

Función renal a largo plazo en pacientes con cáncer de células renales tratados quirúrgicamente: comparación entre nefrectomía radical y parcial

Luis Alejandro López-Garibay,* José de Jesús Cendejas-Gómez,* Francisco Rodríguez-Covarrubias,** Ashmar Gómez-Conzatti,** Fernando Gabilondo-Navarro,** Mariano Sotomayor-de-Zavaleta**

* Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

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

Long-term renal function in patients with renal-cell carcinoma treated surgically: comparison between radical and partial nephrectomy

ABSTRACT

Purpose. To compare the renal function (RF) in patients with renal-cell carcinoma (RCC) treated by radical (RN) or partial nephrectomy (PN) and to assess the impact of the two surgical techniques in the glomerular filtration rate (GFR). **Material and methods.** We retrospectively analyzed the database of patients with renal tumors treated surgically. RF was assessed preoperatively and postoperatively and compared between both techniques. GFR was estimated using CKD-EPI formula. Statistical analysis included χ^2 , Student's *t* and Friedman tests and a method of logistic regression (multivariate analysis). **Results.** 223 patients with RCC, who underwent surgery between 1981 and 2010, had complete information. The mean follow-up was 67.6 ± 49.6 months. There were no significant differences in baseline characteristics between the RN ($n = 196$) and PN ($N = 27$) groups. After 6 months a $GFR < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ was detected in 63% vs. 29% ($p = 0.0007$), after 12 months in 64% vs. 33% ($p = 0.002$) and after 60 months in 53% vs. 40% ($p = 0.2$) of the patients in RN and PN groups, respectively. The absolute decrease in GFR was 22% after RN and 17% after PN. In the multivariate analysis, preoperative GFR and type of surgery were associated with an impairment of RF after 6 and 12 months. **Conclusion.** RN results in a more important impairment of RF after 6 and 12 months. At 60 months, patients treated with PN maintain a mean $GFR > 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Key words. Renal-cell carcinoma. Nephrectomy. Chronic kidney failure.

RESUMEN

Objetivo. Comparar la función renal (FR) en pacientes con cáncer de células renales (CCR) tratados quirúrgicamente y evaluar el impacto de las dos técnicas quirúrgicas en la filtración glomerular (TFG). **Material y métodos.** Se analizó la base de datos de pacientes con tumores renales tratados con nefrectomía radical (NR) o parcial (NP). La FR se evaluó de manera preoperatoria y postoperatoria, y se comparó entre ambos grupos. La TFG se estimó mediante la fórmula CKD-EPI. El análisis estadístico incluyó las pruebas de χ^2 , T de Student, Friedman y método de regresión logística (análisis multivariado). **Resultados.** 223 pacientes con CCR operados entre 1981 y 2010 tuvieron información completa. El tiempo de seguimiento fue de 67.6 ± 49.6 meses. No hubo diferencias significativas en las características basales entre el grupo de NR ($n = 196$) y NP ($n = 27$). A los seis meses se detectó una $TFG < 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ en 63% vs. 29% ($p = 0.0007$), a los 12 meses en 64% vs. 33% ($p = 0.002$) y a los 60 meses en 53% vs. 40% ($p = 0.2$) de los pacientes de NR y NP, respectivamente. El descenso absoluto en la TFG fue de 22% y 17%, respectivamente. En el análisis multivariado la TFG preoperatoria y tipo de cirugía se asociaron con deterioro en la FR a seis y 12 meses. **Conclusiones.** La NR provoca mayor deterioro que la NP en la TFG a seis y 12 meses. A 60 meses, los pacientes tratados mediante NP mantienen una FR promedio $> 60 \text{ mL/min/1.73 m}^2$.

