



UNIVERSIDAD  
**NACIONAL**  
DE COLOMBIA

# **Evaluación de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de metástasis en pacientes con cáncer renal manejados en el Instituto Nacional de Cancerología**

**Diana María Cerquera Cleves**

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de Cirugía  
Postgrado en Urología  
Bogotá, Colombia  
2020





# **Evaluación de factores de riesgo relacionados con el desarrollo de metástasis en pacientes con cáncer renal manejados en el Instituto Nacional de Cancerología**

**Diana María Cerquera Cleves**

Tesis o trabajo de investigación presentada(o) como requisito parcial para optar al título de:

**Especialista en Urología**

Director:

Dr. Rodolfo Varela Ramírez. Urólogo oncólogo. Universidad Nacional de Colombia. Jefe del departamento de Urología oncológica en el Instituto Nacional de Cancerología

Línea de investigación: Urología oncológica

Grupo de investigación e innovación en Urología – Universidad Nacional de Colombia

Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina, Departamento de cirugía  
Bogotá DC, Colombia

2020





## Resumen

**Introducción y objetivo:** La incidencia del cáncer renal ha aumentado en los últimos años, se ha demostrado que hasta el 30% de los pacientes que son sometidos a nefrectomía con intención curativa presentan progresión. El Objetivo de este estudio es determinar los factores de riesgo para progresión a enfermedad metastásica en pacientes con cáncer renal localizados llevada a nefrectomía radical.

**Metodología:** Estudio retrospectivo de cohortes en pacientes con cáncer renal manejados con nefrectomía radical que tuvieron seguimiento mínimo de 3 años en el Instituto Nacional de Cancerología (INC), Se realizarán análisis univariados y multivariados por medio del modelo de regresión de Cox para determinar Hazard Ratios (HR) para progresión metastásica con las variables clínicas y patológicas a evaluar.

**Resultados:** Se incluyeron 215 pacientes en el estudio, las variables relacionadas con el aumento en la velocidad de aparición de metástasis a los 3 años fueron el género masculino, pT3 y pT4, bordes positivos, presencia de diferenciación sarcomatoide, tamaño  $\geq 10$  cms, el abordaje quirúrgico laparoscópico, el Fuhrman 3 y 4 y el subtipo de células claras. Sin embargo, en el análisis multivariado no se evidenciaron diferencias en la variante de histología y tamaño.

**Conclusiones:** Existen factores de riesgo que pueden aumentar la probabilidad de recaída metastasica en pacientes con neoplasia renal localizada manejada con nefrectomía radical con intención curativa, por este motivo es posible que requieran de un protocolo de seguimiento más estrecho para su detección temprana y manejo oportuno.

**Palabras clave:** Cáncer, renal, Metástasis, riesgo, factores, nefrectomía.

## **Abstract**

**Introduction and objective:** The incidence of renal cancer has increased in recent years, has shown that up to 30% of patients who have ever undergone a nephrectomy with curative intent have progression. The objective of this study is to determine the risk factors for the progression to metastatic disease in patients with localized renal cancer managed with radical nephrectomy.

**Methodology:** Retrospective cohort study in patient with renal cancer managed with radical nephrectomy who had a minimum follow-up of 3 years at the National Cancer Institute (INC). A univariate and multivariate analysis was performed using the Cox regression model to establish the risk ratios (HR) for metastatic progression with clinical and pathological variables under evaluation.

**Results:** 215 patient were included in the study, the variables related to the increase in the speed pf metastasis at 3 years were male, pT3 y pT4, positive edges, presence of sarcomatoid differentiation, size  $\geq 10$  cm,laparoscopic surgery surgical approach, Fuhrman 3 and 4, and the clear cell subtype. However, in the multivariate analysis no differences were found in histology and size variant.

**Conclusions:** There are risk factors that can increase the probability of metastatic relapse in patients with localized renal neoplasia managed with radical nephrectomy with curative intent. For this reason, it is possible that it will require a close follow-up protocol for its early detection and timely treatment.

**Keywords:** Cancer, renal, metastasis, risk factors, nephrectomy.

# Contenido

	Pág.
<b>Resumen .....</b>	<b>V-VI</b>
<b>Contenido .....</b>	<b>VII</b>
<b>Justificación .....</b>	<b>VIII</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>IX</b>
<b>Introducción .....</b>	<b>1</b>
<b>Metodología .....</b>	<b>¡Error! Marcador no definido.</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>7</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>13</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>19</b>
<b>Bibliografía .....</b>	<b>20</b>

## Justificación

La incidencia del cáncer renal ha aumentado en los últimos años, la nefrectomía sigue siendo hoy en día el estándar de manejo para la enfermedad localizada, sin embargo, hasta el 30% pueden presentar progresión metastásica. Existen diferentes factores que han demostrado aumentar el riesgo de recaída que se presenta especialmente en los siguientes 3 años al manejo inicial.

Con este estudio se busca evaluar los factores que podrían estar relacionados en el riesgo de progresión metastásica posterior un procedimiento quirúrgico con intención curativa en los pacientes evaluados y manejados en el Instituto Nacional de Cancerología, asociando los resultados con los reportados en la literatura.

