. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de células renales. Análisis de una cohorte de 370 casos. *Rev Mex Urol* 72: 151-156. El objetivo de este estudio fue evaluar el papel pronóstico de variables clínico-patológicas en pacientes con cáncer de células renales tratados quirúrgicamente. Se analizaron retrospectivamente variables clínicas como histopatológicas de la la base

de datos de 440 pacientes con tumores renales. El desenlace principal fue la supervivencia cáncer específica. Se identificaron 370 pacientes con cáncer renal entre marzo de 1980 y julio de 2011, el seguimiento promedio fue de 55.4 meses. Fallecieron 23.2% a causa del cáncer, en estos se encontraron tumores más grandes, de mayor grado y con mayor frecuencia de invasión linfovascular. La supervivencia cáncer específica a cinco y 10 años fue de 97.2% y 97.2% en estadio I, 77.8% y 68.1% en estadio II, 62.7% y 49.4% en estadio III, 18.4% y 6.0% en estadio IV. Todas las variables se asociaron con la supervivencia cáncer específica en el análisis univariado, y en el multivariado, el grado nuclear, la invasión ganglionar, el diámetro tumoral y la presencia de metástasis mantuvieron una asociación independiente con la supervivencia, corroborándose potencial pronóstico del grado nuclear, diámetro tumoral, ECOG, invasión linfática y la presencia de metástasis ⁽¹⁰⁾.

Ornellas, A. Dennyson, M. et al. 2012. Factores pronósticos en el carcinoma de células renales: análisis de 227 pacientes tratados en el Instituto Nacional del Cáncer de Brasil. *Int. braz j urol.* Vol 38. Nº 2. Se evaluó el papel de varios factores pronósticos en la predicción de la muerte y/o progresión de la enfermedad en pacientes con carcinoma de células renales, en 227 pacientes sometidos a nefrectomía radical entre 2004 y 2010 en dicho instituto. Las variables asociadas significativamente con la muerte y/o progresión de la enfermedad en el análisis univariado fueron subtipo histológico, grado de Fuhrman, necrosis tumoral, invasión de la grasa perirrenal, embolización vascular, presencia de afectación ganglionar, tamaño del tumor, estadio TNM y presencia de metástasis. En el modelo multivariable subtipo histológico, necrosis tumoral, afectación ganglionar y presencia de metástasis eran factores de riesgo independientes para la supervivencia libre de enfermedad. En conclusión, el subtipo histológico, necrosis tumoral, afectación ganglionar y presencia de metástasis demostraron ser factores pronósticos independientes para la supervivencia libre de enfermedad. Por lo tanto, la presencia y la tasa de necrosis tumoral siempre deben ser informadas por el patólogo y linfadenectomía deben realizarse en todos los pacientes ⁽¹¹⁾.

Drewniak, T. Sandheim, M. Jakubowski, J. et al. 2013. *Cent Eur J Urol* 2013; 66: 283-291. El objetivo fue evaluar factores pronósticos independientes de la supervivencia global en una determinada población de pacientes con cáncer renal. Se realizó un

análisis retrospectivo de 148 pacientes con cáncer renal tratados en el Instituto de Oncología en Cracovia 2000-2007. El seguimiento medio fue de 51 meses. La tasa de supervivencia global a 1, 2 y 5 años de seguimiento fue de 58.8%, 38.2% y 21.4%, respectivamente. El conjunto de los factores pronósticos independientes identificados consistió en estado funcional, historia de tabaquismo, la concentración de hemoglobina, la estadificación anatómica, el grado del tumor, y la presencia de invasión microvascular. Se confirmó que sólo nefrectomía aumenta significativamente la supervivencia global ⁽¹²⁾.

Yi Yap, N. Lim, K. Aik, T. et al. 2013. Factores pronósticos clínicos y resultado de supervivencia en pacientes con carcinoma renal. Perspectiva de un centro malasio. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 7497-7500. En este estudio se analizaron las características clínicas, síntomas y sobrevida de 151 pacientes con cáncer renal tratados en Centro Médico de la Universidad de Malasia entre 2003-2012. 76.8% de los pacientes tuvieron una presentación sintomática, de estos la masa abdominal palpable fue estadísticamente significativo para pronóstico relacionada con el tamaño tumoral, los pacientes sintomáticos tuvieron peor sobrevida que los pacientes asintomáticos, así mismo el TNM 2002 resultó un factor pronóstico independiente con $p < 0.001$. En conclusión masa abdominal palpable y estadio TNM son factores predictivos independientes de sobrevida en pacientes con cáncer renal ⁽¹³⁾.

Cartes, J. Rojas, A. Aburto, M. Saavedra, A. Domínguez, J. 2014. El tamaño sí importa. Evaluación de factores pronósticos preoperatorios para sobrevida en cáncer renal no metastásico. *Rev Chilena de Urología* Vol 79. Nº 3. El objetivo de este trabajo fue evaluar los factores preoperatorios que inciden en la mortalidad del cáncer renal, mediante un estudio retrospectivo de 570 registros clínicos de pacientes con cáncer renal no metastásico operados entre enero 1999 y diciembre 2012. Se obtuvieron los siguientes resultados, 377 hombres, edad promedio 58 años, algún síntoma de dolor, hematuria o masa en 31.4% de los pacientes. El tamaño promedio de los tumores al TAC o RNM fue de 50mm. Al momento del estudio habían fallecido 104 pacientes, 45 debido a cáncer renal. El análisis multivariado demostró que el tamaño tumoral era el principal predictor de mortalidad cáncer específica, el punto de corte óptimo para sobrevida cáncer específica estaba en los 70 mm (sensibilidad 80%, especificidad

82%). En los tumores menores de 7 cms, el tamaño también era un factor predictor y el punto de corte optimo estaba en los 40 mm, determinando este una sobrevida cáncer específica a 5 años de 99% (<40mm) vs 95% (40-70 mm). En conclusión, la sobrevida cáncer específico es excelente en pacientes con tumores de menos de 7 cms y los enfermos con tumores de menos de 4 cms tienen una sobrevida cercana al 100%⁽¹⁴⁾.

Marco teórico

Los riñones son 2 órganos excretores ubicados en el retroperitoneo, a la altura de la última vértebra dorsal y las primeras vértebras lumbares, el riñón derecho está justo debajo del hígado y el izquierdo debajo del diafragma y adyacente al bazo. Sobre cada riñón hay una glándula suprarrenal. Cada riñón está rodeado por dos capas de grasa (perirrenal y pararrenal) que ayudan a amortiguarlos ⁽¹⁵⁾.

Epidemiología

El cáncer renal es responsable de 3% de todos los tumores malignos, más frecuente en hombres que en mujeres 2:1 y más frecuente en afroamericanos que en raza caucásiana^(1,5).El estudio epidemiológico demuestra que el cáncer renal puede presentarse de dos formas, esporádico o hereditario (5%), diferenciándose en que mientras el primero suele ser unifocal, unilateral y de aparición después de la 4ta década de la vida, el segundo suele ser multifocal, bilateral y de aparición en edades más tempranas de la vida^(3,15).

La mayoría de los casos se diagnostican entre los 50 a 70 años, pero se puede presentar a cualquier edad ⁽³⁾. La frecuencia de presentación de cáncer de riñón y pelvis renal según datos del Registro SEER de Estados Unidos para el periodo 2002 a 2008, se distribuye de la siguiente manera ⁽¹⁶⁾:

- Enfermedad localizada, confinada al riñón 63%
- Enfermedad regional, con diseminación a la cápsula o ganglios 17%
- Enfermedad metastásica 17%
- Desconocido: 3%

De los pacientes que en principio se diagnostican como enfermedad localizada, 20-40% desarrollarán metástasis en la evolución de la enfermedad. La enfermedad metastásica se asocia con elevada morbimortalidad ⁽¹⁶⁾.

En Venezuela, Farías y colaboradores (2007) mencionan a los tumores de células renales como un grupo heterogéneo en histopatología, genética y en la presentación clínica, con un alto grado de malignidad, siendo el carcinoma de células claras el más común de esta clase con 60%⁽¹⁷⁾.

En los anuarios de mortalidad del ministerio popular para la salud (MPPS) de Venezuela, en el periodo entre 2008 y 2012, se reportan 1264 masculinos y 713 femeninas muertos por tumor maligno de riñón, excepto pelvis renal. En términos generales, la mortalidad incrementa con la edad, predominando sexo masculino comparado al femenino ⁽¹⁸⁾.

Factores de Riesgo

Varios factores de riesgo tienen demostrada su influencia en el desarrollo del carcinoma renal, como el tabaquismo, la insuficiencia renal, la obesidad y la hipertensión, aunque los mecanismos de esta relación no son bien conocidos ⁽¹⁹⁾. La mayor incidencia de la enfermedad en las áreas urbanas con respecto a las rurales, probablemente refleje la influencia del tabaquismo y la obesidad, aparte de una mayor disponibilidad de medios diagnósticos ⁽²⁰⁾. Las evidencias sobre la relación con los factores de riesgo mencionados provienen de estudios de cohortes que demostraron las primeras asociaciones estadísticas entre factores de riesgo y cáncer, aunque sesgados por los tratamientos y la recogida retrospectiva de los datos clínicos ⁽²¹⁾.

El tabaquismo se considera el factor de riesgo más claramente relacionado con el cáncer de riñón. El riesgo relativo de padecer cáncer de riñón es de 1,38 en los que han fumado alguna vez, en general, con respecto a los que nunca lo han hecho. Este riesgo se incrementa en un 54% entre los varones y en un 22% entre las mujeres ⁽²²⁾. Existe evidencia de que un compuesto principal del humo del tabaco, el BPDE (benzo-alfa-pyrene diol epoxido) produce mutaciones en el cromosoma 3p21.3, relacionadas con la tumorigénesis de varias neoplasias, entre ellas el carcinoma renal ⁽²³⁾. La relación es dosis-dependiente acumulativa, y el riesgo parece disminuir tras el cese del hábito, pero sólo a partir de al menos 10 años tras la interrupción ⁽⁴⁾.

El 45% de los pacientes en diálisis por insuficiencia renal crónica terminal desarrollan enfermedad renal quística adquirida. El 4-9% de los pacientes con estos cambios asocian un carcinoma renal, una incidencia 2.500 veces superior a la de la población general. El riesgo aumenta con el tiempo transcurrido desde la primera diálisis. El hecho de padecer enfermedad quística adquirida de la diálisis es un factor de riesgo por sí solo para desarrollar cáncer renal. La tasa de metástasis es del 20% ⁽⁴⁾.

En los pacientes portadores de un injerto renal funcional se ha informado de una incidencia de cáncer renal entre 9 y 25 veces superior a la de la población general ⁽⁴⁾.

La obesidad supone un riesgo aumentado de padecer varios tipos de cáncer entre 1,5 y 3,5 veces al de la población general. El riesgo de padecer cáncer de riñón se eleva un 24% en varones y un 34% en mujeres por cada 5 Kg/m² ⁽³⁾. La peroxidación lipídica y el estrés oxidativo que acompaña a la obesidad pueden causar daños en el ADN ⁽⁴⁾.

Los niveles de tensión arterial diastólica superiores a 100 mmHg y sistólica superiores a 160 mmHg suponen un riesgo dos veces superior al de la población general para padecer cáncer de riñón. Este riesgo es un factor independiente. Aunque el mecanismo patogénico es desconocido, se especula sobre el efecto de la hipoxia renal crónica que acompaña a la hipertensión y la peroxidación lipídica. Una explicación al posible efecto de los diuréticos como potenciales inductores del cáncer es el efecto de éstos sobre las células de los túbulos renales, origen de la enfermedad neoplásica ⁽⁴⁾.

El abuso crónico de analgésicos conteniendo fenacetina se ha relacionado claramente con el desarrollo de carcinoma de urotelio en tracto urinario superior. Sin embargo, no se ha demostrado de forma concluyente un mayor riesgo para cáncer renal ⁽³⁾.

Estudios epidemiológicos han buscado relación entre el cáncer de riñón y exposición a determinados productos industriales. La exposición a asbestos muestra un riesgo relativo de 1.4, débil estadísticamente. Los derivados del petróleo, como la gasolina, inducen el desarrollo de tumores renales en ratas de laboratorio. La exposición a tricloroetileno, un potente disolvente de materiales orgánicos, diversos compuestos como cadmio, cromo, sulfato de cobre, plomo, se han relacionado con una mayor incidencia de cáncer de riñón, sin embargo los datos son contradictorios ⁽⁴⁾.

La diferencia de incidencia del carcinoma renal entre los países occidentales y Asia sugiere que pueda existir una influencia dietética. La dieta asiática incluye más

vegetales y menos grasas animales. Igualmente parecen ser protectores la vitamina E y calcio en mujeres, y vitamina E y suplementos de hierro en varones ⁽⁴⁾.

La ingesta de alcohol se ha relacionado con un descenso del riesgo en 28% en aquellos que beben más de 15 g/dl. Otras bebidas como té, café, leche, zumos o ingesta de agua no tienen efecto ⁽⁴⁾.

Alrededor del 4% de los carcinomas renales están asociados con síndromes hereditarios. La presencia de lesiones renales múltiples sugestivas de neoplasias o la historia familiar de cáncer renal, sobre todo si se trata de personas jóvenes, sugiere predisposición genética para padecer la enfermedad. En la enfermedad esporádica, el riesgo de padecer cáncer de riñón se incrementa un 50% si el familiar afectado es el padre o la madre y hasta cuatro veces si es un hermano. Esta vinculación se extiende a familiares de segundo y tercer grado ^(3,4). Las formas de presentación de cáncer renal hereditario más conocidas son: el carcinoma renal asociado a la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL), células claras hereditario, renal papilar hereditario y el oncocitoma renal hereditario ⁽²⁾.

