

Factores pronósticos en carcinoma de células renales tratado quirúrgicamente: Análisis de una cohorte de 345 casos

Olivia Gómez-Alvarado,* Francisco Rodríguez-Covarrubias,* Mariano Sotomayor,*
Ricardo Castillejos-Molina,* Fernando Gabilondo,* Guillermo Fera-Bernal*

* Departamento de Urología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Prognostic factors in renal-cell carcinoma treated surgically: analysis of a cohort of 345 cases

ABSTRACT

Objective. To assess the prognostic role of clinical and pathological variables in patients with renal-cell carcinoma (RCC) treated surgically. **Material and methods.** We retrospectively analyzed our database of 394 consecutive patients with renal tumors. We excluded those with hereditary conditions, benign tumors or histological diagnosis other than RCC. The variables evaluated were weight loss, performance status, thrombocytosis, tumor diameter, nuclear grade, lymph node invasion and metastases. The main endpoint was cancer-specific survival (CSS). We performed univariate and multivariate analysis to determine prognostic factors. **Results.** We identified 345 patients with RCC treated surgically between 1980 and 2009. After a median follow-up of 32 months, 23% died from cancer; they had larger tumors ($p < 0.0001$), higher nuclear grade ($p < 0.0001$) and lymphovascular invasion ($p < 0.0001$). The 5- and 10-year CSS was 97.6 and 97.6% for stage I, 75.3 and 63.8% for stage II; 62.3 and 55.5% for stage III; 16.5 and 11.0% for stage IV ($p < 0.0001$). All variables were associated with CSS on univariate analysis. On multivariate analysis tumor size, thrombocytosis, nuclear grade, lymph node invasion and metastases were independently associated with cancer-related mortality. **Conclusion.** Our findings confirm the potential role of tumor size, nuclear grade, lymph node invasion and metastases. Thrombocytosis also has a prognostic role in patients with renal-cell carcinoma.

Key words. Kidney cancer. Prognosis. Nephrectomy.

RESUMEN

Objetivo. Evaluar el papel pronóstico de las variables clínicas y patológicas en pacientes con cáncer de células renales (CCR) tratados quirúrgicamente. **Material y métodos.** Analizamos retrospectivamente la base de datos de 394 pacientes con tumores renales. Se excluyeron aquellos con síndromes hereditarios, tumores benignos o estirpe histológica diferente a CCR. Las variables evaluadas fueron pérdida de peso, estado de desempeño, trombocitosis, diámetro tumoral, grado nuclear, invasión a ganglios linfáticos y presencia de metástasis. El desenlace principal fue la supervivencia cáncer específica (SCE). Se realizó análisis univariado y multivariado para determinar los factores pronósticos. **Resultados.** Se identificaron 345 pacientes con CCR tratados quirúrgicamente entre 1980 y 2009. La mediana de seguimiento fue de 32 meses. Veintitrés por ciento murió a causa del cáncer; en ellos se encontraron tumores más grandes ($p < 0.0001$), de mayor grado ($p < 0.0001$) y mayor frecuencia de invasión linfovascular ($p < 0.0001$). La SCE a cinco y 10 años fue de 97.6 y 97.6% en estadio I; 75.3 y 63.8% en estadio II; 62.3 y 55.5% en estadio III; 16.5 y 11.0% en estadio IV ($p < 0.0001$). En el análisis univariado todas las variables se asociaron con la SCE. En el multivariado el tamaño del tumor, trombocitosis, grado nuclear, invasión ganglionar y metástasis mantuvieron la asociación independiente con el riesgo de mortalidad secundaria a cáncer. **Conclusiones.** Nuestros hallazgos corroboran el potencial pronóstico del tamaño tumoral, grado nuclear, invasión linfática y la presencia de metástasis. La trombocitosis tiene también un papel pronóstico relevante en pacientes con cáncer de células renales.