# Objetivos

## Objetivo General

Evaluar los factores de riesgo relacionados con el desarrollo de enfermedad metastásica en paciente con cáncer renal localizado llevados a nefrectomía radical, con seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología.

## Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de la población incluida en el estudio.
- Realizar un análisis estadístico de la población con cáncer renal localizado llevados a nefrectomía radical con un seguimiento de 5 años en en el Instituto Nacional de Cancerología.

## Introducción

El cáncer renal representa del 2 al 3% de todos los cánceres a nivel mundial, siendo el noveno más frecuente en hombres y el décimo cuarto en mujeres en países en desarrollo, su diagnóstico ha venido en aumento en los últimos años debido a la optimización en el uso de métodos diagnósticos imagenológicos que permiten su detección y el incremento de los factores de riesgo en la población como la obesidad y el tabaquismo<sup>1</sup>

Aproximadamente 1/3 de los pacientes pueden debutar con metástasis al diagnóstico, y entre el 10 y el 30% de los pacientes que son sometidos a nefrectomía con intención curativa presentan progresión<sup>2</sup>. En Colombia hasta el 2010 se encontró una incidencia de carcinoma de células renal de 2,7/100000 en hombres y 1.9/100 000 en mujeres con supervivencia a 5 años del 52%, con mayor incidencia en las regiones de Risaralda Quindío, registrándose una mortalidad de 1.1/100.000 en hombres y 0.7/ 100.000 en mujeres<sup>3</sup>

Se han creado nomogramas que involucran diferentes factores que han demostrado aumentar el riesgo de recaída que se presenta especialmente en los siguientes 5 años posterior al manejo. Entre los factores relacionados se encuentra la estadificación del tumor primario (T), la invasión ganglionar, el fuhrman 3 y 4, el porcentaje de necrosis tumoral, el tamaño, la histología y la invasión vascular<sup>4</sup>.

Hoy en día existen múltiples variaciones en las recomendaciones de seguimientos entre las guías de práctica clínica de acuerdo a los factores de riesgo mencionados previamente. Por este motivo dado a que no se ha obtenido un consenso al respecto se considera importante estudiar estas variables en una cohorte colombiana para documentar las similitudes y diferencias en la asociación con el desarrollo de metástasis en el seguimiento en el manejo de la enfermedad.<sup>5</sup>

Con este estudio se busca evaluar los factores que podrían estar relacionados en el riesgo de progresión metastásica posterior al manejo con nefrectomía radical con intención curativa en los pacientes con seguimiento en el Instituto Nacional de Cancerología por un mínimo de 3 años.



## Metodología

Se realizó una revisión retrospectiva de la base de datos del Instituto Nacional de Cancerología con el código diagnóstico C64x "Tumor maligno renal" valorados por consulta externa de la clínica de urología del Instituto Nacional de Cancerología (INC) desde junio del 2006 hasta junio de 2016.

Se incluyeron los pacientes con carcinoma de células renales localizado al diagnóstico que fueron llevados a nefrectomía radical intra o extra institucional, en el que se registró un seguimiento mínimo de 3 años en el INC o hasta la documentación de progresión metastásica con imágenes (Tomografía de abdomen, Resonancia Magnética de abdomen y/o Ecografía abdominal y radiografía de tórax y/o Tomografía de Tórax). Todos los pacientes deben ser mayores de 18 años y tener informe de patología o placas revisadas en el instituto, presentando los datos de la Información patológica y clínica completos en la historia. Se excluyeron paciente con asociación de neoplasia simultánea que no se encuentre en remisión de al menos 5 años y/o con documentación de recaída loco regionales.

Se evaluó la asociación con recaída metastásica de las variables de Género, edad, lateralidad, Tamaño (Menor de 10 cm o  $\geq$  a 10 cms), estadificación del tumor primario (pT) Histología (Células claras, Papilar, cromóforo u otros subtipos), grado nuclear clasificado con el fuhrman y presencia o no de bordes positivos, invasión ganglionar patológica, diferenciación sarcomatoide y vía de abordaje quirúrgico.

Para estimar el tamaño de muestra necesario se utilizó la simulación de Vittinghoff y McCulloch<sup>19</sup>, según la cual se requieren al menos 5 sujetos con el evento (metástasis) durante el tiempo de seguimiento (3 años), por cada una de las variables a incluir en el modelo final. Según la literatura, se espera la inclusión de 10 posibles factores pronósticos, y a partir de los datos del servicio de urología, se espera tener una cohorte de al menos 200 pacientes. De acuerdo al estudio de Tyson la tasa esperada de progresión es del 25%<sup>5</sup>, por lo que contaríamos con al menos 50 sujetos en la cohorte seleccionada.

Se diseñó un formato de captura de datos en RedCap®, en el que se incluyeron las variables antes mencionadas. A partir de este formato se exportó la base de datos para realizar el análisis estadístico en el programa SPSS versión 22.