En la enfermedad de Von Hippel Lindau, autosómica dominante, un alelo del gen supresor VHL, situado en el cromosoma 3p25-26 y descrito por primera vez en 1993, se transmite mutado, el alelo restante se pierde por delección. La enfermedad afecta a 1 de cada 36.000 habitantes en la población general. Tiene una penetrancia (expresión del fenotipo en portadores) del 80-90%, pero las manifestaciones clínicas son variables incluso dentro de una misma familia; los enfermos con la variante tipo I no presentan feocromocitoma, la variante IIa presenta feocromocitoma y hemangioblastomas en sistema nervioso central, el subtipo IIb se asocia a afectación pancreática. Los pacientes afectados desarrollan carcinoma renal de células claras en alrededor del 50% de los casos, característicamente de inicio temprano, multifocal y recidivante ⁽⁴⁾.

La mutación del gen VHL está implicada en el 91% de casos de carcinoma renal esporádico⁽⁴⁾. La mutación del gen MET (7q31) característica del carcinoma renal papilar hereditario se ha encontrado en 13% de los cánceres esporádicos.

Por otro lado, es posible encontrar asociación con otras neoplasias: dos estudios de series de registro de pacientes han encontrado mayor incidencia de linfomas en pacientes con carcinoma de células renales ⁽²⁾.

Clasificación histológica

El carcinoma de células renales representa un 80-90% de todos los tumores malignos renales, es una enfermedad en la que se encuentran células malignas o cancerosas que se originan en el revestimiento de los túbulos del riñón en la corteza renal ^(2,15).

Presenta varios subtipos:

- **Carcinoma de células claras** (80%): Es el más frecuente. En este tipo de cáncer renal se han validado los resultados de la terapia dirigida y la inmunoterapia.
- **Carcinoma papilar** (15%), se divide en dos subclases: tipo 1 y tipo 2, este último de comportamiento más agresivo.
- **Carcinoma cromóforo y oncocitoma** (5%): Este último es de crecimiento muy lento y rara vez tiene capacidad para diseminarse.
- **Carcinoma de los conductos colectores** (<1%), se comporta de modo similar al carcinoma de células transicionales de vejiga y vías urinarias.
- **Variante sarcomatoide**: puede coexistir con cualquiera de los subtipos anteriores y conlleva un comportamiento más agresivo del tumor por su crecimiento más rápido. Los menos frecuentes son: carcinoma de túbulos colectores de Bellini, carcinoma multiquístico y carcinoma medular. También hay un grupo, denominado carcinoma de células renales sin clasificar, que representa el 6% y se conforma por neoplasias que no pueden incluirse en los grupos anteriores luego de un análisis morfológico, inmunohistoquímico y genético ⁽⁵⁾.

Por otra parte, el *carcinoma de células transicionales* se origina en la pelvis renal y no en la corteza, es un tipo histológico que sugiere enfermedad de las vías urinarias, tiene un comportamiento y tratamiento diferente ⁽⁵⁾.

Manifestaciones Clínicas

La evolución natural del carcinoma renal es más impredecible que la del resto de los tumores sólidos, ya que el tumor primario muestra patrones de crecimiento variables y puede permanecer localizado durante muchos años. Las metástasis pueden tener largos períodos de crecimiento indolente o encontrarse aparentemente detenidas, y es posible detectarlas 10 o más años después de la extirpación del tumor primario. El cáncer de células renales es uno de los pocos tumores de los que hay casos bien documentados de regresión espontánea, aunque esto ocurre muy raramente ⁽⁵⁾.

El carcinoma de células renales se asocia con una gran variedad de signos y síntomas, lo cual hace más difícil el diagnóstico. Muchos pacientes no experimentan síntoma alguno hasta que la enfermedad se ha extendido a otros órganos. Por otro lado, con los nuevos métodos diagnósticos hasta un 40% de los pacientes se diagnostican de manera incidental ⁽¹⁵⁾.

Se ha descrito típicamente la triada de Guyón, hematuria, masa palpable y dolor en flanco, pero esta triple asociación tan solo está presente en un 10% de los casos. La hematuria suele ser microscópica ^(2,15).

Otro tipo de presentación viene dada por síntomas inespecíficos como anemia, fiebre y pérdida de peso ⁽²³⁾.

El carcinoma renal es la neoplasia urológica que más frecuentemente se asocia a síndromes para neoplásicos, por eso lo llevaron a denominarlo “el tumor de los clínicos” o “el gran simulador” ⁽²⁴⁾. Estos síndromes dependen del tamaño tumoral y también de la presencia y localización de las metástasis. La hipertensión arterial (asociada a la producción de renina) y la fiebre (liberación de citoquinas) son los más frecuentes. También puede ocurrir una alteración de la función hepática, eritrocitosis e hipercalcemia ⁽²⁵⁾.

Las metástasis se producen por vía linfática y hematológica, siendo las localizaciones más frecuentes los pulmones, el hígado, los huesos y el cerebro. Ocasionalmente, pueden manifestarse mediante metástasis en localizaciones atípicas (piel y tiroides, por ejemplo) ⁽²⁴⁾.

Diagnostico

- Evaluación física e interrogatorio sobre hábitos, antecedentes de enfermedades y antecedentes familiares.
- Exámenes de laboratorio que incluyan hematología completa, enzimas hepáticas, creatinina, urea, examen de orina, calcio sérico, albumina sérica, LDH, magnesio, fosfatasa alcalina, depuración de creatinina en orina 24 horas.
- Ecografía renal, de utilidad para identificar masas renales y distinguir si son de naturaleza quística o sólida.
- Ultrasonido doppler, es útil para caracterizar involucro vascular o eventos trombóticos.

- Tomografía Axial Computarizada con contraste, sirve para detectar y evaluar masas renales, si existe infiltración de la vena cava inferior, así como extensión a los ganglios linfáticos regionales y evaluar metástasis a distancia.
- Arteriografía renal, menos utilizada, define la vascularización del tumor renal.
- Pielografía intravenosa utilidad en el cáncer de vías urinarias
- Gammagrafía ósea, se usa para descartar afectación del hueso, en caso de sospecha clínica por dolor o elevación de la fosfatasa alcalina o calcio sérico.
- Biopsia o PAAF, para la confirmación histológica del carcinoma renal antes de terapias como crioablación o ablación por radiofrecuencia o terapia sistémica en caso de tumores irresecables.
- PET-CT permite evaluar diseminación a los ganglios linfáticos cercanos al riñón o a distancia del tumor primario.
- AngioTAC o AngioRMN, en aquellos pacientes con involucro de la vena cava para su adecuada evaluación con fines quirúrgicos.

Estadio tumoral

El estadiaje clínico de los tumores renales es muy importante para establecer su pronóstico evolutivo, la elección terapéutica y la estrategia quirúrgica. En la actualidad se utilizan el sistema TNM para el uso clínico y científico, la versión 2009 es la más reciente, con una serie de mejoras como la subclasificación de los tumores T1 y T2, y los cambios con respecto a la invasión de la vena renal (pasa de T3b a T3a) y la invasión de la glándula suprarrenal (de T3a a T4) ⁽²⁶⁾.

Existen sistemas de pronóstico integrados que combinan el TNM con otros factores pronósticos como la gradación nuclear de Fuhrman, performance status, hemoglobina, recuento de plaquetas, glóbulos blancos y calcemia, a fin de valorar el riesgo y la probabilidad de supervivencia. Entre los más usados están el sistema de clasificación integrada de la Universidad de California (UISS) para predecir la supervivencia a 5 años y los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center para pacientes con carcinoma renal metastásico ^(27,28).

Factores pronósticos

La historia natural del cáncer de células renales es muy variable. Aproximadamente un 30% de los pacientes se presentarán como enfermedad diseminada o metastásica

en el momento del diagnóstico y un tercio de los restantes desarrollarán metástasis a lo largo de su evolución ⁽²⁹⁾.

Un factor pronóstico son los elementos anatómo-clínicos que ayudan a determinar el comportamiento biológico de una neoplasia maligna en un paciente dado, se pronostica sobrevida y recidiva. Existen factores dependientes del paciente y otros dependientes del tumor.

Entre los factores pronósticos, el estadio patológico constituye el indicador más importante. Un tamaño tumoral mayor de 10 cm se asocia a un mal pronóstico, mientras que la afectación de las venas renal o cava inferior no se asocia a mal pronóstico, si es tratada adecuadamente el 25-50% de los pacientes sobrevive 5 años⁽²⁹⁾. Los patrones sarcomatoides y sin clasificar conllevan un mal pronóstico ⁽²⁵⁾.

El grado nuclear de Fuhrman, tiene en cuenta tanto el tamaño nuclear como el nucleolar y se relaciona inversamente con la supervivencia en todos los estadios tumorales. Debe aplicarse únicamente a las variedades de células claras y papilar ⁽²⁵⁾.

El tiempo transcurrido entre la nefrectomía y la aparición de metástasis afecta la supervivencia. Casi todos los pacientes con metástasis en el momento de la intervención quirúrgica o que presentan metástasis o recidiva local durante el año siguiente a la operación fallecen en los próximos 2 años, si no reciben tratamiento. Asimismo, los pacientes que presentan metástasis, dos o más años después de la nefrectomía tienen un índice de supervivencia a 5 años del 20%, a partir del momento en que se detectan las metástasis ⁽²⁴⁾.

En el cáncer renal se clasifican los diferentes factores pronósticos estudiados hasta el momento en cuatro grupos: anatómicos, clínicos, histológicos y moleculares.

1. Anatómicos

a. **Tamaño tumoral:** existen estudios que establecen diferencias de supervivencia cáncer específica a los 5 años en relación al tamaño tumoral, situándola en el 97% para los T1a (< 4 cm), 87% para los T1b (4-7 cm) y 71% para los T2 (>7 cm). Es una variable pronóstica independiente ⁽³⁰⁾.

b. **Extensión Tumoral:** relación a la afectación de la cápsula renal, del sistema colector o de la grasa perirrenal (T3a), vascular (T3b-c), glándula suprarrenal (T4), o ganglionar (N1-2). La afectación de la cápsula renal (invasión, pero sin penetración) y

del sistema colector son factores pronósticos independientes, hasta tal punto que cuando existe alguna de ellas la supervivencia de los T1N0M0 y los T2N0M0 llega a no alcanzar diferencias significativas en relación a los T3aN0M0. Dado que la afectación de la glándula suprarrenal tiene peor pronóstico que la afectación de la grasa perirrenal, la afectación de ésta primera se considera como T4 en la clasificación TNM 2009^(25,29).

c. **Afectación Ganglionar:** La afectación ganglionar produce indudablemente impacto en la supervivencia. La incidencia de ganglios positivos (N1-2) aumenta con el estadio tumoral, se asocia con metástasis a distancia y afectación venosa. Los pacientes con afectación ganglionar y sin metástasis podrían ser encuadrados en un grupo pronóstico de riesgo intermedio, pues presentan una supervivencia francamente inferior a los pacientes sin afectación ganglionar, pero superior a los que tienen metástasis a distancia ^(25,29).

d. **Metástasis a distancia:** La diseminación metastásica podríamos calificarla como el peor factor pronóstico. La supervivencia cáncer-específica se situaría entre el 5-10% a los 5 años y el 0-7% a los 10 años.

2. Factores clínicos y paraclínicos

En este grupo de factores se incluyen un gran número de variables, no anatomopatológicas, que van desde la esfera de la sintomatología y características del paciente, hasta multitud de parámetros analíticos ^(25,29). Los que presentan mayor evidencia pronóstica son:

a. **Forma de presentación:** Los tumores diagnosticados de forma incidental presentan una mayor supervivencia: 81-97% vivos a los 5 años frente al 65-75% de los sintomáticos, diferencia estadísticamente muy significativa.

b. **Estado funcional del paciente:** El performance status (PS) es reconocido como factor pronóstico independiente en análisis multivariantes. Este indicador pronóstico no quedaría limitado a los tumores localmente avanzados y/o metastásicos, sino también para los tumores localizados.

c. **Trombocitosis:** La existencia de trombocitosis podría ser un factor pronóstico independiente, de tal forma que los pacientes con un nivel plaquetario normal presentan mayor supervivencia que aquellos que poseen una cuantificación superior

a 400.000/mm³. Se ha descrito una relación directamente proporcional de la trombocitosis con el tamaño tumoral, la invasión ganglionar, la existencia de metástasis y el grado de Fuhrman, e inversamente proporcional a la supervivencia (70% a los 5 años en aquellos pacientes con nivel plaquetario < 450.000/ mm³, frente al 38% en aquellos con un nivel superior).

d. **Otros factores clínicos:** son considerados, con mayor o menor peso, variables como la anemia, la disfunción hepática, incremento de la velocidad de sedimentación globular, aumento de fosfatasa alcalina, la neutrofilia o la pérdida de peso.