Palabras clave. Carcinoma de células renales. Nefrectomía. Falla renal crónica.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es el tumor maligno más común del riñón y el tercero más frecuente del tracto urinario.¹ En las dos últimas décadas su incidencia ha incrementado debido al uso de estudios de imagen, lo que ha resultado en la detección incidental de tumores pequeños,^{2,3} contribuyendo a que la cirugía renal se practique con mayor frecuencia.⁴

Aunque históricamente el tratamiento de elección ha sido la nefrectomía radical (NR), en años recientes se ha demostrado que los pacientes tratados con esta técnica son más propensos a desarrollar falla renal⁵ y eventos cardiovasculares o muerte secundarios a enfermedad renal crónica (ERC).^{6,7} Algunos investigadores consideran que el desarrollo de ERC después de cirugía radical cobra mayor importancia en tumores de 4 cm o menos, en los que se utilizarían técnicas preservadoras de nefronas.⁸ Por estas razones, la nefrectomía parcial (NP) se ha establecido como una alternativa que ofrece resultados funcionales y oncológicos similares a los de la cirugía radical,⁹ inclusive para tumores de 4-7 cm.¹⁰ Esto se ha corroborado en estudios que demuestran una mejor función renal después de NP en comparación con NR.^{5,8,11}

OBJETIVO

Comparar la función renal en pacientes con CCR tratados quirúrgicamente y evaluar el impacto que tiene cada una de las dos técnicas quirúrgicas en la tasa de filtración glomerular (TFG).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de la base de datos de 450 pacientes consecutivos con tumores renales tratados quirúrgicamente en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición *Salvador Zubirán*. La decisión de realizar NR o NP dependió de la ubicación del tumor y de la preferencia del cirujano. Se excluyeron aquéllos con tumores benignos, estirpe histológica diferente a CCR, seguimiento menor a tres meses y ausencia de mediciones de creatinina sérica (prequirúrgica y/o posquirúrgica) o de algún dato indispensable para el cálculo de la TFG. Se recolectó la siguiente información: género, edad, comorbilidades (hipertensión y diabetes), tamaño y localización del tumor, y tipo de cirugía.

Se evaluó la función renal de manera preoperatoria (un mes antes de la cirugía en promedio) y

postoperatoria (seis, 12 y 60 meses) y se hizo la comparación entre ambos grupos de acuerdo con el tipo de cirugía (NR *vs.* NP). Se utilizó la fórmula CKD-EPI para estimar la TFG, cuyo valor normal es ≥ 60 mL/min/1.73 m²;³⁰ se definió como ERC toda cifra por debajo de éste. La medición de creatinina sérica se llevó a cabo con el método Jaffe, utilizado sistemáticamente en el laboratorio central del Instituto por más de tres décadas, considerando como normales cifras entre 0.6 y 1.2 mg/dL.

En el análisis estadístico se utilizaron las pruebas χ^2 y T de Student para comparar promedios y proporciones, respectivamente. Con la prueba de Friedman se determinó si el descenso en la TFG a lo largo del tiempo fue significativo dentro de cada uno de los grupos. Se realizó análisis multivariado con el método de regresión logística para determinar los factores de riesgo asociados al desarrollo de ERC. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$ (StatView para Windows; SAS Institute, Cary, NC).

RESULTADOS

De febrero de 1981 a junio de 2010, 223 pacientes tratados quirúrgicamente por el diagnóstico de CCR reunieron los criterios de inclusión. En 88% de los casos el tratamiento fue mediante NR. El tiempo promedio de seguimiento fue de 67.6 ± 49.6 meses (mediana 52 meses, rango 4-270) y en 44% de los casos fue superior a 60 meses. El resto de las características demográficas y clínicas se detalla en el cuadro 1. A pesar de que las variables basales entre ambos grupos fueron similares, se demostró una tendencia hacia menor edad en los pacientes tratados con NP ($p = 0.06$). La frecuencia de ERC preoperatoria fue similar, ya que 25% de los pacientes de cada grupo (50 de NR y 7 de NP) tuvo una $TFG < 60$ mL/min/1.73m² antes de la cirugía ($p = 0.96$).

Al comparar la función renal basal con la del seguimiento, se demostró que el grupo de NR tuvo un descenso promedio en la TFG de 17.6 mL/min/1.73 m² (decremento de 22%), en tanto que en el de NP fue de 11.5 mL/min/1.73 m² (decremento de 17%). Además, en todas las mediciones postoperatorias el grupo de NR tuvo una TFG promedio < 60 mL/min/1.73 m², mientras que el grupo de NP mantuvo una función renal por arriba de este valor (Cuadro 2). De hecho, en la última medición se demostró una tendencia hacia una mejor función renal en el grupo de NP ($p = 0.06$) (Cuadro 2). La proporción de pacientes con una $TFG < 60$ mL/min/1.73 m² fue de 63%

Cuadro 1. Características demográficas y clínicas preoperatorias.