Se constata que el estudio seguirá explícitamente las indicaciones de las declaraciones de Helsinki, Los datos fueron recolectados con el aval del jefe del departamento de Urología oncológica y aceptación del comité de ética de la Universidad Nacional de Colombia.

Para los análisis descriptivos se documentaron las variables sociodemográficas y clínicas mediante estadística descriptiva. Para las variables cualitativas se realizó un análisis de frecuencias relativas y absolutas. Para las variables cuantitativas se realizaron pruebas de normalidad para determinar el tipo de medidas de tendencia central; media y desviación estándar para variables con distribución normal y mediana y rango intercuartílico para variables con distribución anormal; adicionalmente, la tasa de recurrencia se estimó utilizando el método de Kaplan-Meier evaluando el supuesto de proporcionalidad. Posteriormente, se realizó el análisis bivariado mediante Log-Rank para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las variables independientes con un valor  $p < 0,05$  para la variable de metástasis tumoral.

El análisis multivariado se realizó con un modelo de regresión de Cox para determinar las medidas de asociación de riesgo (Hazard Ratios) para progresión metastásica con las variables que mostraron diferencia significativa en el análisis bivariado; posteriormente, se retiraron las variables que no incidieron en el resultado de metástasis tumoral mediante el

método <<paso a paso>> o <<*Stepwise*>>, hasta obtener el modelo de análisis definitivo con variables que mostraron una significancia de  $p < 0,05$ .

El tiempo libre de recurrencia metastásica se calculó en meses desde la realización de la nefrectomía hasta la documentación imagenológica de la metástasis. El tiempo de seguimiento se determinó en meses desde la realización de la nefrectomía hasta la fecha de la última consulta de seguimiento en el INC.







## Resultados

Entre junio del 2006 y junio del 2016 se identificaron 488 pacientes con el código diagnóstico C64x “Tumor maligno renal” valorados por consulta externa en el departamento de urología del INC, de estos, 104 (21.3%) fueron excluidos por ser pacientes con enfermedad metastasica al diagnóstico, 68 por no presentar los datos completos; 22 por presentar una segunda neoplasia asociada que no estuviera en remisión, 53 pacientes que tenían enfermedad localizada pero no fueron llevados a nefrectomía por comorbilidades o que fueron realizadas en otras instituciones sin seguimiento y 26 pacientes presentaron patología benigna. Finalmente se incluyeron en el estudio 215 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión mencionados (Diagrama 1).