3. Factores anatomopatológicos

Dentro de estos factores se incluyen determinados aspectos histopatológicos que han demostrado tener relevancia en la evolución de la enfermedad, y fundamentalmente con la progresión y supervivencia de la misma ^(25,29).

a. **Grado nuclear:** El sistema de gradación nuclear más extendido en la actualidad es el de Fuhrman. Este sistema clasifica a los cánceres renales según la morfología nuclear en cuatro grados. La supervivencia a los cinco años puede oscilar de la siguiente forma: Grado 1 (50-100%), Grado 2 (30-94%), Grado 3 (10-80%), Grado 4 (9-66%). Estas diferencias podrían estar justificadas por varias razones, como son la variabilidad interobservadores, la existencia de más de un grado nuclear en un mismo tumor y las variadas formas y protocolos de procesamiento de las muestras. No obstante, a pesar de esta disparidad de datos, el grado nuclear ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en estudios multivariantes.

b. **Tipo histológico:** El carcinoma cromóforo clásicamente ha sido considerado de mejor pronóstico que el carcinoma de células claras, al igual que el carcinoma papilar. Sin embargo, existen trabajos actuales que encuentran similar supervivencia en los diferentes tipos histológicos, con la salvedad de los que poseen diferenciación sarcomatoide, en los que existe consenso en relación a su peor evolución.

c. **Afectación Vascular:** puede ser micro o macroscópica. La existencia de invasión microscópica se muestra como un factor pronóstico desfavorable. Posee un pronunciado efecto negativo sobre el periodo libre de recurrencia, incluso en los pacientes con estadios bajos, pudiendo, en estos casos, descender la supervivencia a los cinco años desde el 90% de aquellos que no la presentan hasta el 45% de los que

la poseen. En relación al desarrollo de metástasis, un 50% de los afectados por invasión microvascular las desarrolla frente al 5% de los casos con ausencia de la misma. La afectación vascular macroscópica viene dada por la tendencia del carcinoma renal a crecer intraluminalmente en el sistema venoso, fundamentalmente hacia la vena renal y cava inferior. Puede afectar en torno al 10% de los casos al diagnóstico, y su existencia clásicamente se ha asociado a mayor recurrencia y disminución de la supervivencia tras la cirugía, aunque existen publicaciones en pro y en contra de esta afirmación.

d. **Necrosis tumoral:** La presencia de necrosis ha sido considerada un importante factor predictor de supervivencia, asociándose a mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis, así como grados indiferenciados y peor performance status. La supervivencia cáncer específica a los cinco años desciende del 75% en aquellos tumores sin necrosis hasta el 36% en los que la poseen.

4. Factores moleculares

La anhidrasa carbónica IX juega un importante papel en la regulación del pH celular, se ha comprobado que más del 80 % de los cánceres renales primarios y metastásicos la expresan, a diferencia del riñón normal. Por tanto, se podría considerar un factor de mal pronóstico ^(25,29).

Parece que el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se expresa de distinta forma. La expresión elevada en el cáncer renal de células claras se correlacionaría con supervivencias más cortas, al igual que en los de tipo papilar, identificando de esta manera a los tumores con pronóstico más adverso ^(25,29).

Ki67 es un antígeno de expresión nuclear expresado en las fases G1, G2, G3 y M del ciclo celular, pero no en la G0, por lo tanto, evalúa la proliferación celular. Por ello, un índice proliferativo elevado determinado mediante la expresión de Ki67 se asociaría a estadios avanzados, pobre diferenciación histológica y mal pronóstico ^(25,29).

El oncogén p53, regulador del ciclo celular mediante la producción de la proteína p53, es capaz de producir una parada de dicho ciclo en su fase G1, permitiendo la reparación del ADN o estimulando la apoptosis de células dañadas. Las mutaciones de dicho gen favorecerían la progresión de tumor ^(25,29).

Tratamiento

La cirugía radical supone el único tratamiento eficaz potencialmente curativo del cáncer de riñón localizado ⁽³¹⁾. También está indicada en estadios regionalmente más avanzados como en tumores que invaden la vena cava, ya que se ha demostrado largas supervivencias en casi la mitad de los pacientes o que presentan mínima enfermedad adenopática ⁽³²⁾.

La nefrectomía radical consiste en la resección del riñón, la glándula suprarrenal, el tejido peri renal y disección ganglionar. La necesidad de la adrenalectomía es un tema controvertido. A veces deben resecarse también parte de órganos adyacentes en caso de que el tumor esté adherido. Normalmente se realiza mediante cirugía abierta a través del abdomen, pero en caso de tumores pequeños podría realizarse mediante laparoscopia. Es potencialmente curativa ⁽³³⁾.

La nefrectomía parcial consiste en extraer el tumor y parte del tejido que lo rodea con el fin de conservar tejido renal sano y funcional. Se puede realizar una nefrectomía parcial para evitar la pérdida de la función renal cuando el otro riñón está dañado o ya se ha extirpado y precise diálisis para el paciente, en caso de tumores bilaterales, tumores únicos pequeños (< 4 cm) o en enfermedades hereditarias ⁽³⁴⁾.

Cuando no es viable la nefrectomía se puede usar embolización arterial para reducir el tumor, la crioablación o ablación por radiofrecuencia, estas últimas útiles sólo en caso de tumores de pequeño tamaño.

La cirugía en enfermedad metastásica es útil en algunos pacientes que son candidatos para recibir posteriormente tratamiento con inmunoterapia, como lo demuestran dos grupos cooperativos, el SWOG y la EORTC mediante ensayos aleatorizados fase III, donde demostraron que la nefrectomía citorreductora mejoraba perceptiblemente la supervivencia en pacientes con cáncer renal metastásico tratados con interferón alfa (INF α). En ambos estudios la supervivencia global fue significativamente mayor en los pacientes con nefrectomía e interferon que en el grupo que sólo recibió interferon (13,6 frente a 7,8 meses; $p = 0,002$) ^(35,36).

Casi de manera anecdótica se han descrito regresión espontánea de las metástasis tras la nefrectomía en pacientes con enfermedad diseminada. Normalmente se reserva la cirugía para algunos casos con enfermedad metastásica única, sobre todo pulmonar

donde también puede researse la metástasis. La nefrectomía citorreductora se recomienda con el objetivo de mejorar la supervivencia en pacientes con buen estado funcional, sin enfermedad cerebral, en quienes se plantee la inmunoterapia, en los que no sea previsible una gran morbilidad quirúrgica y que tengan histología de células claras ⁽³³⁾.

Adyuvancia

El cáncer de riñón es un tumor clásicamente resistente a la quimioterapia. En estudios aleatorizados que compararon el interferon o dosis altas de interleukina 2 (IL-2) contra la observación en pacientes con tumores localmente avanzados que habían sido reseados, se puso de manifiesto la ausencia de beneficio en cuanto al intervalo sin enfermedad o la supervivencia, por lo que la observación o la inclusión en un ensayo clínico suponen las mejores opciones para estos pacientes ⁽³³⁾.

El papel de fármacos contra dianas moleculares se está estudiando en el tratamiento adyuvante de estos tumores. Recientemente tras el estudio S-TRAC, se aprobó el uso de sunitinib en pacientes con cáncer renal tipo células claras localmente avanzado, con alto riesgo de recaída tras nefrectomía (tumores ST III, compromiso ganglionar y alto grado), resultando beneficio en 6.8 años de sobrevida libre de enfermedad en comparación con los que recibieron placebo que alcanzaron 5.6 años, no estando la data madura para sobrevida global ⁽³⁷⁾.

La radioterapia tras la cirugía tampoco aporta un beneficio claro, ni siquiera en los pacientes con enfermedad ganglionar o con resección incompleta.

El papel de la radioterapia adyuvante se ha evaluado en pequeños ensayos clínicos aleatorizados y carecían de potencia suficiente para detectar diferencias en la supervivencia. Ninguno demostró el beneficio de la radioterapia y en 3 de ellos los pacientes que la recibieron presentaron una tendencia no significativa a una supervivencia menor ⁽²⁾.

Tratamiento sistémico en la enfermedad metastásica

La terapia dirigida y los agentes inmunomoduladores se consideran estándar de la atención en pacientes con enfermedad metastásica. Las opciones para la quimioterapia y los enfoques basados en la endocrina son limitadas y no se acepta un régimen hormonal o quimioterapéutico como un estándar de atención. Las tasas de

respuesta objetiva con quimioterapia, ya sea un solo agente o combinación, suelen ser inferiores al 15%⁽³⁸⁾.

El carcinoma de células renales es un tumor inmunogénico y se han documentado regresiones espontáneas. Muchos moduladores inmunológicos se han utilizado con éxito, incluyendo: Interferón alfa e interleuquina-2, el bloqueador de los receptores de la muerte celular programada (PD-1) nivolumab y agentes similares, vacunación con bacillus Calmette-Guérin (BCG), células asesinas activadas por linfocinas (LAK) más IL-2, linfocitos que infiltran el tumor y trasplante de células madre de sangre periférica alogénica no mieloablative⁽³⁸⁾.

El IFN α ha conseguido una tasa de respuestas objetivas del 6-15% en los pacientes con enfermedad avanzada, disminución del 25% del riesgo de progresión tumoral y un efecto beneficioso en la supervivencia de 3-5 meses en comparación con placebo. Su efecto es especialmente positivo en histología células claras, criterios favorables de Motzer y exclusivamente metástasis pulmonares ^(2,35).

La IL-2 ha producido una tasa de respuestas objetivas del 15% en los pacientes en estadio IV, aunque sólo el 5% respondió completamente, pero fue duradera, mediana de 80 meses ⁽³⁹⁾.

Con la combinación de las 2 citocinas, IL-2 e IFN se obtuvieron mayores tasas de respuesta que con las monoterapias respectivas, aunque las tasas de supervivencia no mejoraron de forma significativa y hubo más reacciones adversas con la combinación. No obstante, es posible que el tratamiento intensivo con citosina tenga algún papel en pacientes seleccionados con buen pronóstico y con localizaciones favorables de las metástasis ⁽³³⁾.

Existen una serie de fármacos dirigidos aprobados en primera línea o en el tratamiento de entrada para la enfermedad avanzada como sunitinib, pazopanib, bevacizumab-interferón y temsirolimus en pacientes con criterios de mal pronóstico⁽¹⁵⁾. En segunda línea o tras fallo al tratamiento de entrada: everolimus, cabozantinib, nivolumab, axitinib y sorafenib⁽¹⁵⁾. Sin embargo, aún no se ha definido la secuencia óptima de su uso como agentes objetivo. Hasta el momento, las combinaciones de agentes diana actualmente aprobados han resultado en una mayor toxicidad sin mejorar el resultado.

Sunitinib es un inhibidor multikinasa aprobado por la FDA para el tratamiento del cáncer de riñón metastásico que ha progresado después de un ensayo de inmunoterapia. La posibilidad de respuesta en pacientes que había fracasado al tratamiento con interferón fue de 40% y el tiempo medio a la progresión fue de 8 meses^(2,40). Posteriormente se publicaron los resultados de un estudio aleatorizado en primera línea de pacientes con cáncer renal avanzado, se comparaba sunitinib frente a interferón y las respuestas fueron significativamente superiores para sunitinib (31 vs 6%), también se demostró una sobrevida libre de enfermedad de 11 meses frente a 5 meses, con mejor calidad de vida. Una actualización del estudio muestra un beneficio en sobrevida global de 26 meses, por primera vez la expectativa de vida en pacientes con cáncer renal metastásico se prolongó a los dos años ^(15,40).

Pazopanib, otro inhibidor multikinasa, fue aprobado en 2009, tras un estudio aleatorizado que incluía alrededor de 400 pacientes, algunos sin tratamiento previo y otros tratados antes con inmunoterapia, se comparó la administración de pazopanib frente a placebo y se demostró una mayor sobrevida libre de progresión de 9 meses vs 4 meses a favor del pazopanib. El retraso en la progresión fue mucho más acusado en los pacientes que no habían recibido tratamiento previo 11 meses frente a 2.8 meses ^(15,40). En septiembre de 2012 se reveló un estudio donde el Pazopanib no es inferior a Sunitinib en sobrevida libre de progresión, tasa de respuestas y supervivencia global. En el estudio PISCES se evaluó la preferencia de pacientes que habían sido sometidos a un tratamiento secuencial de Sunitinib y Pazopanib, los resultados de preferencia fueron favorables al Pazopanib por su mejor perfil de tolerancia y su menor impacto en la calidad de vida ^(2,15).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, utilizado en un estudio randomizado publicado en 2003 que incluía pacientes refractarios o no candidatos a inmunoterapia, se comparaban dos dosis del fármaco 3 y 10 mg/kg con placebo. Se observó un retraso en la progresión para la dosis 10 mg/kg frente a placebo 4.8 vs 2.5 meses, mayor tasa de estabilizaciones y un mayor porcentaje de pacientes permanecían libres de progresión a los 8 meses, 30 vs 5%, no había diferencias en supervivencia ⁽¹⁵⁾. Posteriormente dos estudios aleatorizados demostraron que bevacizumab con interferón conseguía 2 a 3 veces más respuestas tumorales que interferón solo y

doblaba el tiempo necesario para la progresión del tumor frente a interferón solo, con tendencia a mejorar la supervivencia.

Temsirolimus es un inhibidor de la mTOR, una serina / treonina quinasa importante en la regulación del crecimiento y división celular. En estudio preliminar de pacientes que habían recibido tratamiento previo con interleukina o interferón, demostró actividad significativa del fármaco incluso en pacientes que cumplieran criterios de mal pronóstico. Temsirolimus en monoterapia con una dosis de 25 mg semanales dio como resultado una supervivencia general y libre de progresión (supervivencia media 10,9 meses) en comparación con el interferón (mediana de supervivencia 7,3 meses), lo que le dio su aprobación en paciente con cáncer renal metastásico en malas condiciones ^(15,40).

Dos estudios aleatorizados demostraron que sorafenib en segunda línea retrasaba la progresión durante un largo periodo de tiempo comparado con la administración de un placebo 24 semanas frente a 12 semanas, a pesar de una baja tasa de respuestas o reducción del tamaño del tumor (2%) ^(2,40). Sorafenib consigue por tanto también una ralentización del crecimiento tumoral. Datos comunicados en estudios posteriores revalidan el papel de este fármaco en segunda línea tras fallo a sunitinib, con tasas de respuesta mejores en torno al 23%⁽⁴⁰⁾.