	Nefrectomía radical (n = 196)	Nefrectomía parcial (n = 27)	Valor de p
Creatinina sérica basal (mg/dL)*	1.1 ± 0.6	1.2 ± 0.9	0.4
TFG preoperatoria (mL/min/1.73 m ²)*	73.7 ± 22.1	81.4 ± 32.1	0.11
Edad (años)*	58.9 ± 12.7	53.8 ± 16.8	0.06
Género masculino	110 (56%)	19 (70.3%)	0.1
Diabetes	46 (23.5%)	2 (7.4%)	0.5
Hipertensión	87 (44.3%)	9 (34%)	0.34
Dislipidemia	53 (27%)	8 (29.6%)	0.77
Tamaño del tumor (cm)*	7.8 ± 3.3	4.1 ± 1.9	< 0.0001

*Expresado en Promedio ± Desviación estándar

Cuadro 2. Cambio en la tasa de filtración glomerular (TFG)* durante el seguimiento.

	TFG preoperatorio (n = 223)	TFG seis meses (n = 223)	TFG 12 meses (n = 220)	TFG 60 meses (n = 98)	Valor de p
NR	73.7 ± 22.1	55.6 ± 19.2	55.1 ± 19.6	57.5 ± 22.5	< 0.0001
NP	81.4 ± 32.1	71.9 ± 32.9	70.7 ± 35.1	67.1 ± 38.2	< 0.0001
Valor de p	0.1	0.0003	0.0006	0.06	

*Expresado en mL/min/1.73 m² ± desviación estándar.

Cuadro 3. Análisis multivariado de factores riesgo para desarrollar ERC después de tratamiento quirúrgico en cáncer de células renales.

Variable	Seis meses (n = 223)		12 meses (n = 220)		60 meses (n = 98)	
	RR [IC 95%]	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p	RR [IC 95%]	Valor de p
Género (F vs. M)	0.53 [0.26-1.05]	0.07	0.61 [0.3-1.22]	0.16	0.61 [0.32-1.13]	0.12
Función renal preoperatoria (TFG)	1.06 [1.04-1.07]	< 0.0001	1.06 [1.04-1.08]	< 0.0001	1.04 [1.03-1.06]	< 0.0001
NP vs. NR	0.18 [0.05-0.57]	0.003	0.23 [0.07-0.72]	0.01	0.76 [0.27-2.11]	0.6
Diabetes (no vs. sí)	0.64 [0.27-1.54]	0.32	0.68 [0.28-1.65]	0.39	0.66 [0.3-1.47]	0.31
Hipertensión (no vs. sí)	0.87 [0.43-1.77]	0.71	0.86 [0.42-1.76]	0.68	0.8 [0.42-1.52]	0.49

ERC: enfermedad renal crónica. RR: riesgo relativo. IC: intervalo de confianza. TFG: tasa de filtración glomerular. NR: nefrectomía radical. NP: nefrectomía parcial.

en el grupo de NR y 29% en NP a los seis meses ($p = 0.0007$); 64% en NR y 33% en NP a los 12 meses ($p = 0.002$); y 53% en NR y 40% en NP a los 60 meses ($p = 0.2$).

En el análisis multivariado, la TFG preoperatoria y la técnica quirúrgica fueron los factores asociados con un deterioro significativo de la función renal a los seis y 12 meses. A largo plazo (60 meses) sólo la función renal preoperatoria se mantuvo como un factor independiente asociado con el deterioro de la función renal (Cuadro 3).

DISCUSIÓN

El único tratamiento con potencial curativo para el CCR es la cirugía. En los últimos años la NP ha

ganado terreno por circunstancias como el incremento en la detección incidental de masas renales pequeñas mediante estudios de imagen.¹² Por otra parte, la supervivencia cáncer específica en pacientes con tumores menores de 4 cm tratados con NP es equivalente a la de los tratados con NR.^{13,14} Como ventaja adicional, diversos estudios han demostrado una mejor función renal después de NP^{8,11,15} y mayor incidencia de ERC después de NR, lo cual incrementa el riesgo de muerte por enfermedades cardiovasculares.^{7,16} Por lo anterior, los resultados de este tipo de estudios son de suma importancia, ya que pueden ayudar a mejorar la conducta terapéutica en pacientes con CCR.