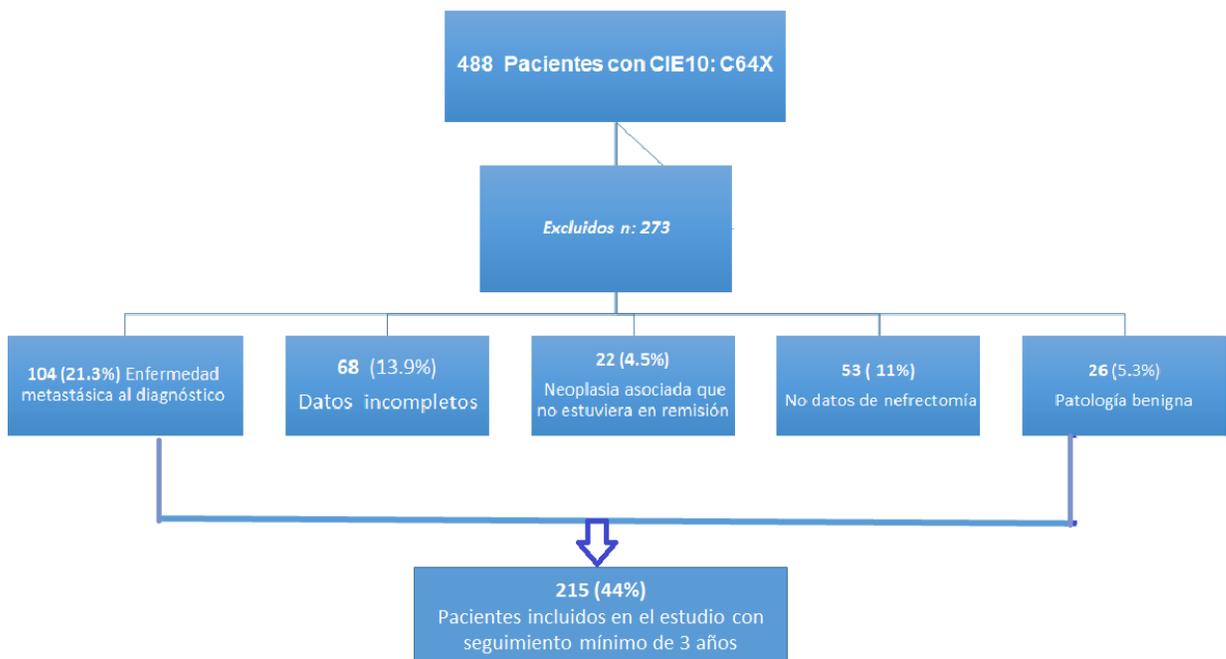


Diagrama 1. Selección de la muestra del estudio

La mediana de edad fue de 57 años, con una mayor proporción de pacientes en el grupo de edad entre los 41 y 59 años (47%); la distribución por género fue similar entre los pacientes. El abordaje quirúrgico más frecuente fue el abierto en cerca 2/3 de los pacientes. La mediana del tamaño del tumor extraído fue de 7cm; sin embargo, hasta en 52 pacientes (24,2%) se reportó un tumor de  $\geq 10$ cm. Se encontraron bordes positivos en 24 pacientes (11,2%) en general. Las características de los pacientes seleccionados en el estudio se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Análisis Descriptivo de las variables		
Variable	Pacientes (n=215)	
Edad, años (Rango)	57 (21-83)	
Rangos de Edad, años (%)	$\leq 40$	19 (8,8%)
	41-59	101 (47,0%)
	$\geq 60$	95 (44,2%)
Género, n (%)	Masculino	109 (50,7%)
	Femenino	106 (49,3%)
Tamaño del Tumor, cm (Rango)	7 (1-25)	
	$< 10$	163 (76)
	$\geq 10$	52 (24)
Lateralidad del Tumor, n (%)	Izquierda	104 (48,4%)
	Derecha	111 (51,6%)
Bordes Positivos, n (%)	No	191 (88,8%)
	Sí	24 (11,2%)
Histología, n (%)	Células Claras	166 (77,2%)
	Cromóforo	32 (14,9%)
	Papilar	16 (7,4%)
	Bcllini	1 (0,5%)
Clasificación Fuhrman, n (%)	1	3 (1,8%)
	2	93 (56,4%)
	3	63 (38,2%)
	4	6 (3,6%)
Diferenciación Sarcomatoide, n (%)	No	195 (90,7%)
	Sí	20 (9,3%)
Estratificación Patológica, n (%)	pT1	91 (42,3%)
	pT2	54 (25,1%)
	pT3	61 (28,4%)
	pT4	9 (4,2%)
Invasión Ganglionar, n (%)	No	36 (16,7%)
	Sí	8 (3,7%)
	No Disponible	171 (79,6%)
Abordaje Quirúrgico, n (%)	Abierto	137 (63,7%)
	Laparoscópico	78 (36,3%)

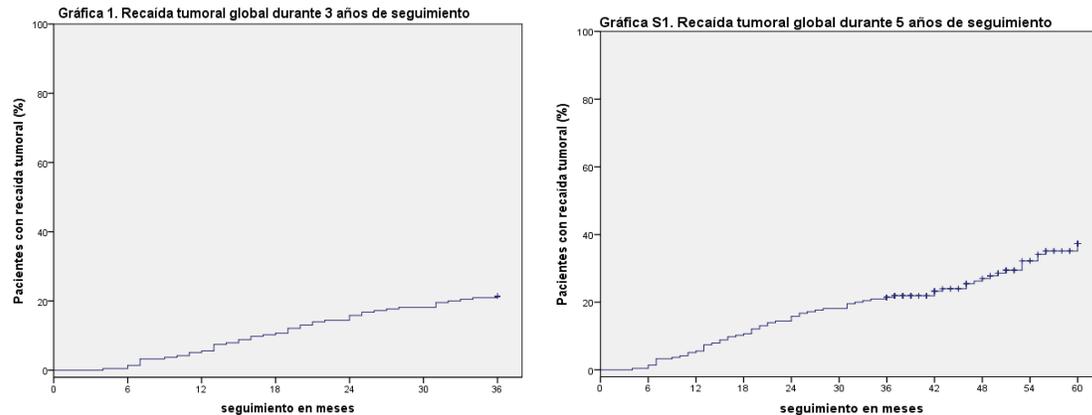
El 77,2% de los tumores fueron clasificados histológicamente como de células claras, seguido por un 22,3% entre cromóforo y papilar. Para los tumores de células claras, se encontró que la mayoría tenían una clasificación de Fuhrman de 2 (56,4%) y 3 (38,2%)

(ver tabla 1); al agrupar los datos encontramos que el 58,2% de los pacientes recibieron clasificación de bajo riesgo (Fuhrman 1 o 2) y el 41,8% recibieron clasificación de alto riesgo (Fuhrman 3 o 4). Dado a que solo se reportó diferenciación sarcomatoide en el 9% de todos los tumores, no se pudieron realizar análisis de asociación al respecto.

En cuanto a la clasificación del tumor primario del TNM, la mayoría de los tumores fueron clasificados como T1 (42,3%); al agrupar los datos se observa que el 67,4% de los tumores recibieron clasificación T1 o T2, y el restante recibieron clasificación T3 o T4. Hasta en un 80% de los pacientes no se les realizó linfadenectomía, sin embargo, se documentó invasión ganglionar en un 18.2% de la muestra restante.