Everolimus también con capacidad para inhibir la vía mTOR parece tener alguna actividad en pacientes ya tratados con antiangiogénicos como sunitinib, sorafenib, bevacizumab. En julio de 2008 se publicaron los resultados de un estudio aleatorizado de 400 pacientes con cáncer de células claras renal que comparaba everolimus frente a placebo en pacientes que habían progresado al tratamiento previo con antiangiogénicos, con una supervivencia libre de progresión de 4 vs 1.9 meses, mayor número de estabilizaciones 63 vs 32%, sin diferencias en la supervivencia global ^(15,40).

Axitinib es otra terapia oral que inhibe selectivamente proteínas que pueden influir en el crecimiento tumoral, la angiogénesis vascular y la progresión del cáncer. En un estudio aleatorizado en pacientes tratados previamente con sunitinib, el tratamiento con axitinib con una dosis de 5 mg cada 12 horas aumenta significativamente la supervivencia sin progresión frente a sorafenib en segunda línea de tratamiento 6,8 meses frente a 4,7 meses ^(15,40).

En abril de 2016, el Cabozantinib fue aprobado para carcinoma renal avanzado en pacientes que han recibido tratamiento antiangiogénico previo. La aprobación se basó en un estudio aleatorizado y abierto de 658 pacientes que habían progresado después de la terapia dirigida al receptor de VEGF. El tratamiento con el cabozantinib mejoró significativamente la supervivencia sin progresión en comparación con el everolimus. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7,4 meses con tratamiento con cabozantinib versus 3,8 meses con everolimus. La mediana de la supervivencia global también mejoró significativamente con el cabozantinib en comparación con el everolimus, 21,4 meses frente a 16,5 meses. Sin embargo, el cabozantinib tuvo efectos secundarios significativos que requirieron una reducción de la dosis en el 60% ⁽³⁸⁾.

Levatinib fue aprobado en mayo 2016 combinación con everolimus después de una terapia antiangiogénica previa. La aprobación se basó en un estudio aleatorizado, de fase II abierto, multicéntrico de 153 pacientes con carcinoma renal de células claras avanzada que había progresado en o dentro de los 9 meses del uso de terapia dirigida. La supervivencia libre de progresión mejoró significativamente con lenvatinib en combinación con everolimus en comparación con everolimus solo (14,5 meses frente a 5,5 meses, $p=0,0005$). Cuando se analizaron las 2 monoterapias, hubo una modesta mejoría en la supervivencia libre de progresión con lenvatinib de 7,4 meses ($P = 0,048$) ⁽³⁸⁾. El carcinoma de células renales es refractario a la mayoría de los agentes quimioterapéuticos debido a la resistencia a múltiples fármacos mediada por p-glicoproteína. Los túbulos proximales renales normales y el carcinoma de células renales expresan altos niveles de p-glicoproteína. Los bloqueadores de los canales de calcio u otros fármacos que interfieren con la función de la p-glicoproteína pueden disminuir la resistencia a la vinblastina y la antraciclina en las líneas celulares de carcinoma de células renales humanas ⁽³⁸⁾.

Seguimiento

Los pacientes en estadios I y II deben vigilarse cada 6 meses los 2 primeros años y luego anual. Los estadios III deben vigilarse cada 4 meses los 2 primeros años, luego cada 6 meses por 3 años, posteriormente de forma anual. Los controles deben incluir examen físico, exámenes de laboratorios, tomografías cada 6 meses los primeros años y anuales según sea el caso.

Objetivo General

Conocer los factores pronósticos clínicos y anatomopatológicos en pacientes con cáncer de células renales atendidos en el Servicio Oncológico Hospitalario del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales en el periodo enero 2006 y enero 2016.

Objetivos Específicos

1. Describir los factores de riesgo y manifestaciones clínicas -paraclínicas relacionados con la aparición del cáncer renal.
2. Clasificar el tipo de cáncer renal según sitio anatómico, escala TNM, tipo y grado histológico.
3. Evaluar las características anatomopatológicas en la pieza quirúrgica en pacientes con cáncer renal.
4. Describir el tipo de tratamiento quirúrgico y médico según estadio del cáncer renal.
5. Valorar la sobrevida libre de recaída y sobrevida global a 5 años.

Aspectos Éticos

El trabajo de investigación se realizó mediante recolección de datos a través de las historias clínicas, sin realización de procedimientos invasivos en los pacientes, no requiriéndose consentimiento informado, respetando el principio

MÉTODOS

Tipo de Estudio

Estudio descriptivo, retrospectivo, de corte transversal, unicéntrico, en donde se evaluó pacientes con cáncer renal atendidos en el servicio oncológico hospitalario del instituto venezolano de los seguros sociales en el periodo comprendido entre enero 2006 - enero 2016.

Población y muestra

La población estuvo comprendida por 177 historias de pacientes con diagnóstico de cáncer renal registradas en el archivo de historias médicas atendidos en el servicio oncológico hospitalario del instituto venezolano de los seguros sociales durante el período enero 2006 - enero 2016.

La muestra fue seleccionada de manera intencional y no probabilística, estuvo conformada por 142 pacientes con diagnóstico de cáncer renal que reunieron los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Inclusión de todos los pacientes mayores de 18 años, de ambos géneros, con diagnóstico de cáncer renal confirmado histológicamente e historias médicas completas en el periodo delimitado en la investigación con o sin indicación de tratamiento sistémico.

Criterios de exclusión

Exclusión de todos los pacientes cuyas historias médicas estuvieron incompletas o que se perdieron del seguimiento oncológico en el periodo comprendido entre enero 2006 y enero 2016.

Procedimientos

Se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes con cáncer renal atendidos en el servicio oncológico hospitalario del instituto venezolano de los seguros sociales en el periodo enero 2006 - enero 2016 previa aprobación por el comité de

bioética del servicio oncológico hospitalario IVSS, a las cuales se les aplicó el instrumento de recolección de datos, cuyos indicadores estuvieron contenidos en la operacionalización de variables para cumplir con los objetivos de la investigación.

Finalmente, los resultados se compararon con otros estudios para complementar la discusión y obtener las conclusiones.

Tratamiento estadístico adecuado

Los datos se obtuvieron del instrumento de recolección de datos (Anexo 1). Se agruparon los datos de acuerdo a los registros que se correspondían a cada indicador común, se procedió a la tabulación y procesamiento de la información para el análisis de los mismos, de acuerdo a los objetivos formulados en la investigación.

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas, en el caso de las variables nominales, se calcularon sus frecuencias y porcentajes; por ser un estudio descriptivo, los resultados se resumieron en tablas de una o dos entradas, siendo que no se requieren pruebas de significación estadística en este caso. Se utilizó la aplicación JMP-SAS 11.0 en el análisis de datos. Finalmente se realizó el análisis multivariable y se construyeron curvas de Kaplan meier para sobrevida.

Recursos humanos y materiales

La investigación se apoyó en los pacientes con diagnóstico de cáncer renal atendidos en el servicio oncológico hospitalario IVSS en el periodo comprendido entre enero 2006 - enero 2016, con la colaboración el personal de registro de tumores y archivo de historias médicas de la institución para facilitar las historias.

En cuanto a materiales, se utilizaron las historias médicas, el instrumento de recolección de datos, hojas tipo carta, computadoras e impresoras.

RESULTADOS

Se analizó un total de 142 historias de pacientes con carcinoma renal que cumplieron los criterios de inclusión.

La edad media promedio fue de 54 años, con rango entre 23 y 82 años. Predominó el sexo masculino 59.9 vs 40.1%. La mayoría de los pacientes 97.2% no tenían antecedentes familiares de cáncer renal. Un 42.2% de los pacientes presentaban hipertensión arterial sistémica como comorbilidad. Hasta un 37.3% refirió hábitos tabáquicos, con un promedio de consumo 15 paquetes/año (Tabla 1).

Desde el punto de vista clínico las manifestaciones principales fueron dolor lumbar en 40.8% y hematuria 22.5%, así mismo se encontró que 12.6 % de los pacientes tuvieron 2 o más síntomas asociados y el 18.3% se encontraban asintomáticos al momento del diagnóstico (Tabla 1).

Los estudios de imagen empleados para el diagnóstico inicial incluyeron el ultrasonido abdominal en 66.9% y la tomografía de abdomen-pelvis en 50%. Desde el punto de vista de exámenes de laboratorio se obtuvo hemoglobina media de 12.6gr/dl, media de valor plaquetario de 281.500 plt/mm³, calcio sérico medio 8.8mg/dl, no se reportó falla renal (Tabla 2).

Se evaluó el estatus performance de los pacientes según ECOG, 87.3% presentaron ECOG 0 al momento del diagnóstico (Tabla 1).

En cuanto a la lateralidad, se observó predominio del lado derecho en 71.8%. El tamaño tumoral fue ≤ 4 cm en 16.4%, > 4 a ≤ 7 cm 30.2%, y mayor de 7 cm en 54.8% de los pacientes. Según el tratamiento quirúrgico empleado, el 94.4% fue sometido a nefrectomía radical independientemente del estadio (Tabla 3).

El 76.8% de los pacientes presentaron tipo histológico células claras, seguido de cromóforo 8.5% y papilar 7.7%. El grado nuclear Furhman predominante fue el II con 33.9%. En biopsias evaluadas se reportó invasión linfovascular en 20.4% y necrosis tumoral en 23.2% (Tabla 3).

El TNM según la AJCC 2009 fue evaluado, la mayoría de los pacientes presentaron un estatus tumoral menor o igual a T2b, sin embargo se observó 23.2% de T3a. Histológicamente confirmados, solo 12 pacientes tuvieron reporte de presencia

ganglionar y 54 pacientes tuvieron ganglios negativos, el resto de los pacientes que representan 53.3%, no tenían reporte histológico de linfadenectomía. Se encontró que 31 pacientes de la muestra debutaron con metástasis, siendo los principales sitios de metástasis pulmón, hueso e hígado. Según el estadio tenemos la siguiente distribución 25% ST I, 25% ST II, 27.9% ST III y 22.1% ST IV (Tabla 4).

Durante el seguimiento se observó recaída de la enfermedad en 29 pacientes, 44.8% fue antes los 2 años y 55.2% después de los 2 años. La mediana de intervalo libre de recaída fue 27 meses. Los principales sitios de recaída de la enfermedad fueron pulmón, óseo, hígado y riñón contralateral (Tabla 5).

Con respecto al tratamiento médico sistémico elegido como primera línea de tratamiento en pacientes con enfermedad metastásica, el uso de terapia dirigida con sunitinib fue seleccionado en 55% de los pacientes que ameritaron una primera línea de tratamiento médico. Everolimus y sorafenib fueron utilizados en segunda línea de tratamiento en 3 y 2 pacientes respectivamente (Tabla 6).

Al momento del cierre de la investigación independientemente del estadio inicial, 73.6% de los pacientes estaban vivos y 26.4% habían fallecido (Tabla 7).

Se analizaron estadísticamente las variables con respecto a sobrevida libre de recaída, encontrándose que pacientes que presentaban sintomatología como dolor lumbar tenían más riesgo de recaer ($p < 0.013$), así mismo los tumores T2, T3a y T4 resultaron factores pronóstico para recaída de la enfermedad ($p < 0.002$), y a mayor estadio según TNM el paciente tiene más probabilidad de recaer ($p < 0.001$).

En el análisis multivariado con el modelo de Cox, el estado de desempeño ($p < 0.03$), la invasión ganglionar ($p < 0.002$), la invasión linfovascular ($p < 0.008$), la necrosis ($p < 0.001$) y la presencia de metástasis ($p < 0.001$), resultaron factores pronósticos independientes asociados a mortalidad secundaria al cáncer renal (Tabla 8).

La mediana de sobrevida global a 5 años resultó en 33 meses, a los 2 años 66% de los pacientes se encontraban vivos y a los 6 años solo 20% (Tabla 7).

El estado de rendimiento físico demostró una mediana de sobrevida a 5 años según el ECOG de 36 meses para el ECOG 0-1 y 6 meses para ECOG ≥ 2 (Gráfico 1). Los pacientes con afectación ganglionar presentaron una media de sobrevida de 11 meses, aquellos con necrosis tumoral 25 meses y en cuanto a los que presentaban

invasión linfovascular vivieron menos que aquellos que no la presentaban con una diferencia de 20 a 39 meses (Gráficos 2,3,4). Según el estadio la mediana de sobrevida fue inversamente proporcional, se distribuyó en 53, 35, 35 y 9 meses para estadios I, II, III y IV respectivamente (Gráfico 5).

En la evaluación por grupos de riesgos según el modelo pronóstico de la UISS en pacientes no metastásicos, el grupo de bajo riesgo estuvo conformado por 30.2% de los pacientes, con 68 meses de sobrevida global media; 67.8% se encontraban en el grupo intermedio con una media de sobrevida global de 34 meses, y hubo solo 2 pacientes de alto riesgo con una media de sobrevida global de 40 meses ($p = 0,003$). (Gráfico 6)

En el caso de los pacientes metastásicos según la UISS, la mediana de supervivencia en el grupo intermedio fue 34 meses, en bajo 12 meses y alto 3 meses, según la prueba log-rank no hubo diferencias en las curvas de sobrevida de acuerdo al grupo de riesgo en pacientes metastásicos $p = 0,482$ (Gráfico 7). Sin embargo, cuando aplicamos los criterios Motzer o MSKCC encontramos distribuidos los grupos de riesgo de la siguiente manera: bajo 12.9%, intermedio 74.1% y alto 9.6%, con medianas de sobrevida global de 34, 7 y 8 meses respectivamente, con mejor sobrevida para el grupo de bajo riesgo según la prueba de log-rank. $p = 0,004$ (Gráfico 8).