Los resultados demuestran que una proporción mayor de pacientes tratados con NR desarrollan

ERC a los seis y 12 meses. Aunque a largo plazo (60 meses) esta diferencia no fue significativa, estadísticamente hubo una tendencia ($p = 0.06$) y clínicamente es relevante, ya que la proporción de ERC es 13% mayor en el grupo de NR; además, la TFG promedio en este grupo se mantuvo por debajo de 60 mL/min/1.73 m² en todas las mediciones postoperatorias. Debido a que la NP podría tener menor impacto en la función renal, consideramos que este aspecto es fundamental para seleccionar la técnica quirúrgica.

Estos resultados coinciden con otros previamente publicados. En una serie retrospectiva que comparó la función renal de 173 pacientes de NR y 117 de NP, con una mediana de seguimiento de 25 meses, se concluyó que los pacientes sometidos a cirugía radical eran más propensos a desarrollar insuficiencia renal crónica.¹¹ En otro análisis a 12 meses después del tratamiento quirúrgico (26 NP y 37 NR), Clark, *et al.* encontraron mayor deterioro en la función renal después de cirugía radical.¹⁵ Ambos estudios coinciden al sugerir que la NP ofrece mejores resultados funcionales.

Durante los últimos años, la función renal se ha medido a través de fórmulas que estiman la TFG.^{17,18} Ésta es una forma más práctica que los métodos tradicionales que implican recolectar orina durante 24 h. Dos de las fórmulas más usadas son la Cockcroft-Gault¹⁹ y *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD).²⁰⁻²⁶ Esta última fue desarrollada en pacientes con ERC y tiende a subestimar la TFG,²²⁻²⁶ por lo que en el presente estudio se utilizó la fórmula CKD-EPI,³⁰ la cual ha demostrado ser más exacta y subestimar en menor grado la TFG.^{27,28} Aunque ambas tienen una precisión similar en individuos con falla renal, la fórmula CKD-EPI es más precisa en pacientes con función renal normal, lo cual hace que la prevalencia de ERC estimada por este método sea más cercana a la real (1.6%-16.9%).^{28,29} Otra de sus ventajas es la reducción en 42% de falsos positivos para ERC.³⁰

Este estudio tiene algunos defectos, ya que se basa en el análisis retrospectivo de nuestra base de datos. Esto impide tener mediciones seriadas de glucosa, cifras de tensión arterial y niveles de proteinuria en cada uno de los periodos; estos factores pueden modificar la función renal y estar involucrados en la progresión de la ERC. Otro aspecto a considerar es que el periodo en el que se llevó a cabo la observación fue prolongado y pudiera asociarse a cambios en la estrategia de manejo de estos pacientes. No obstante, ambos grupos tuvieron características preoperatorias similares, incluyendo comorbilidades

asociadas al desarrollo de ERC, lo cual redujo en cierta medida los sesgos. A pesar de que nuestra serie es pequeña, los trabajos que analizan la función renal después del tratamiento quirúrgico del CCR cuentan con un número limitado de pacientes. De hecho, en México, éste es el primer análisis al respecto con un número considerable de pacientes y es, hasta donde sabemos, la serie reportada en el país con mayor número de casos de cirugía preservadora de nefronas. Una de las ventajas de esta investigación es el tiempo de seguimiento, puesto que en otros estudios sólo se analiza el impacto en la función renal hasta 12 meses.⁵ Es probable que con más seguimiento y un mayor número de pacientes se pueda conocer de forma más exacta el impacto que tiene el tipo de cirugía sobre la función renal en pacientes con CCR.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con CCR tratados mediante NR tienen un mayor deterioro en la función renal a los seis y 12 meses en comparación con los manejados con NP. Aunque a largo plazo esta diferencia no es estadísticamente significativa, existe una tendencia hacia una mejor función en los pacientes tratados mediante NP. Aquéllos tratados con NR mantienen una TFG por debajo de los valores normales a 60 meses de seguimiento.