Palabras clave. Cáncer renal. Pronóstico. Nefrectomía.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es la tercera neoplasia maligna de vías urinarias más frecuente después del cáncer de próstata y vejiga. Predomina en hombres y su incidencia es mayor entre los 50 y 70 años de edad.^{1,2} El subtipo histológico más común es el de células claras (CCRcc) que comprende 70% de los casos, seguido del papilar y cromóforo que en conjunto conforman 25% y el de túbulo colectores que representa cerca de 5%.^{3,4} Aunque históricamente la nefrectomía radical ha sido considerada como la primera alternativa de tratamiento, en años recientes la cirugía preservadora de nefronas o nefrectomía parcial ha ganado un lugar preponderante dentro de las opciones terapéuticas, con resultados oncológicos y funcionales⁵ a corto y mediano plazo similares a los de la cirugía radical.

El pronóstico de la enfermedad depende en gran parte del estadio inicial; mientras la supervivencia a cinco años se aproxima a 90% en los tumores localizados, no supera 5% en enfermedad avanzada. Aún en la actualidad y a pesar de los avances tecnológicos en los estudios de imagen, hasta 25% de los pacientes tendrán metástasis al momento del diagnóstico⁶ y 30% experimentarán recurrencia de la enfermedad.⁷ Existen diversos factores clínicos y patológicos que afectan el pronóstico y pueden influir en la decisión terapéutica. Entre los más estudiados se encuentran el estadio patológico (TNM) y el grado nuclear. Adicionalmente se ha evaluado la implicación pronóstica de algunas características clínicas y de laboratorio incluyendo el estado de desempeño, pérdida de peso, anemia, trombocitosis e incremento en la velocidad de sedimentación globular al momento del diagnóstico.⁸

El objetivo del presente estudio fue evaluar, en forma retrospectiva, el papel pronóstico de las variables clínicas y patológicas en una cohorte de pacientes con CCR tratados quirúrgicamente en nuestro Instituto.

MATERIAL Y MÉTODOS

En forma retrospectiva analizamos la base de datos de 394 pacientes consecutivos con neoplasias renales tratados con nefrectomía radical o parcial en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Se excluyeron aquellos con tumores benignos, enfermedades hereditarias como síndrome de Von Hippel-Lindau o estirpe histológica diferente a CCR en el reporte histopatológico (v. gr. linfoma, sarcoma, etc.).

Las variables evaluadas fueron pérdida de peso, estado de desempeño del Grupo Cooperativo de Oncología del Este (ECOG por sus siglas en inglés), la presencia de trombocitosis preoperatoria (normal 150,000-450,000/ μ L), diámetro tumoral (≤ 7 cm, > 7 cm), grado nuclear, invasión a ganglios linfáticos y presencia de metástasis. El estadio se determinó mediante la clasificación TNM 2002.⁹ Se utilizó 7 cm de diámetro tumoral como punto de corte ya que se ha demostrado diferencia estadística en la supervivencia para todos los estadios, cuando los pacientes son estratificados de acuerdo a esta medida.¹⁰

Para el análisis estadístico se utilizaron las pruebas de χ^2 y t de Student para comparar promedios y proporciones, respectivamente. Se evaluó, en caso de presentarse, la ubicación y número de recurrencias, así como la posibilidad de resección quirúrgica (metastasectomía). Los intervalos de supervivencia fueron calculados del momento de la cirugía a la recurrencia de la enfermedad o la muerte por cáncer, respectivamente. Los desenlaces evaluados fueron la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y cáncer específica (SCE), las cuales se calcularon mediante el método de Kaplan-Meier y la comparación de estos resultados con la prueba Mantel-Cox. Se realizó análisis univariado y multivariado con el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el valor pronóstico de las variables previamente mencionadas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Todos los análisis se realizaron con StatView para Windows (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

Se identificaron 345 pacientes con CCR tratados quirúrgicamente de marzo de 1980 a septiembre de 2009. En 92% de los casos, el manejo fue con nefrectomía radical. La mediana de seguimiento fue de 32 meses (rango 1-271). La cuenta plaquetaria promedio en toda la cohorte fue de $275,000 \pm 124,000/\mu\text{L}$ (rango 45,000-994,000/ μL). El resto de las características demográficas y clínicas se resumen en el cuadro 1.