DISCUSIÓN

En los últimos años se han planteado diversos factores pronósticos en el carcinoma renal, los cuales van desde características clínicas hasta moleculares en diversas poblaciones en estudio.

Podemos apreciar como la población de esta investigación presenta la edad promedio en la que aparecen este tipo de tumores ^(1,4,5), en el subanálisis se observó que un tercio de la muestra de estudio eran menores de 50 años, sin embargo, no hubo asociación de la edad como factor pronóstico. Además, hubo predominio del sexo masculino y los casos fueron esporádicos, no documentándose ningún síndrome hereditario, estos últimos suelen presentarse en una población joven asociados a otras alteraciones ⁽¹⁵⁾.

Al igual que en diversas series publicadas, se observa la hipertensión arterial sistémica como una de las principales comorbilidades asociadas, sin relevancia estadística para pronóstico. El tabaquismo descrito en 37.3% de los pacientes, no se relacionó como variable pronóstico de sobrevida, similar al resultado obtenido por Rodriguez et al ⁽⁷⁾, aunque son factores de riesgo descritos para el desarrollo de esta patología ⁽⁴⁾.

Las principales manifestaciones clínicas dadas por dolor lumbar, hematuria, y dolor abdominal inespecífico, coinciden con las múltiples literaturas sobre el tema, no se logró establecer la triada de Guyón, sin embargo, el dolor lumbar y la hematuria fueron los síntomas más asociados ^(1,8). Destacan un 18.3% de pacientes con hallazgos incidental a través de estudios imagenológicos, los cuales parecen tener mejor pronóstico según lo expuesto por varios investigadores.

La mayoría de los pacientes presentaban un buen estado de desempeño otorgándoles beneficio en sobrevida global, ya que el tener ECOG ≥ 2 les confirió un peor pronóstico estadísticamente significativo, tal como lo observamos en el estudio de Drewniak et al, donde tener peor estado de desempeño tuvo un alto impacto negativo en la sobrevida global ⁽¹²⁾.

No se logró establecer correlación entre anemia o trombocitosis como factores pronósticos, la mayoría de los pacientes contaba con valores dentro de límites

normales, sin embargo, existen estudios donde la anemia menor a 10gr/dl parece ser un factor independiente de mal pronóstico ^(1,8).

Cartes et al, describen que el tamaño sí importa como factor pronóstico cáncer específico, favorable para los tumores menores a 70 mm ⁽¹⁴⁾; en nuestro estudio vemos como 54.8 % de los pacientes presentaban tumores mayores de 7 cm, no pudiendo establecerse relación con sobrevida global, aunque pareciera ser un factor importante para la recaída, ya que un porcentaje de tumores mayores de 7cm tuvieron intervalos más cortos de sobrevida libre de enfermedad, entendiéndose también que son tumores con mayor posibilidad de extensión transcapsular y afectación ganglionar ⁽³⁰⁾.

El grado nuclear Fuhrman más frecuente en la investigación fue el grado 2 (grado intermedio), algo que es constante en la mayoría de las series publicadas, estudios de correlación interobservador confirman que es una clasificación altamente reproducible, aunque hay quienes debaten la posibilidad de sesgo patológico ⁽⁸⁾.

La histología predominante a nivel mundial es el subtipo células claras, al igual que en la población estudiada, sin resultar ser factor pronóstico de sobrevida ^(2,15).

La presencia de invasión linfovascular y necrosis tumoral se muestran como factores pronósticos desfavorables en este estudio. En diversas investigaciones se destacan como factores independientes de mal pronóstico ^(11,12), conllevando a mayor riesgo de diseminación la enfermedad aun en estadios tempranos ⁽²⁴⁾, por lo tanto, el reporte de estas dos características debe ser siempre informadas por el patólogo.

La estadificación en los tumores renales es de suma importancia para el manejo y seguimiento apropiado de los pacientes ⁽²⁴⁾. El grueso de la población estudiada se encuentra en estadios no metastásicos, en una relación inversamente proporcional, entre mayor sea el estadio clínico menor es la supervivencia, así que los pacientes que debutan metastásico tendrán una sobrevida más corta.

Los T2, T3a y T4 fueron los grupos que presentaron menor sobrevida libre de recaída a pesar de ser sometidos a nefrectomía radical, pero sin modificarse la sobrevida global, contrastando con los resultados obtenidos por Rodriguez Jasso et al, donde la mortalidad de los estadios T3a y T3b es alta y el tiempo hasta la muerte es acelerado a pesar de haberse realizado la nefrectomía radical ⁽⁷⁾. Todo esto plantea que se debe

evaluar la enfermedad micrometastásica en grupos de alto riesgo de recaída con el fin de brindarle la terapia adyuvante oportuna a cada paciente.

La afectación ganglionar, sin demostrar diferencias entre pN1 y pN2, es un factor pronóstico independiente a pesar del estadio T⁽¹⁰⁾. En este estudio, se estableció como un factor de mal pronóstico para sobrevida global estadísticamente significativo sin demostrar asociación directa con la recaída, similar a otras revisiones^(11,12). Por lo anterior expuesto, es relevante destacar la importancia de las linfadenectomías, ya que más de la mitad de los pacientes no tuvieron reporte ganglionar en la anatomía patológica de las nefrectomías radicales, recordando que casi el 95% de los pacientes fueron sometidos a este procedimiento según la recolección de datos.

La presencia de metástasis es un factor pronóstico desfavorable para la supervivencia de forma independiente, sus relaciones con otros factores de riesgo potencian este hecho. En la población estudiada, vemos como la mediana de sobrevida global es de 9 meses para estos pacientes, en su mayoría recibieron tratamientos sistémicos con terapias diana, parecido a lo encontrado en otros estudios^(10, 11,24).

La esperanza de vida de un paciente metastásico, aunque mejorada con las nuevas líneas de tratamiento, continúa siendo un reto, ya que a los 5 años el porcentaje que sobrevive es muy bajo. Identificar grupos de riesgo y factores claves para la respuesta terapéutica es motivo de investigación, probablemente factores pronósticos moleculares asomen respuestas en el futuro.

La media del intervalo libre de recaída y la sobrevida global obtenidas fueron las esperadas para este tipo de tumores, más de la mitad de los pacientes que recayeron lo hicieron antes de los 2 años y el índice de supervivencia a 5 años fue alrededor de 20%, como se describe en la literatura^(24,40).

En el análisis multivariable se pudo constatar que efectivamente existen una serie de factores pronósticos en nuestra población, que concuerdan con las publicaciones sobre el tema.

Algunos factores pronósticos como la afectación ganglionar y el ECOG son de suma importancia en varios modelos pronósticos para la clasificación de los pacientes por grupos de riesgos, lo cual probablemente hace que en nuestra población estas clasificaciones sean altamente reproducibles. Como complemento de la investigación a

se aplicó el modelo pronóstico de la UISS, los pacientes no metastásicos se comportaron según lo esperado, a menor riesgo mayor sobrevida, por su parte en los pacientes metastásicos no se observaron diferencias en sobrevida por grupo de riesgo. Debido a limitantes como la ausencia de la determinación de lactatodeshidrogenasa en muchos pacientes, no se pudo aplicar de forma adecuada la escala Motzer, sin embargo, en el análisis realizado se observó que el grupo de bajo riesgo tuvo mejor supervivencia y oportunidad de tratamientos.

En vista de ser una investigación retrospectiva, en un largo periodo de tiempo, con diversos métodos diagnósticos, tratamientos y evaluadores, no se pudieron recoger datos homogéneos en algunas variables por lo cual no se incluyeron en el tratamiento estadístico, pudiendo sesgar algunos resultados; a pesar de esto, los análisis indican que la afectación ganglionar, ECOG ≥ 2 , la presencia de necrosis tumoral, la presencia de invasión angiolinfática y la metástasis conllevan a un mal pronóstico, reduciendo la sobrevida global del paciente.

La determinación precisa de factores pronósticos es un paso esencial para la evaluación del paciente con cáncer renal, no solamente para iniciar nuevos tratamientos sino para predecir la evolución de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Fernández, J. Monzón, A. Mujica, M. García, J. Aranzubia, O. Gonzalez, R. Anemia como factor pronostico independiente en pacientes con carcinoma renal. Hospital Universitario Central de Asturias. Universidad de Oviedo. España. Med Clin (Barc). 2009;133(11):407–41.
2. Ljungberg, B. Cowan, N. Hanbury, D. Hora, M. Kuczyk, M. Merseburger, A. Mulders, P. Patard, P. Sinescu, I. Guía clínica sobre el carcinoma renal European Association of Urology. 2010.
3. Pardo, P. Importancia de los factores predictivos patológicos vigentes de células renales cromóforo. Servicio de urología Fundación Puigvert. Universidad autónoma de Barcelona. España. 2011.
4. Anglada, F. Hernández, P. Castro, P. Carazo, J. Regueiro, J. Jiménez, J. Requena, M. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncer renal. Servicio de Urología. Hospital Regional Universitario Reina Sofía. Córdoba, España. Actas urológicas españolas. 2009;33(5):459-467.
5. Monzón, A. Múgica, M. Fernández, M. Benito, J. Martínez, F. García, J. González, R. Regadera, F. Adenocarcinoma de células renales: Factores pronósticos y estadificación. Servicio de Urología. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. España. Arch.Esp.Urol, 60, 2 (125-136), 2007.
6. Budía, A. et al. 2007. Análisis de los factores pronósticos de progresión tumoral en el adenocarcinoma renal. Actas urológicas españolas. Volumen 31, Issue 8 2007, pages 831-844.
7. Rodríguez Jasso VH, Serrano Brambila E, Maldonado Alcaraz E. Servicio de Urología. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social. México Actas Urol Esp. 2008;32(3):320-324.
8. Sejnauí, J. et al Correlación entre tamaño, grado nuclear y supervivencia en el cáncer renal de células claras Revista Urología Colombiana urol.colomb. Vol. XX, No. 1: pp. 13-20, 2011 (2011).

9. Santana, Z. Urdiales, A. Camarena, H. et al. Cáncer de células renales, factores patológicos pronósticos nuevas estrategias de estadificación. Rev Mex Urol 2011;71(4):218-224.
10. Basilio, C. Castillejo, R. Uribe, N. Sotomayor, M. Feria, G. Gabilondo, F. Rodríguez, F. Resultados del tratamiento quirúrgico del cáncer de células renales. Análisis de una cohorte de 370 casos. Rev Mex Urol 2012;72(4):151-156.
11. Ornellas, A. Dennyson, M. et al. Factores pronósticos en el carcinoma de células renales: análisis de 227 pacientes tratados en el Instituto Nacional del Cáncer de Brasil. Int. braz j urol. Vol.38 No. 2.2012.
12. Drewniak, T. Sandheim, M. Jakubowski, J. Juszcak, K. Wojciech, A. Prognostic factors of overall survival in renal cancer patients – single oncological center study. Cent Eur J Urol 2013; 66: 283-291. 2013.
13. Yi Yap, N. Lim, K. Aik, T. et al. Asian Pacific Journal Cancer Prevention, Volumen 14. 7497-7500.2013
14. Cartes, J. Rojas, A. Aburto, M. (1). Saavedra, A. Domínguez, J. El tamaño si importa. Evaluación de factores pronósticos preoperatorios para sobrevida en cáncer renal no metastásico. Rev Chilena de Urología Vol 79.Nº 3. 2014
15. Sociedad española de oncología médica (citado el 3-6-2016) <http://www.seom.org/en/informacion-sobre-el-cancer/info-tiposcancer/genito-urinario/renal>.
16. SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html> (Citado el 3-6-2016).
17. Farías, M. Anzola, M., Milano, M., Petrosin, P. y Arenas, A. Tumor sincrónico renal ipsilateral, carcinoma de células claras y carcinoma urotelial: a propósito de un caso. 2007 Disponible en: www.redalyc.org/pdf/717/717122_12.pdf (Acceso 02- 6-2016).
18. Hernández Sarjeant, J. Uso del transductor transrectal endocavitario en nefrectomías parciales laparoscópicas. Instituto Docente de Urología. Valencia, Carabobo. Universidad de Carabobo. 2015.pag 3.

19. Setiawan VW, Stram DO, Nomura AM et al. Risk factors for renal cell cancer: the multiethnic cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 166: 932-940.
20. Loren Lipworth, Robert E Tarone, J K McLaughlin. The epidemiology of renal cell carcinoma. *The Journal of Urology*. 2006; 176(6):2353-2358.
21. Wong-Ho Chow, Susan S. Devesa. Contemporary Epidemiology of Renal Cell Cancer. *The Cancer Journal*. 2008 14: 288-301.
22. Jay D. Hunt, Olga L. van der Hel, Garnett P. McMillan, Paolo Boffetta and Paul Brennan. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int. J. Cancer* 2005 114:101-108.
23. Vázquez Alonso, F. Identificación de nuevos factores pronósticos clínicos e inmunogenéticos en el adenocarcinoma renal. Departamento de bioquímica y biología molecular III e inmunología. Universidad de Granada. España. 2013.
24. Paganini, L. Villaronga, A. González, C. Bruno, G. Vallejos, J. Álvarez, C. Ulla, M. Dieguez, A. Puesta al día: estadificación del carcinoma de células renales. *RAR - Volumen 76 - Número3-2012*.
25. Casciato DA, Territo MC. *Manual de oncología clínica*. Filadelfia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
26. American Joint Committee on Cancer (AJCC) *Cancer Staging Manual*. 7º Edición. Nueva York: Springer; 2010.
27. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: Memorial Sloan-Kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res* 2004; 10 (18 Pt 2):6302-3S. 12.
28. Bukowski RM. Prognostic factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: update 2008. *Cancer* 2009; 115 (10 Suppl):2273-81.
29. Medina, R. Conde, J. Carmen B. Ruiz, C. González, R. Mármol, S. Torrubia, F. Factores pronósticos del carcinoma de células renales. *Servicio de Urología*.