Al final del seguimiento a 3 años (seguimiento mínimo) el 21,4% de los pacientes presentaron recaída tumoral, definida por la presencia de metástasis (ver gráfico 1). Cuando se realiza el análisis de seguimiento a 5 años se encuentra que el 37,3% de los pacientes presentó metástasis; sin embargo, hay que aclarar que se calculó una pérdida de seguimiento del 43,2% que puede generar una alteración en la documentación de pacientes con metástasis que perdieron seguimiento entre el tercer y quinto año del estudio (ver gráfica S1).

Se documentó que 66 pacientes se perdieron de seguimiento en el cuarto año y 27 más en el quinto año con un total de 93 pacientes sin seguimiento posterior al 5to año. Cuando se realiza una segmentación de los pacientes que recibieron seguimiento a 5 años, se encuentra que un total de 133 personas cumplen las características necesarias para el análisis de Kaplan-Meier, permitiendo hasta un 10% de pérdida durante el seguimiento (11 pacientes). Como resultado se encuentra que al cabo de 5 años de seguimiento el 49% de los pacientes presentó metástasis tumoral teniendo en cuenta que no se contaba ya con la muestra total.

**Gráfico 1- S1** Kaplan Meier de Supervivencia libe de progresión metastásica

En el análisis bivariado se pudo evidenciar que las variables de sexo masculino, tamaño tumoral  $\geq 10\text{cm}$ , pT 3 y 4 (agrupado), presencia de invasión ganglionar, presencia de bordes positivos, Fuhrman 3 y 4 (agrupado), diferenciación sarcomatoide positiva y el abordaje quirúrgico laparoscópico se asociaron de manera significativa estadísticamente con mayor probabilidad de aparición de metástasis a los 3 años de seguimiento (ver tabla 2).

Cuando se evaluó el tipo histológico del tumor, se encontró que la variante de células claras mostró mayor probabilidad de recaída metastásica que el tipo cromóforo (ver tabla 2), sin embargo, no se presentaron diferencias estadísticas significativas con la variante papilar.

Tabla 2. Análisis bivariado para metástasis tumoral a los 3 años de seguimiento					
Variable		Metástasis	Total	% metástasis	Valor p
Rangos de Edad (años)	≤40	3	19	15,8	0,318
	41-59	18	101	17,8	
	≥60	25	95	26,3	
Género	Masculino	35	109	32,1	<0,001
	Femenino	11	106	10,4	
Tamaño Tumoral	<10 cm	26	163	16	<0,001
	≥10 cm	20	52	38,5	
Lateralidad	Izquierdo	24	104	23,1	0,633
	Derecho	22	111	19,8	
Estadío pT	T1 y T2	17	145	11,7	<0,001
	T3 y T4	29	70	41,4	
Invasión Ganglionar	Negativo	13	36	36,1	0,011
	Positivo	6	8	75	
Bordes Positivos	No	36	191	18,8	0,003
	Sí	10	24	41,7	
Fuhrman	1 y 2	13	96	13,5	0,001
	3 y 4	25	69	36,2	
Histología	Células claras	39	166	23,5	0,032
	Cromóforo	2	32	6,2	
	Papilar	4	16	25	
	Bellini	1	1	100	
Diferenciación Sarcomatoide	No	35	195	17,9	<0,001
	Sí	11	20	55	
Abordaje Quirúrgico	Abierto	17	137	12,4	<0,001
	Laparoscópico	29	78	37,2	

Para evaluar el *Hazard Ratio* (HR) de cada una de las variables en la aparición de metástasis tumorales a los 3 años de seguimiento se realizó un análisis multivariado (Tabla 3), no se incluyeron las variables de invasión ganglionar dado que fue reportada únicamente en 44 de los 215 pacientes y de clasificación de Furhman que solo se documentó para la variante histológica de células claras

Las variables que mostraron asociación con un riesgo aumentado para mayor velocidad de aparición de metástasis a los 3 años de seguimiento fueron: sexo masculino (HR: 2.6 [IC95% 1.3,5.3]), pT 3 y 4 (HR: 2.2 [IC95% 1.1,4.2]), presencia de bordes positivos (HR: 3.2 [IC95% 1.5,7.1]), presencia de diferenciación sarcomatoide (HR: 2.4 [IC95% 1.2,4.9]) y el abordaje quirúrgico por laparoscopia (HR: 4.1 [IC95% 2.1,7.8]). (Tabla 3)

Tabla 3. Análisis multivariado para metástasis tumorales a 3 años de seguimiento					
Variables	metástasis (%)	Valor p	HR	IC 95%	
				Inferior	Superior
Género masculino	32,1	0,007	2,6	1,3	5,3
pT 3 y 4	41,4	0,020	2,2	1,1	4,2
Bordes positivos	41,7	0,003	3,2	1,5	7,1
Difer. Sarcomatoide	55	0,014	2,4	1,2	4,9
Abordaje por laparoscopia	37,2	0,000	4,1	2,1	7,8