Características histopatológicas

El diámetro del tumor fue > 7 cm en 55% de los casos. El subtipo histológico más común fue el de CCRcc (83%) y en más de la mitad de los casos (63%) se encontró un grado nuclear bajo. Las variables patológicas se resumen con detalle en el cuadro 2.

Cuadro 1. Características demográficas de 345 pacientes con cáncer renal tratados quirúrgicamente.

Edad al diagnóstico (Media ± DE)	59 ± 13 años
Género (%)	
Hombre	204 (59)
Mujer	141 (41)
Tipo de nefrectomía (%)	
Parcial	27 (8)
Radical	318 (92)
Pérdida de peso al diagnóstico (%)	
Sí	154 (45)
No	191 (55)
ECOG ≥1 (%)	
Sí	60 (17)
No	285 (83)
Presencia de trombocitosis (%)	
Sí	34 (10%)
No	311 (90%)

Cuadro 2. Características histopatológicas de 345 pacientes con cáncer renal tratados quirúrgicamente.

Diámetro del tumor (Media ± DE)	8 ± 4 cm
Grado nuclear (%)	
1-2	217 (63%)
3-4	128 (37%)
Subtipo histológico (%)	
Células claras	288 (83)
Papilar	27 (8)
Cromóforo	12 (3)
Túbulos colectores	2 (1)
No clasificable	16 (5)
Estadio patológico (%)	
pT1a	45 (13.2)
pT1b	65 (19)
pT2	97 (28.4)
pT3a	66 (19.3)
pT3b	56 (16.4)
pT3c	6 (1.8)
pT4	7 (2)
Ganglios linfáticos (%)	
pNx-0	327 (95)
pN1-2	18 (5)
Metástasis (%)	
Sí	24 (7)
No	321 (93)
Etapa patológica final (%)	
I	109 (32)
II	93 (27)
III	108 (31)
IV	35 (10)

Recurrencia

Del total, 97 pacientes (28%) tuvieron recidiva, con un tiempo de recurrencia (mediana) de 13 meses (rango 1-129). Los sitios más frecuentes fueron pulmón (35%) y hueso (21%). Desde el punto de vista técnico, fue posible realizar metastasectomía con intento curativo en 21 casos de recurrencia (22%), ya que en el resto se consideró irreseccable.

Supervivencia cáncer-específica

Setenta y ocho pacientes (23%) murieron a causa del cáncer después de una mediana de 22 meses (1-132). En comparación con los sobrevivientes, los que murieron por cáncer tuvieron cuentas plaquetarias más altas (media 329,000 ± 140,000/μL vs. 260,000 ± 115,000/μL, $p < 0.0001$), tumores más grandes (media 10.6 ± 6.0cm vs. 7.2 ± 3.4cm, $p < 0.0001$), de mayor grado (66% vs. 29%, $p < 0.0001$) y con mayor frecuencia de invasión linfovascular (44% vs. 18%, $p < 0.0001$).

La SCE a cinco y 10 años en toda la cohorte fue de 71.5 y 64.9%, respectivamente. Al estratificar de acuerdo a la etapa patológica final, la SCE a cinco y 10 años fue de 97.6 y 97.6% en etapa I; 75.3 y 63.8% en etapa II; 62.3 y 55.5% en etapa III y 16.5 y 11.0% en etapa IV ($p < 0.0001$) (Figura 1).

Supervivencia libre de enfermedad

A cinco y 10 años, la SLE en toda la cohorte fue de 65.1 y 55.7%, respectivamente. Al estratificar de acuerdo con la etapa patológica final, la SLE a cinco