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España. Actas urológicas españolas. 2009;33(5):575-583.

30. Knight DA, Stadler WM. Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int* 2007 May;99(5 Pt B):1212-1218.
31. El-Gailey R. Surgical management of renal tumours. *Radiol Clin NorthAm.* 2003;41:1053-65.
32. Bissada NK, Yakout HH, Babanouri A, Elsalamony T, Fahmy W, Gun-ham M, et al. Long-term experience with management of renal cell carcinoma involving the inferior vena cava. *Urology.* 2003;61:89-9)
33. Trigo, J. Bellmunt, J. Estrategias actuales en el tratamiento del carcinoma de células renales: fármacos dirigidos a dianas moleculares. España. *Med Clin (Barc).*2008;130(10):380-92
34. Leibovich BC, Blute ML. Surgical management of renal cell carcinoma. *Semin Oncol.* 2006;33:552-62.
35. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, Mc-Grath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med.* 2001; 345:1655-9. 101.
36. Mickisch GHJ, Garin A, Van Poppel H, De Prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:966-70
37. Ravaud, A. Motzer, R. Pandha, D, George, A. Patel, Y and at. Adjuvant sunitinib in high risk renal cell carcinoma and nephrectomy (S-TRAC). *N Engl J Med.* October 10, 2016.
38. Sachdeva, K. Curtis, B and at. Renal cell Carcinoma treatment and management. (Citado 20-10-16) <http://emedicine.medscape.com/article/281340>

39. Senberg SA, Yang JC, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, et al. Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cell cancer using high-dose bolus interleukin 2. JAMA. 1994;271:907-13.

40. Gudas NCCN 2016 (Citado 03-06-16) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney_blocks.pdf

ANEXO A. Instrumento de Recolección de Datos

ASPECTOS CLÍNICOS Y ANATOMOPATOLÓGICOS EN EL CÁNCER RENAL																								
Iniciales de Nombre y Apellido:	N° Historia:	Edad:	Sexo:																					
Fecha y edad del diagnóstico: _____ / _____	Antecedentes familiares de cáncer renal: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>																							
Fumador (a) Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Actualmente Fuma: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Fumador pasivo Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>																						
N° cigarrillos/día	<input type="checkbox"/> < 5 Cig <input type="checkbox"/> 5-10 Cig/d <input type="checkbox"/> 11-15 Cig/d <input type="checkbox"/> 16-20 Cig/d <input type="checkbox"/> >20 Cig/d	N° Paquetes / Año: _____																						
Otras enfermedades: <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 80%;"></td> <td style="text-align: center;">Sí</td> <td style="text-align: center;">No</td> </tr> <tr> <td>• Diabetes Mellitus</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Diálisis</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Enfermedades Renal crónica</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Hipertensión Arterial Sistémica</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Obesidad</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>• Otras (Especifique): _____</td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> <td style="text-align: center;"><input type="checkbox"/></td> </tr> </table>		Sí	No	• Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Diálisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Enfermedades Renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Hipertensión Arterial Sistémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	• Otras (Especifique): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Manifestaciones clínicas ECOG _____ Asintomático <input type="checkbox"/> Sintomático • Hematuria <input type="checkbox"/> • Dolor lumbar <input type="checkbox"/> • Masa palpable <input type="checkbox"/> • Fiebre <input type="checkbox"/> • Pérdida de peso <input type="checkbox"/> Kg: _____ • Otros <input type="checkbox"/>		
	Sí	No																						
• Diabetes Mellitus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
• Diálisis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
• Enfermedades Renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
• Hipertensión Arterial Sistémica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
• Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
• Otras (Especifique): _____	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																						
Exámenes de laboratorio • Hemoglobina y Plaquetas _____ • Nivel de calcio sérico _____ • Creatinina y Urea sérica _____ • LDH _____ • Dep. de creatina en orina 24 h _____	Estudio de imagen inicial para el diagnóstico • Ecografía abdominal <input type="checkbox"/> • PET-CT <input type="checkbox"/> • RX Tórax <input type="checkbox"/> • Resonancia abdominal / pélvica <input type="checkbox"/> • TAC abdominal / pélvica <input type="checkbox"/> • Otros (Especifique): _____ <input type="checkbox"/>																							
Localización anatómica: Izquierda <input type="checkbox"/> Derecha <input type="checkbox"/> Ambas <input type="checkbox"/>		Tamaño tumoral: _____ cms.																						
Estadificación TNM																								
Tumor 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3a <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 3b <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 3c <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/>	Nodo 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> X <input type="checkbox"/>	Metástasis 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> Sitio de metástasis: _____	Estadio I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>																					
Tipo histológico: Células claras <input type="checkbox"/> Granular <input type="checkbox"/> Cromóforo <input type="checkbox"/> Papilar <input type="checkbox"/> Sarcomatoide <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	Grado Fuhrman: I <input type="checkbox"/> II <input type="checkbox"/> III <input type="checkbox"/> IV <input type="checkbox"/>		Invasión linfocascular: Presente <input type="checkbox"/> Ausente <input type="checkbox"/>																					
Tratamiento quirúrgico inicial Nefrectomía parcial <input type="checkbox"/> Nefrectomía radical <input type="checkbox"/> Trombectomía <input type="checkbox"/> Ninguno <input type="checkbox"/>		Tratamiento médico inicial <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> 1era línea: Interferon <input type="checkbox"/> Interferon + bevacizumab <input type="checkbox"/> Interlukina <input type="checkbox"/> Pazopanib <input type="checkbox"/> Sunitinib <input type="checkbox"/> Temsirolimus <input type="checkbox"/> </td> <td style="width: 50%; vertical-align: top;"> 2da línea Axitinib <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Sorafenib <input type="checkbox"/> </td> </tr> </table>		1era línea: Interferon <input type="checkbox"/> Interferon + bevacizumab <input type="checkbox"/> Interlukina <input type="checkbox"/> Pazopanib <input type="checkbox"/> Sunitinib <input type="checkbox"/> Temsirolimus <input type="checkbox"/>	2da línea Axitinib <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Sorafenib <input type="checkbox"/>																			
1era línea: Interferon <input type="checkbox"/> Interferon + bevacizumab <input type="checkbox"/> Interlukina <input type="checkbox"/> Pazopanib <input type="checkbox"/> Sunitinib <input type="checkbox"/> Temsirolimus <input type="checkbox"/>	2da línea Axitinib <input type="checkbox"/> Everolimus <input type="checkbox"/> Sorafenib <input type="checkbox"/>																							
Recaída: Sí <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sitio de recaída: _____		Tiempo transcurrido entre diagnóstico y recaída: _____																						
Estado actual del paciente: Vivo <input type="checkbox"/> Muerto <input type="checkbox"/>		Tiempo transcurrido entre diagnóstico y fallecimiento: _____ meses																						

ANEXO B. Sistema de estadificación AJCC (2009)

T-	Tumor primario		
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	Ausencia de datos de tumor primario		
T1	Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1a	Tumor ≤ 4 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1b	Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión máxima		
T2	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T2a	Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm en su dimensión máxima		
T2b	Tumor > 10 cm limitado al riñón		
T3	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsolateral ni sobrepasa la fascia de Gerota		
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélica) pero no sobrepasa la fascia de Gerota		
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma		
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava		
T4	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsolateral)		
N-	Ganglios linfáticos regionales		
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales		
N1	Metástasis en un sólo ganglio linfático regional		
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional		
M-	Metástasis a distancia		
M0	Ausencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Agrupación en estadios TNM			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier T	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier T	M1

ANEXO C. Sistema de clasificación integrada de la Universidad de California (UISS)

Nonmetastatic patients (NM)									
T stage	1		2	3				4	
Grade	1-2		3-4	↓	1		>1		↓
ECOG PS	0	≥1	0		≥1	0	≥1	0	
Risk	Low		Intermediate				High		

Metastatic patients (M)									
Stage	N1M0		N2M0/M1						
Grade	↓	1		2		3		4	
ECOG PS		0	≥1	0	≥1	0	≥1	0	≥1
Risk	Low		Intermediate	Low	Intermediate			High	

Risk groups and 5-year disease-specific survival.

Tabla 1.

Característica de la muestra según indicadores clínicos y epidemiológicos.

Variables	n	%
n	142	
Edad (años)(*)	54 ± 12	
Género		
Masculino	85	59,9%
Femenino	57	40,1%
Antecedentes familiares con cáncer		
Si	4	2,8%
No	138	97,2%
Comorbilidades		
HTA	60	42,2%
Diálisis	0	0,0%
Diabetes mellitus	13	9,2%
Obesidad	4	2,8%
ERC	1	0,7%
Otras	23	16,2%
Ninguna	41	28,8%
Hábito tabáquico		
Si	53	37,3%
No	89	62,7%
Paquetes / año de cigarrillos		
≤ 15 paquetes/año	26	49,1%
> 15 paquetes/año	27	50,9%
Asintomático		
Si	26	18,3%
No	116	81,7%
Manifestaciones clínicas		
Dolor lumbar	58	40,8%
Hematuria	32	22,5%
Dolor abdominal	14	9,9%
Masa abdominal palpable	8	5,6%
Pérdida de peso	4	2,8%
Otros	26	18,3%
ECOG		
ECOG 0	124	87,3
ECOG 1	8	5,6
ECOG 2	8	5,6
ECOG 3	2	1,4

(*) media ± desviación estándar

Tabla 2.
Característica de la muestra según indicadores imagenológicos y de laboratorio.

Variables	n	%	Media
Imagenológicos			
Ecografía abdominal	95	66,9	
Rayos X de tórax	2	1,4	
RMN abdominal/pélvica	3	2,1	
TAC de tórax	4	2,8	
TAC de abdomen/pelvis	71	50,0	
PET-CT	1	0,7	
Otras	6	4,2	
Laboratorio			
Calcio sérico (*)	23		8,8 ± 1,1
Creatinina sérica (**)	95		0,9 (0,5 - 140,0)
Depuración de creatinina en orina 24 horas (*)	4		85 ± 30
Hemoglobina (*)	103		12,6 ± 2,0
Plaquetas (**)	92		281.500 (93.000 - 412.000)
Urea (*)	93		28 ± 12

(*) media ± desviación estándar

(**) mediana (mínimo - máximo)

Tabla 3.**Procedimientos quirúrgicos y características anatomopatológicas del tumor.**

Variables	n	%
Procedimientos quirúrgicos		
Nefrectomía parcial	2	1,4
Nefrectomía radical	134	94,4
Trombectomía	5	3,5
Localización anatómica		
Derecho	102	71,8
Izquierdo	40	28,2
Tamaño tumoral		
≤ 4 cm	24	16,9
> 4 a ≤ 7 cm	43	30,2
> 7 a ≤ 10cm	31	21,9
> 10 cm	34	23,9
Desconocido	10	7,0
Tipo histológico		
Células claras	109	76,8
Cromóforo	12	8,5
Papilar	10	7,0
Sarcomatoide	7	4,9
Granular	2	1,4
Otros	11	7,7
Grado de Fuhrman		
I	12	8,5
II	48	33,9
III	26	18,3
IV	11	7,7
No aplica	10	7,0
No reportado	35	24,6
Invasión linfovascular		
Presente	29	20,4
Ausente	89	62,7
No reportado	24	16,9
Necrosis tumoral		
Presente	33	23,2
Ausente	77	54,3
No reportado	32	22,5

Tabla 4.**Característica de la muestra según estadificación TNM.**

Variables	n	%
Tumor		
1a	16	11,3
1b	21	14,8
2a	21	14,8
2b	21	14,8
3a	33	23,2
3b	8	5,6
3c	3	2,1
4	12	8,5
X	7	4,9
Ganglios		
Negativo	54	38,0
Positivo	12	8,5
X	76	53,5
Sitio de metástasis		
Óseo	10	37,0
Pulmón	10	37,0
Hígado	5	18,5
SNC	3	11,1
Glándula suprarrenal	1	3,7
Otros	5	18,5
Estadios		
I	35	25,0
II	35	25,0
III	39	27,9
IV	31	22,1

Tabla 5.**Característica de la recaída, sitio de recaída e intervalo libre de enfermedad.**

Variables	n	%
Recaída	29	20,4
Sitio de la recaída		
Pulmonar	10	24,4
Óseo	9	22,0
Riñón	4	9,7
Hígado	4	9,7
Celda renal	3	7,3
Vejiga	2	4,9
Retroperitoneo	2	4,9
SNC	2	4,9
Otros	5	12,2
Intervalo libre de recaída		
< 12 meses	6	20,7
12-24 meses	7	24,1
> 24 meses	16	55,2

Tabla 6.
Característica de la muestra según línea de tratamiento.

Variables	n	%
Tratamiento de 1era línea	60	42,3
Sunitinib	33	55,0
Cuidados de soporte	9	6,8
Quimioterapia	4	2,3
Interferon	2	4,5
Temsirrolimus	2	4,5
Bevacizumab	1	2,3
Otros	9	2,3
Tratamiento de 2da línea	7	11,7
Everolimus	3	42,9
Sorafenib	2	28,6
Sunitinib	1	14,3
Temozolamida	1	14,3

Tabla 7.
Estado actual y sobrevida global.