HR=Hazard Ratio; IC=intervalo de confianza

Finalmente se realizó una regresión de Cox específica para el subtipo histológico de células claras, documentando que los pacientes que presentaban esta histología en asociación con ser el género masculino, presencia de bordes positivos, grado nuclear Fuhrman 3 y 4 y con diferenciación sarcomatoide, presentaban mayor riesgo de progresión metastásica con respecto a los que no presentaban estas características (Tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado para metástasis tumorales a 3 años de seguimiento en tumores de células claras					
Variables	metástasis (%)	Valor p	HR	IC 95%	
				Inferior	Superior
Género masculino	32,1	0,017	2,5	1,2	5,2
Bordes positivos	41,7	0,000	4,4	2,0	9,8
Fuhrman 3 y 4	36,2	0,014	2,4	1,2	4,7
Diferenciación Sarcomatoide	55	0,022	2,5	1,1	5,3

HR= Hazard Ratio; IC= Intervalo de confianza

## Discusión

La incidencia del cáncer renal ha aumentado hasta en un 2% en los últimos años dado el desarrollo de nuevas tecnologías y métodos diagnósticos imagenológicos, con la asociación de factores de riesgo que generan mayor probabilidad de presentar la enfermedad<sup>1</sup>. Del 20 al 30% de los pacientes con cáncer renal presentan enfermedad metastásica al diagnóstico; no obstante, los restantes con enfermedad localizada pueden ser llevados a manejo con intención curativa, la nefrectomía sigue siendo hoy en día el estándar de manejo en este grupo de pacientes<sup>2</sup>. En nuestra muestra se documentaron rangos similares, con el 21.3% con metástasis al diagnóstico que fueron excluidos al principio del estudio, permitiendo el análisis final de 215 (44%) pacientes con enfermedad localizada que cumplían los criterios de inclusión.

Se conoce que la recaída en estos pacientes dependiendo de la serie y de la presencia o no de factores de riesgo se encuentra entre el 10 al 30% a 5 años de seguimiento, con el 50% de la progresión metastásica ocurriendo en los primeros dos años, estos pacientes podrían requerir manejos adicionales con drogas como los inhibidores de la tirosina quinasa o del factor de crecimiento endotelial vascular.<sup>1,3</sup> En nuestro estudio se documentó progresión metastásica en el 21% a 3 años y de 37.3% a 5 años, sin embargo hubo una pérdida de seguimiento en esta última del 43% que podía convertirse en un sesgo de seguimiento.

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica usadas actualmente no tiene un consenso con respecto al seguimiento de los pacientes, sin embargo, se enfatiza en la importancia de un adecuado examen físico e interrogatorio de signos y síntomas como el

dolor óseo o alteraciones en el examen neurológico y una adecuada función renal con un mínimo de seguimiento de 5 años <sup>6</sup>

Con respecto a la progresión de la enfermedad, la recaída metastásica es la que se presenta con más frecuencia viéndose hasta en el 15% de los casos, la ganglionar en el 4%, mientras que la recaída local es la menos frecuente observándose del 1-2%<sup>4</sup>. El diagnóstico y manejo temprano de las metástasis aumenta la supervivencia a 5 años hasta un 20% comparado al 2.7-9% que no reciben tratamiento; por este motivo es importante definir adecuadas líneas de seguimiento a los pacientes para una detección temprana de la progresión de la enfermedad.<sup>4</sup>

Se han construido múltiples nomogramas a través de los años con base en factores que han demostrado mayor asociación con el riesgo de recaída de la enfermedad. El primer nomograma fue publicado por Kattan en el 2001 en el Memorial Sloan Kettering cancer center (MSKCC), donde incluían la histología, el tamaño tumoral, estadio pT y síntomas al diagnóstico<sup>4</sup>. Sorbellini en el 2005, incluyó factores como el porcentaje de necrosis tumoral y la invasión vascular, también Yaiciolgu y cols, crearon un modelo dependiendo del estadio, el tamaño del tumor y la presentación clínica, para caracterizar a los pacientes en un riesgo bajo o alto de presentar la recaída tumoral.<sup>5</sup>

El modelo de Leibovich desarrollado en la clínica Mayo y publicado en el 2003, evalúa el riesgo de recurrencia metastásica a los 3,5 y 10 años posterior el manejo en pacientes con carcinoma de células claras, asociando el estadio, el tamaño tumoral, la invasión ganglionar y el grado nuclear a una mayor probabilidad de presentar progresión metastásica <sup>7</sup>.

Dado estos hallazgos y características documentadas en la literatura como factores de riesgo, se decidió implementar entre las variables a evaluar en el estudio el Tamaño,

estratificación del tumor primario (pT) Histología, grado nuclear clasificado con el fuhrman e invasión ganglionar patológica

Las guías americanas dividen su protocolo según el TNM documentado, con diferentes patrones de seguimiento dependiendo del manejo inicial que recibió el paciente 8, esto dado a que se ha demostrado mayor riesgo de recaída en menor tiempo a medida que el pT aumenta, siendo del 3 al 7% en pT1 en un tiempo de 36 a 48 meses, 14-27% en pT2 hasta el 26-54% en pT3, con tiempos de recaída de 25-32 meses y 11-22 meses respectivamente<sup>8-9</sup>. Estos resultados también fueron demostrados en nuestro estudio con un aumento de progresión metastasica en los paciente con estadio pT3 y pT4 con respecto a los estadios más bajos (HR: 2.2 p<0.02).