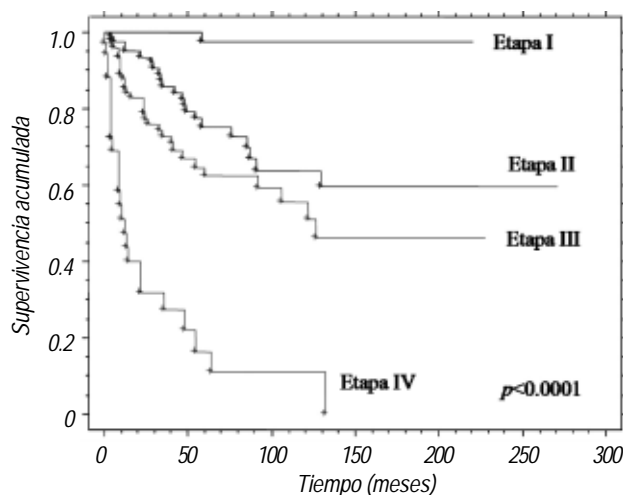


Figura 1. Supervivencia cáncer específica por etapa patológica final en 345 pacientes con cáncer renal tratado quirúrgicamente.

Cuadro 3. Análisis univariado y multivariado de factores pronósticos de supervivencia cáncer específica en 345 pacientes con cáncer renal.

	RR	Univariado IC 95%	Valor <i>p</i>	RR	Multivariado IC 95%	Valor <i>p</i>
Pérdida de peso	3.71	2.2-6.1	<0.0001	1.59	0.8-3.1	0.17
ECOG ≥ 1	2.85	1.7-4.6	<0.0001	1.70	0.9-3.0	0.07
Presencia de trombocitosis	3.80	2.2-6.5	<0.0001	2.56	1.2-5.1	0.008
Diámetro del tumor	1.09	1.0-1.1	<0.0001	1.07	1.0-1.1	0.0004
Grado nuclear	2.39	1.8-3.1	<0.0001	1.66	1.2-2.2	0.001
Invasión ganglionar	7.05	3.9-12.7	<0.0001	4.66	2.0-10.7	0.0003
Presencia de metástasis	9.11	5.2-15.7	<0.0001	5.41	2.6-10.9	<0.0001

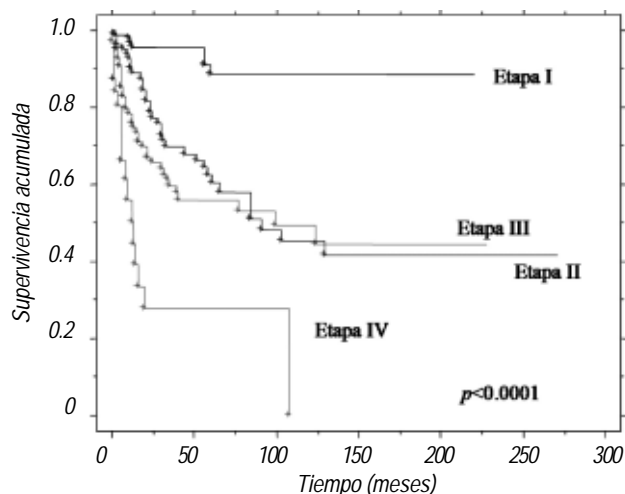


Figura 2. Supervivencia libre de enfermedad por etapa patológica final en 345 pacientes con cáncer renal tratado quirúrgicamente.

y 10 años fue de 88.4 y 88.4% en etapa I; 62.3 y 45.3% en etapa II; 56 y 49.4% en etapa III; 27.9 y 0% en etapa IV ($p < 0.0001$) (Figura 2).

En el análisis univariado todas las variables incluidas se asociaron de manera estadísticamente significativa con la SCE. En el análisis multivariado con el modelo de Cox, el tamaño del tumor ($p = 0.0008$), la presencia de trombocitosis ($p = 0.01$), el grado nuclear ($p = 0.001$), la invasión ganglionar ($p = 0.0003$) y la presencia de metástasis ($p < 0.0001$) mantuvieron la asociación independiente con el riesgo de mortalidad secundaria a cáncer (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

La búsqueda y evaluación exhaustiva de factores pronósticos es una parte esencial en el abordaje de los pacientes con CCR, no sólo para normar la conducta terapéutica sino también para predecir la evolución oncológica a largo plazo. Para que estas variables sean aplicables en la práctica, deben ser

clínicamente relevantes, mantener un valor pronóstico independiente y guardar relación congruente con la evolución de la enfermedad.¹¹