Variables	n	%
Estado actual		
Vivo	103	73,6
Fallecido	37	26,4
Sobrevida global		
< 24 meses	47	33,6
24-48 meses	43	30,7
49-72 meses	21	15,0
> 72 meses	29	20,7

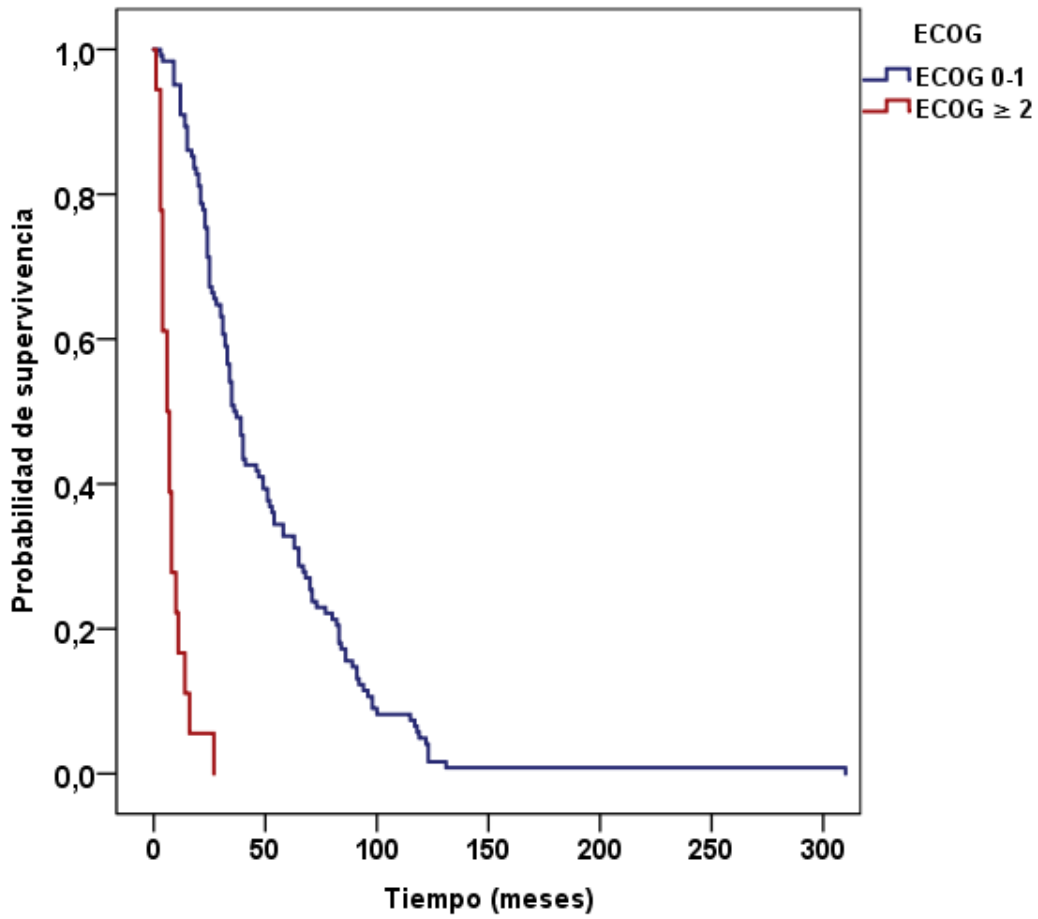
Tabla 8.
Riesgo relativo obtenido por regresión de Cox para covariables asociadas a mortalidad

Variable	RR	IC-95%		p
ECOG 2	2,88	1,16	9,86	0,030
ECOG 3	3,28	1,88	10,29	0,009
Metástasis (si)	5,58	2,09	13,26	0,001
Invasión linfovascular (si)	3,38	1,34	8,50	0,008
Necrosis tumoral (si)	6,60	2,53	17,25	0,001
Ganglios positivos	5,09	1,89	11,25	0,002

RR: riesgo relativo

IC-95%: intervalo de confianza al 95%

Gráfico 1.
Curva Kaplan-Meier de ECOG y mortalidad.

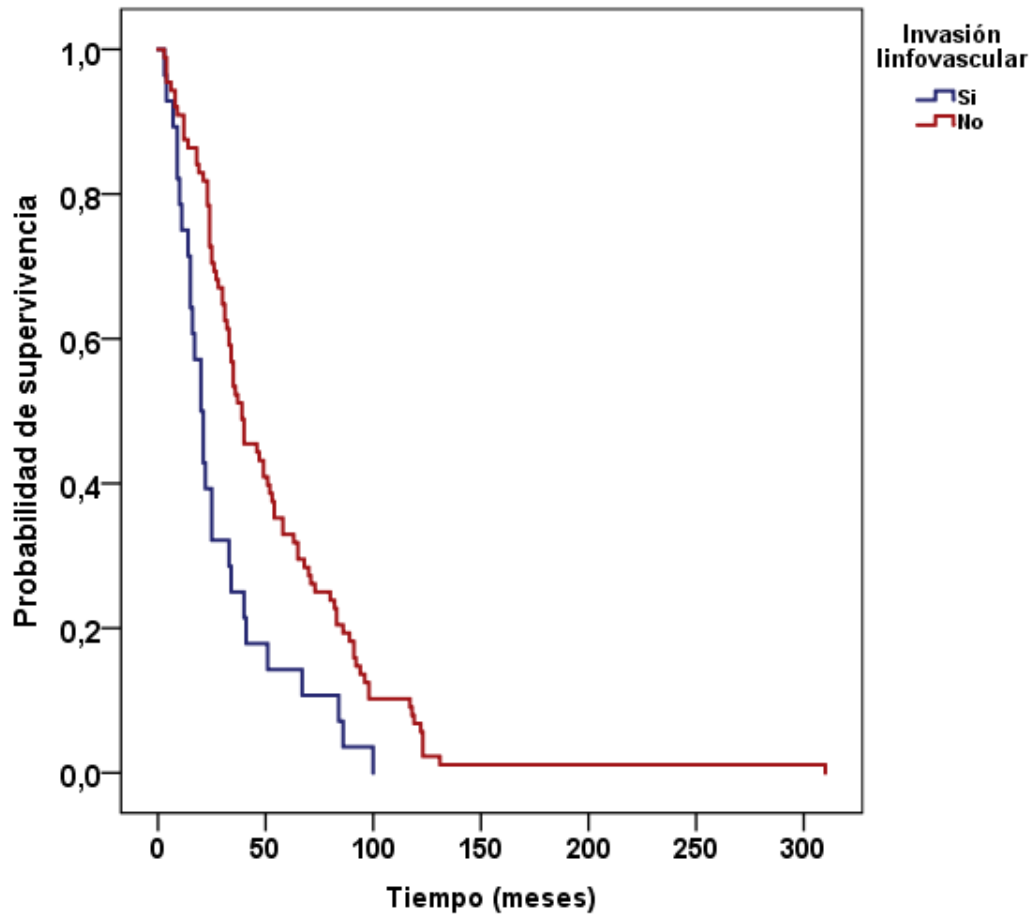


Prueba logaritmo-rango: $p = 0,001$

ECOG	Mediana	IC-95%	
ECOG 0, 1	36,0	31,3	40,7
ECOG 2, 3	6,0	2,9	9,1
Global	33,0	29,1	36,9

Gráfico 2.

Curva Kaplan-Meier de invasión linfovascular y mortalidad

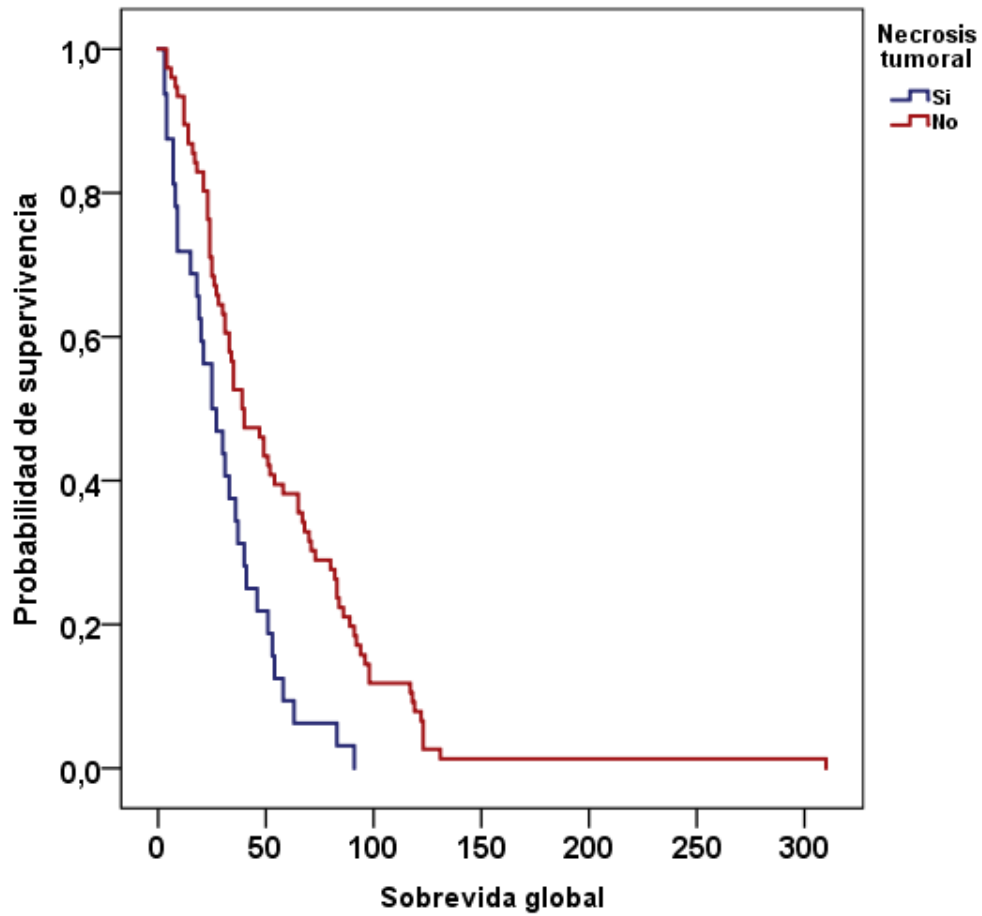


Prueba logaritmo-rango: $p = 0,001$

Invasión linfovascular	Mediana	IC-95%	
Si	20,0	14,8	25,2
No	39,0	29,0	49,0
Global	34,0	28,7	39,3

Gráfico 3.

Curva Kaplan-Meier de necrosis tumoral y mortalidad

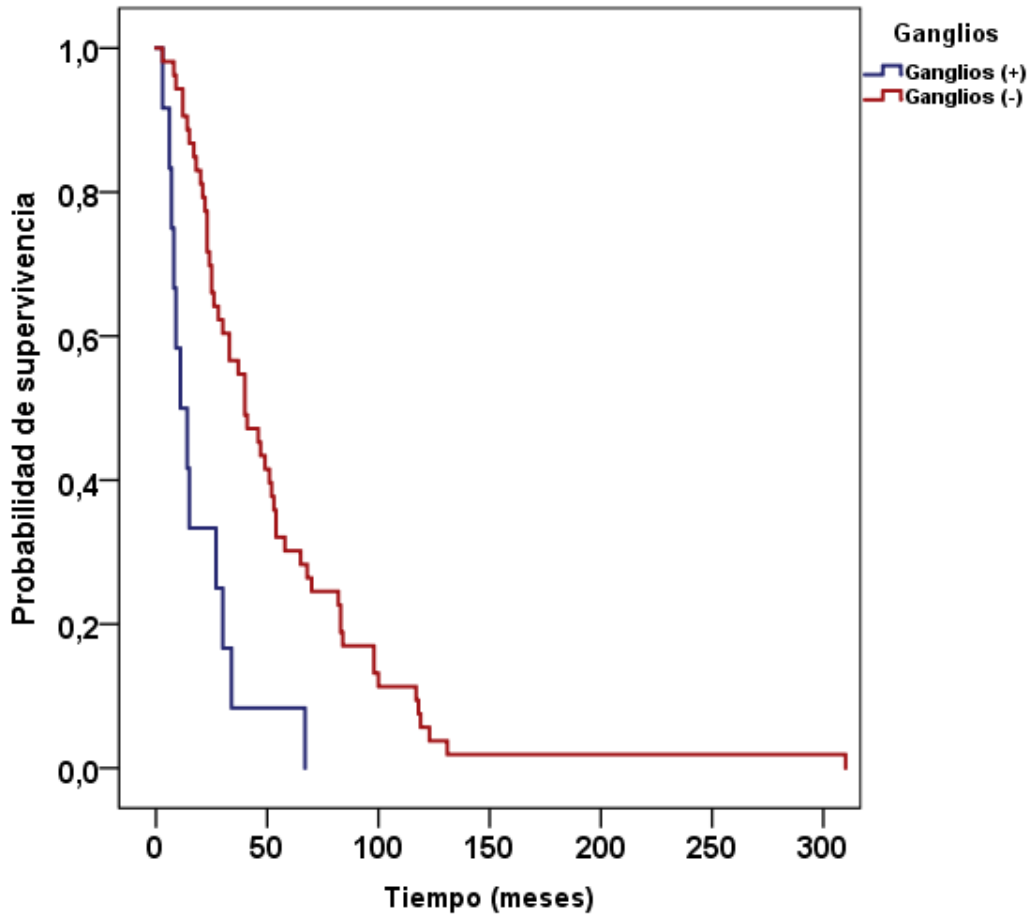


Prueba logaritmo-rango: $p = 0,001$

Necrosis tumoral	Mediana	IC-95%	
Si	25,0	12,5	37,5
No	39,0	26,2	51,8
Global	35,0	28,5	41,5

Gráfico 4.