Kim y cols documentaron un aumento en el riesgo de metástasis hasta de 2.7 veces más en histologías de células claras con fuhrman 3 y 4 con respecto a las 1 y 2, <sup>10</sup> similar a la evidenciada en nuestro estudio en el análisis específico para paciente con el subtipo de células claras (HR: 2.4 p<0.014)

Se están estudiando adicionalmente alteraciones genéticas que se han visto relacionadas con el pronóstico de la enfermedad evaluando su utilidad en el seguimiento, sin embargo, aún no hay información con una validez aceptable para ser incluidas en la vigilancia y dado su costo y baja disponibilidad tampoco es implementada en nuestra población<sup>11</sup>.

Los tres tipos histológicos más frecuentes del carcinoma de células renales son el de células claras en el 80% de los pacientes, el papilar en el 10% y el cromóforo en el 5%, sin embargo, el carcinoma de células claras sigue siendo el de peor pronóstico con mayor mortalidad cáncer específica y progresión metastásica.<sup>12-13</sup>. En el análisis Bivariado se documentó mayor riesgo de recaída en el subtipo de células claras, sin embargo, no hubo significancia en el multivariado que puede deberse a que hasta el 77% de toda la muestra

presentaba este subtipo, por este motivo, se realizó un análisis total específico en los pacientes con este subtipo documentado que el riesgo aumenta con la asociación de diferenciación sarcomatoide, sexo masculino, bordes positivos y Fuhrman 3 y 4; estos dos últimos factores similares a los que vieron relacionados Leivobich y cols en su estudio <sup>14</sup>

La diferenciación sarcomatoide en estos tipos de tumores también ha sido ampliamente estudiada, documentándose que es indicador de pobre pronóstico con una disminución en la supervivencia cáncer específico, global y tiempo libre de recurrencia<sup>15</sup>. Nosotros documentamos al igual un riesgo de recaída metastásica hasta en el 55% de los pacientes que presentaron diferenciación sarcomatoide (HR: 2.5 p: 0.02), sin embargo, dado a que solo el 1.9% de la población presentó diferenciación sarcomatoide, no se incluyó en el análisis multivariado del estudio.

Abu- Ghanem y cols estudiaron el impacto de la presencia de bordes positivos en la patología de nefrectomías radicales, evidenciando que aunque no documentaron aumento en el riesgo de progresión metastásica, si un incremento en la mortalidad cáncer específica y recaída local (HR: 4.8 IC 95%: 2-11.6 P: 0.001) <sup>16</sup>. En el estudio la presencia de bordes positivos si se asoció con mayor probabilidad de desarrollo de metástasis hasta en el 41.7% de los pacientes (HR: 3.2 p: 0.03).

Kang y cols realizaron un análisis retrospectivo de 5178 Pacientes dividiéndolos por grupo de edades y género sin evidenciar diferencias significativas en el riesgo de progresión metastásica en ninguno de los dos.<sup>17</sup> En nuestro estudio tampoco se presentaron diferencias significativas por grupo de edades, sin embargo si hubo mayor riesgo de recaída metastásica en hombres ( HR: 2.6 p<0.007).

Hoy en día dada a la gran experiencia en la cirugía mínimamente invasiva, no se evidencian diferencias entre los resultados oncológicos con respecto a la cirugía abierta,

permitiendo adicionalmente menor morbilidad con el abordaje laparoscópico con menor sangrado y tiempo de estancia hospitalaria.<sup>18</sup> Paradójicamente, la nefrectomía laparoscópica demostró mayor riesgo de recaída metastásica que la abierta (HR: 4.1 IC 95%: 2.1-7.8, p:0.000), sin embargo no hubo una relación comparativa, dado que hasta en 2/3 de la muestra se realizó un abordaje abierto que pudo haber afectado estos resultados.

La linfadenectomía en cáncer renal solo se encuentra indicada cuando se visualizan ganglios macroscópicamente sospechosos en las imágenes o intraoperatoriamente, dado que solo se evidencia patología tumoral en <20% de estos pacientes, sin embargo, la presencia de invasión ganglionar si se ha visto asociado con el aumento del riesgo de la progresión metastásica.<sup>19-20</sup> En nuestro estudio se hizo disección ganglionar en el 20% de la muestra con documentación de tumor en el 18% de estos, no obstante, hasta en el 75% de estos pacientes se presentó progresión metastásica, sin poderse realizarse un análisis multivariado por la baja muestra.