AGRADECIMIENTOS

A la Q.C. Massiel Vanessa Rendón-Hernández del Laboratorio Central del INCMNSZ por la información aportada para la realización de este trabajo.

Luis Alejandro López-Garibay y José de Jesús Cendejas-Gómez contribuyeron de manera similar para la elaboración de este estudio y ambos deben ser considerados como primeros autores.

REFERENCIAS

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
2. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, et al. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281: 1628-31.
3. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, et al. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1331-4.
4. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol* 2010; 58: 398-406.
5. Antoniewicz AA, Poletajew S, Borówka A, et al. Renal function and adaptive changes in patients after radical or partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol* 2011. En prensa. DOI: 10.1007/s11255-011-0058-z.

6. Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.
7. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors: is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009; 181: 55-62.
8. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumors: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735-40.
9. Rodríguez-Covarrubias F, Gabilondo B, Borgen JL, et al. Partial nephrectomy for renal tumors using selective parenchymal clamping. *Int Urol Nephrol* 2007; 39: 43-46.
10. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, et al. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009; 182: 2601-06.
11. McKiernan J, Simmons R, Katz J, et al. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002; 59: 816-20.
12. Gómez-Alvarado O, Rodríguez-Covarrubias F, Sotomayor M, et al. Factores pronósticos en carcinoma de células renales tratado quirúrgicamente: análisis de una cohorte de 345 casos. *Rev Invest Clin* 2011; 63: 12-17.
13. Lesage K, Joniau S, Fransis K, et al. Comparison between open partial and radical nephrectomy for renal tumors: perioperative outcome and health-related quality of life. *Eur Urol* 2007; 51: 614-20.
14. Lee CT, Katz J, Shi W, et al. Surgical management of renal tumor 4 cm or less in contemporary cohort. *J Urol* 2000; 163: 730-6.
15. Clark AT, Breau RH, Morash C, et al. Preservation of renal function following partial or radical nephrectomy using 24-hour creatinine clearance. *Eur Urol* 2008; 54: 143-9.
16. Weight CJ, Larson BT, Fergany AF, et al. Nephrectomy induced chronic renal insufficiency is associated with increased risk of cardiovascular death and death from any cause in patients with localized cT1b renal masses. *J Urol* 2010; 183: 1317-23.
17. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089-100.
18. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification and stratification. *Ann Intern Med* 2003; 139: 137-47.
19. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; 16: 31-41.
20. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999; 130: 461-70.
21. Levey AS, Greene T, Kusek J, et al. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum creatinine (abstract). *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.
22. Poggio ED, Wang X, Greene, et al. Performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations in the estimation of GFR in health and in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 459-66.
23. Froissart M, Rossert J, Jacquot C, et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 763-73.
24. Lin J, Knigh EL, Hogan ML, et al. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in adults without kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2573-80.
25. Rule AD, Larson TS, Bergstralh EJ, et al. Using serum creatinine to estimate glomerular filtration rate: accuracy in good health and in chronic kidney disease. *Ann Intern Med* 2004; 141: 929-37.
26. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function: measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473-83.
27. Stevens LA, Schmid CH, Greene T, et al. Comparative performance of the CKD Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) and the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) Study equations for estimating GFR levels above 60 mL/min/1.73m². *Am J Kidney Dis* 2010; 56: 486-95.
28. López Suárez A, Beltrán Robles M, Elvira González J, et al. Comparison of the MDRD and CKD-EPI equations to estimate glomerular filtration rate in the general population. *Med Clin (Barc)* 2010; 134: 617-23.
29. Lane BR, Demirjian S, Weight CJ, et al. Performance of the chronic kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010; 183: 896-902.
30. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2009; 150: 604-12.

Reimpresos:

Dr. Francisco Rodríguez-Covarrubias

Departamento de Urología

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición

Salvador Zubirán

Vasco de Quiroga Núm. 15

Col. Sección XVI

14080, México, D.F.

Tel.: (55) 5487-0900, Ext. 2145

Fax: (55) 5485-4380

Correo electrónico:

francisco.rodriguezc@quetzal.innsz.mx

Recibido el 22 de marzo 2012.

Aceptado el 27 septiembre 2012.