Curva Kaplan-Meier de afectación ganglionar y mortalidad

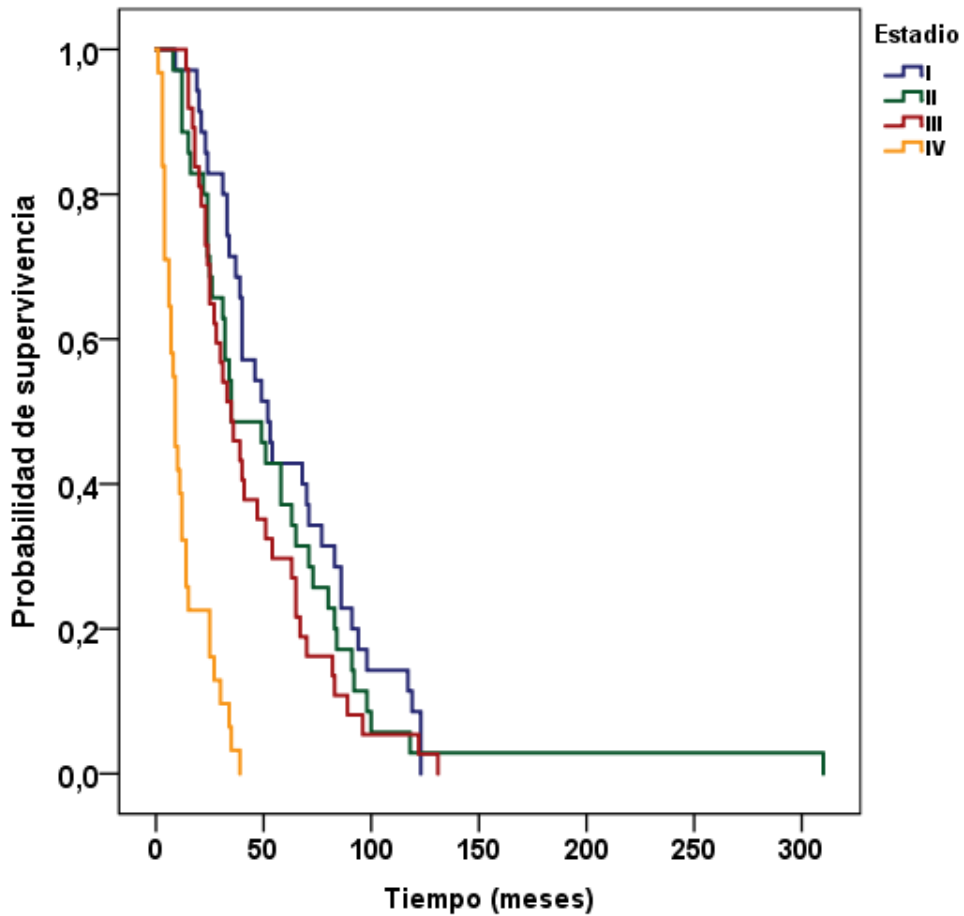


Prueba logaritmo-rango: $p = 0,001$

Ganglio	Mediana	IC-95%	
Ganglio (1 y 2)	11,0	2,5	19,5
Ganglio 0	40,0	25,7	54,3
Global	33,0	22,5	43,5

Gráfico 5.

Curva Kaplan-Meier de estadio y mortalidad en pacientes con cáncer renal.

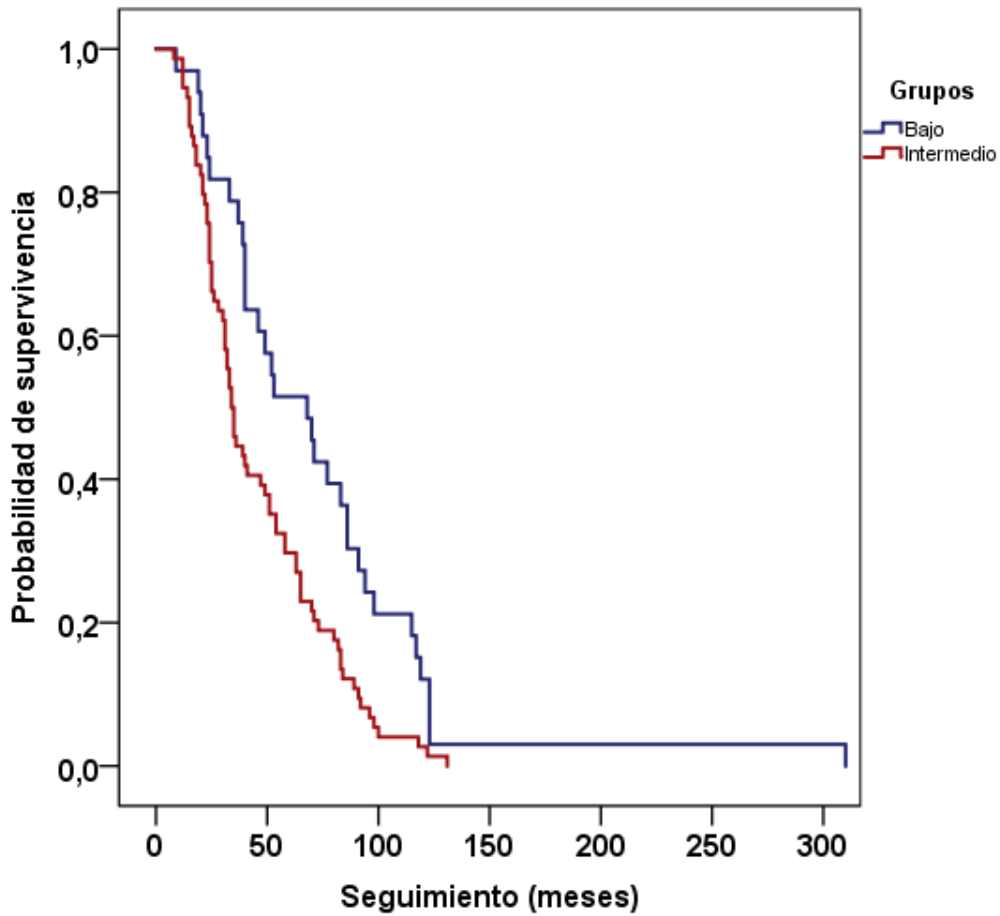


Prueba logaritmo-rango: $p = 0,001$

Estadios	Mediana	IC-95%	
I	52,0	35,8	68,2
II	35,0	13,0	57,0
III	35,0	24,3	45,7
IV	9,0	5,7	12,3
Global	33,0	29,2	36,8

Gráfico 6.

Curva de Kaplan Meier de grupo de riesgo según la UISS para sobrevida global en pacientes no metastásicos.

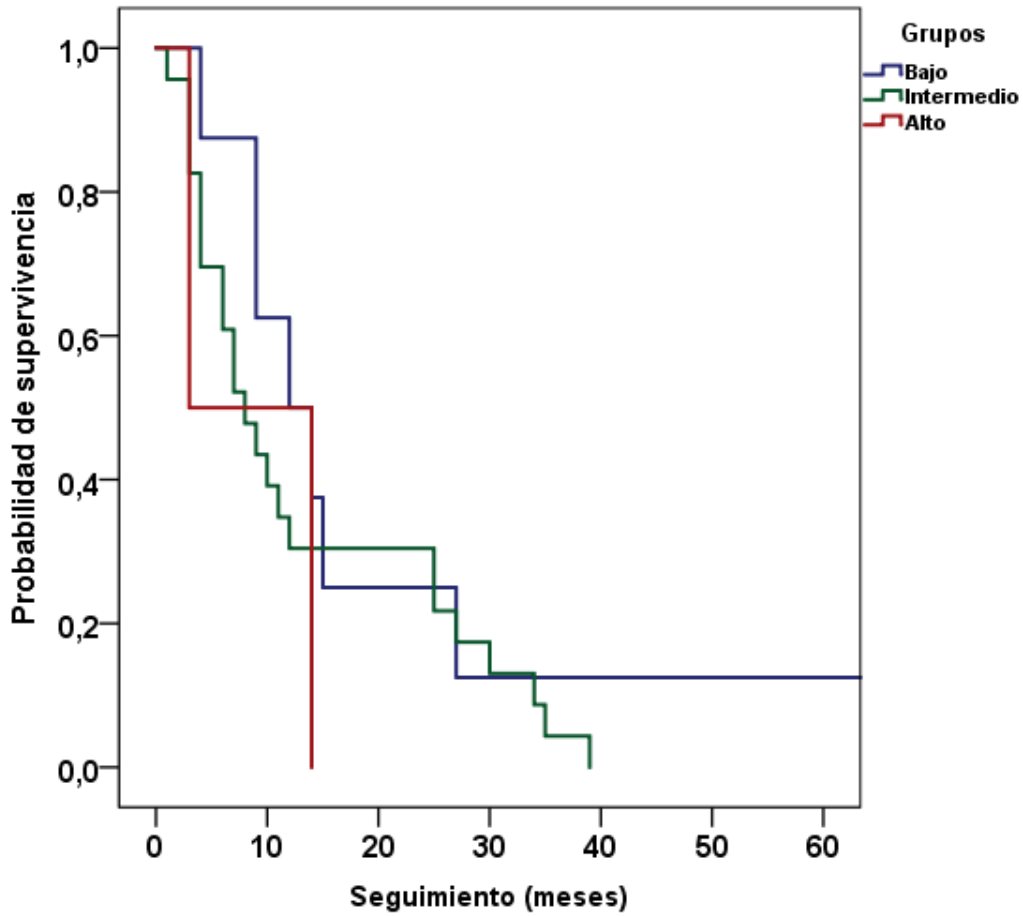


p = 0,003

Grupos	Mediana	IC - 95%	
Bajo	68,0	43,2	92,8
Intermedio	34,0	29,8	38,2
Alto	40,0	29,0	51,0

Gráfico 7.

Curva de Kaplan Meier de grupo de riesgo según la UISS para sobrevida global en pacientes metastásicos.

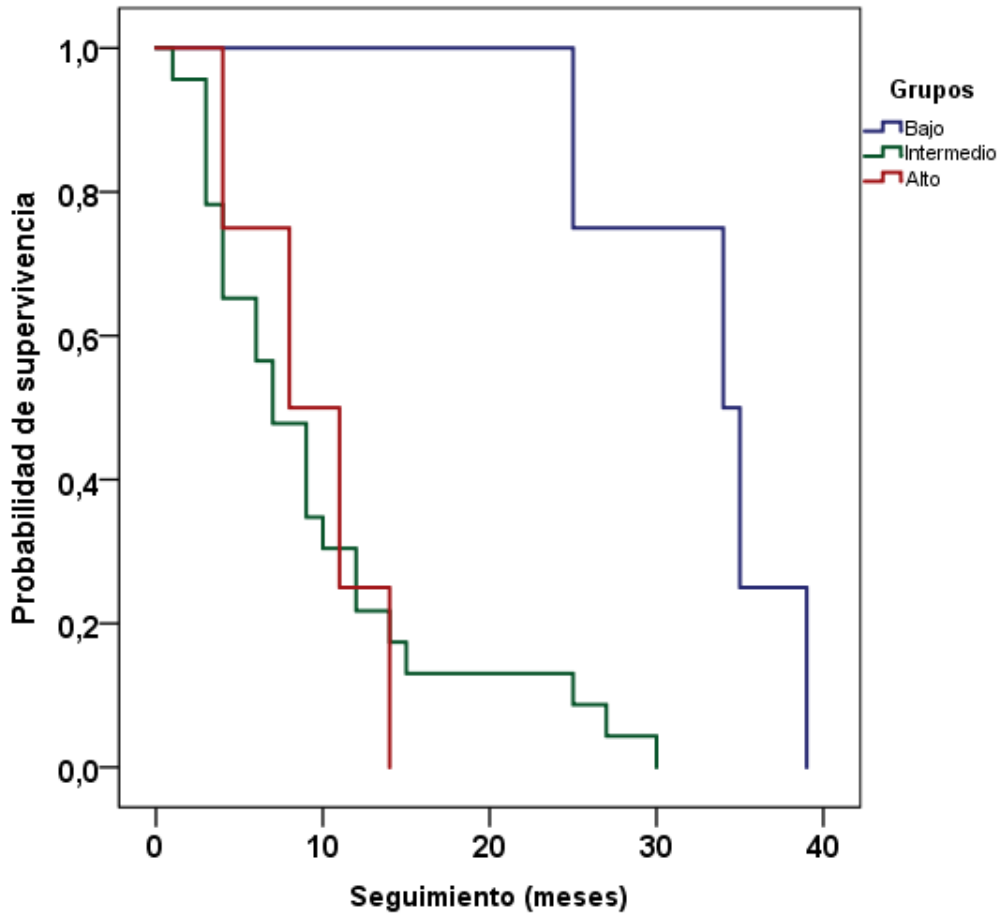


p = 0,482

Grupos	Mediana	IC - 95%	
Bajo	12,0	5,1	18,9
Intermedio	34,0	4,5	11,5
Alto	3,0	1,3	6,9

Gráfico 8.

Curva de Kaplan Meier de grupo de riesgo según criterios Motzer en pacientes metastásicos.



p = 0,004

Grupos	Mediana	IC - 95%	
Bajo	34,0	24,2	43,8
Intermedio	7,0	4,2	9,8
Alto	8,0	1,1	14,9