A pesar de que diversos parámetros han sido evaluados, pocos son los que en realidad se utilizan de manera rutinaria. Desde el punto de vista histopatológico, el estadio TNM y el grado nuclear (Furhman) son los más aceptados.^{12,13} En nuestra serie, el grado nuclear, la invasión ganglionar y la presencia de metástasis fueron factores relacionados con el riesgo de mortalidad por cáncer. De hecho, en otros reportes estos dos últimos factores se asociaron con un peor pronóstico,^{12,13} lo cual coincide con nuestros hallazgos. En cambio, el papel de otras características ha sido controversial. Recientemente Klatte, *et al.*,¹⁴ concluyeron que el tamaño tumoral no es un factor que pueda predecir, en forma independiente, el pronóstico de la enfermedad. Por el contrario, Karakiewicz, *et al.*¹⁵ encontraron que, además de influir en la supervivencia, el tamaño puede relacionarse directamente con la presencia de invasión ganglionar y de metástasis.

Al igual que en otras neoplasias, en CCR los factores clínicos juegan un papel importante en la determinación de la evolución oncológica. Se ha demostrado, por ejemplo, que la presencia de síntomas sistémicos y pérdida de peso al momento del diagnóstico confieren un peor pronóstico.¹⁶ De manera similar, un mal estado de desempeño del ECOG se asocia con una evolución adversa. No obstante, estos hallazgos han sido confirmados por otros investigadores y por nuestro grupo principalmente en pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica.^{17,18} Al considerar que la mayoría de los casos de nuestra serie se encontraron en estadios tempranos, este hecho podría explicar que las características clínicas como la pérdida de peso no tuvieran el impacto pronóstico esperado. Aunque el estado de desempeño del ECOG no se mantuvo como un predictor independiente en el análisis multivaria-

do, sí mostró una tendencia hacia la asociación con el riesgo de mortalidad por cáncer.

También se ha evaluado la implicación pronóstica de algunos parámetros de laboratorio, incluyendo la cuenta plaquetaria. Symbas, *et al.*,¹⁹ reportaron que la presencia de trombocitosis se asocia con una menor supervivencia. Otros investigadores sugieren que sólo es un factor que predice la posibilidad de enfermedad avanzada al momento del diagnóstico.²⁰ Al igual que los parámetros clínicos, las anormalidades hematológicas han sido asociadas con un mal pronóstico en enfermedad avanzada. En nuestra serie se observaron ambos fenómenos; por una parte, la presencia de trombocitosis fue más frecuente en etapas avanzadas, ya que se detectó en 5.7, 7.7, 7.5 y 39% de los pacientes en etapa patológica final I, II, III y IV, respectivamente. Por otro lado, se asoció con un incremento de 2.5 veces el riesgo de mortalidad por cáncer. El origen probable de este hallazgo se encuentra en la interacción entre el factor de crecimiento derivado de plaquetas y los receptores a nivel tumoral, lo cual favorece la proliferación celular. Otra hipótesis sugiere que las plaquetas permiten la penetración de las células malignas hacia el endotelio, lo que ocasiona una incapacidad del sistema inmune para erradicarlas.²⁰

En la literatura son escasos los reportes de series mexicanas de CCR tratado quirúrgicamente y los existentes se enfocan en describir la morbilidad asociada al tratamiento. Para investigar los factores pronósticos en cáncer renal, Rodríguez-Jasso, *et al.*²¹ analizaron una serie pequeña de 96 pacientes, de los que excluyeron a 46% por enfermedad metastásica al diagnóstico. De los 52 casos analizados, 56% tuvo enfermedad localmente avanzada y 38% falleció a causa de la enfermedad. De acuerdo a los autores, los factores pronósticos más importantes son el estadio clínico, el grado nuclear y el subtipo histológico.²¹

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones, incluyendo el carácter retrospectivo del análisis y un tiempo de seguimiento que podría considerarse corto. No obstante, hasta el momento, de las series nacionales publicadas la nuestra es la que cuenta con el mayor número de pacientes, lo cual fortalece los resultados obtenidos. Nuestros resultados demuestran que la presencia de metástasis, invasión ganglionar, trombocitosis, grado nuclear y diámetro del tumor son factores pronósticos que predicen en forma independiente la posibilidad de muerte secundaria a cáncer.

CONCLUSIÓN

El seguimiento postoperatorio es un aspecto esencial en el manejo oncológico de los pacientes con CCR. Nuestros hallazgos corroboran el potencial pronóstico de las variables histopatológicas como tamaño tumoral, grado nuclear, invasión linfática y enfermedad metastásica. Asimismo, la presencia de trombocitosis tiene un papel pronóstico importante. Por tal motivo estas variables deben ser evaluadas en todo paciente con CCR.

La búsqueda de nuevos factores pronósticos y su integración con los ya conocidos permitirá que el médico ofrezca al paciente alternativas terapéuticas y de seguimiento más efectivas, tomando como base las características de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. Aron M, Nguyen MM, Stein RJ, et al. Impact of gender in renal cell carcinoma: an analysis of the SEER database. *Eur Urol* 2008; 54: 133-40.
3. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, et al. The Heidelberg classification of renal cell tumors. *J Pathol* 1997; 183: 131-3.
4. Drucker BJ. Renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer Treat Rev* 2005; 31: 536-45.
5. Rodríguez-Covarrubias F, Gabilondo B, Borgen JL, Gabilondo F. Partial nephrectomy for renal tumors using selective parenchymal clamping. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 43-6.
6. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005; 173: 1853-62.
7. Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol* 2004; 172: 58-62.
8. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, et al. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003; 30: 843-52.
9. Greene FL, Page DL, Fleming ID, et al. *AJCC Cancer staging manual*, 6th Ed. New York: Springer-Verlag; 2002.
10. Siemer S, Lehmann J, Loch A, et al. Current TNM classification of renal cell carcinoma evaluated: revising stage T3a. *J Urol* 2005; 173: 33-7.
11. Srigley JR, Hutter RVP, Gelb AB, et al. Current prognostic factors-Renal cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 994-6.
12. Knight DA, Stadler WM. Prognostic factors in localized renal cell cancer. *BJU Int* 2007; 99: 1212-6.
13. Furniss D, Harnden P, Ali N, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev* 2008; 34: 407-26.
14. Klatte T, Patard JJ, De Martino M, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol* 2008; 179: 1719-26.
15. Karakiewicz PI, Lewinshtein DJ, Chun FKH, et al. Tumor size improves the accuracy of TNM predictions in patients with renal cancer. *Eur Urol* 2006; 50: 521-9.
16. Kawata N, Nagane Y, Yamaguchi K, et al. How do symptoms have an impact in the prognosis of renal cell carcinoma? *Int J Urol* 2008; 15: 299-303.

17. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17: 2530-40.
18. Rodríguez-Covarrubias F, Castillejos-Molina R, Sotomayor M, et al. The impact of lymph node invasion and sarcomatoid differentiation in the survival of patients with locally advanced renal cell carcinoma. *Urol Int* 2010; en prensa.
19. Symbas NP, Townsend MF, El-Galley R, et al. Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2000; 86: 203-7.
20. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, et al. Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 107: 1793-800.
21. Rodríguez-Jasso VH, Serrano-Brambila E, Maldonado-Alcaraz E. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. *Actas Urol Esp* 2008; 32: 320-4.

Reimpresos:

Dr. Francisco Rodríguez-Covarrubias
 Departamento de Urología.
 Instituto Nacional de Ciencias Médicas y
 Nutrición Salvador Zubirán.
 Vasco de Quiroga 15,
 Col. Sección XVI, Tlalpan
 14000, México, D.F.
 Tel.: 5487-0900, ext.: 2145
 Fax: 5485-4380
 Correo electrónico:
 francisco.rodriguezc@quetzal.innsz.mx

Recibido el 26 de febrero de 2010.

Aceptado el 13 de julio de 2010.