A pesar de que en nuestro estudio se usa los grados de Fuhrman como un factor pronóstico, ya que ha sido ampliamente utilizado y estudiado, recientemente se ha propuesto una nueva clasificación por la Sociedad internacional de patología urológica y la Organización mundial de la Salud (OMS) que se ha implementado en las guías de práctica clínica desde el 2017 ya que indican tener mayor exactitud para todos los tipos histológicos a diferencia del fuhrman que fue creado específicamente para el subtipo de células clara y validado posteriormente solo para la variante papilar. No obstante, dado que esta modificación es reciente, en nuestro estudio se consideró la variante del grado nuclear de fuhrman como factor pronóstico dado la recolección de datos retrospectiva.<sup>21</sup>

Finalmente, la necesidad de terapia adyudante en paciente con alto riesgo de recaída es aún debatido, ya que con la evidencia que existe actualmente no se puede dar una recomendación fuerte sobre su uso<sup>4</sup>. Los efectos adversos y la alteración del microambiente a nivel local podrían llevar al desarrollo de resistencia a la terapia blanco

por parte de posibles metástasis que se presenten posteriormente, por este motivo aún se requieren que estos pacientes tengan una vigilancia más estricta, y ensayos clínicos de mayor evidencia que permitan establecer la existencia o no de beneficios a largo plazo.<sup>22</sup>

Entre las limitaciones del estudio se encuentra que se trata de un estudio retrospectivo que puede llevar a presentar sesgos de seguimiento como los que se encontró con una pérdida del 40% de la muestra a 5 años, sin embargo el 100% de la muestra completo los 3 años y adicionalmente se evaluó la clasificación de Fuhrman como un factor pronóstico, sin embargo recientemente entro en uso una nueva clasificación por la Sociedad internacional de patología urológica y la Organización mundial de la Salud (OMS) que se ha implementado en las guías de práctica clínica desde el 2017 ya que indican tener mayor exactitud para todos los tipos histológicos.

## Conclusiones

El sexo masculino, estadificaciones pT 3 y pT4, bordes positivos, presencia de diferenciación sarcomatoide, el subtipo histológico de células claras y el furman grado 3 y 4 se asociaron con mayor riesgo de progresión metastásico, no obstante, estos dos últimos no pudieron ser evaluados en análisis multivariados dado que no se encontraron en el 100% de la muestra

Estos factores de riesgo pueden aumentar la probabilidad de recaída metastásica en pacientes con neoplasia renal localizada manejada con nefrectomía radical con intención curativa, por este motivo es posible que requieran de un protocolo de seguimiento más estrecho para su detección temprana y manejo oportuno.

## Bibliografía

1. Williamson TJ, Pearson JR, Ischia J et al. Guideline of guidelines: follow-up after nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2016;117(4):555-62.
2. Gu L, Li H, Wang Z y cols. A systematic review and meta-analysis of clinicopathologic factors linked to oncologic outcomes for renal cell carcinoma with tumor thrombus treated by radical nephrectomy with thrombectomy. *Cancer Treat Rev.* 2018;21;69:112–20.
3. Medina-Rico M, Ramos HL, Lobo M y cols. Epidemiology of renal cancer in developing countries: Review of the literature. *Can Urol Assoc J.* 2018;12(3):E154–62.
4. Capogrosso y cols. Follow-up After Treatment for Renal Cell Carcinoma: The Evidence Beyond the Guidelines. *Eur Urol.* 2016;1(3):273-81
5. Tyson MD, Chang SS. Optimal Surveillance Strategies After Surgery for Renal Cell Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw.* 2017;15(6):835–40
6. Dabestani S, Marconi L, Kuusk T y cols. Follow-up after curative treatment of localised renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2018;16: 1-7
7. Dabestani S, Beisland C, Stewart GD. Long-term Outcomes of Follow-up for Initial y cols. Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. *Eur Urol Focus.* 2018;S2405-4569(18): 30072-5
8. Kuijpers YAM, Meijer RP, Jonges GN y cols. Potentially curable recurrent disease after surgically managed non-metastatic renal cell carcinoma in low-, intermediate- and high-risk patients. *World J Urol.* 2016;34(8):1073–9.
9. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol.* 2018; 30: 2309-4
10. Kim SH, Park B, Hwang EC et al. Retrospective Multicenter Long-Term Follow-up Analysis of Prognostic Risk Factors for Recurrence-Free, Metastasis-Free, Cancer-Specific, and Overall Survival After Curative Nephrectomy in Non-metastatic Renal Cell Carcinoma. *Front. Oncol.* 2019; 9:859

11. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28(3):319–27.
12. Capitanio U, Cloutier V, Zini L y cols. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int.* 2009;103(11):1496–500.
13. Volpe A, Novara G, Antonelli A y cols. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 2012;110(1):76–83.
14. Leibovich BC, Lohse CM, Chevillet J.C. et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *European Urol.* 2018; 73(5), 772–780
15. Zhang L, Wu B, Zha Z y cols. The prognostic value and clinicopathological features of sarcomatoid differentiation in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1687–703.
16. Abu-Ghanem et al. Positive surgical margin following radical nephrectomy is an independent predictor of local recurrence and disease-specific survival. *World Jour of Surg Oncol.* 2017; 5:193
17. Kang HW, Seo SP, Kim WT et al. Impact of Young Age at Diagnosis on Survival in Patients with Surgically Treated Renal Cell Carcinoma: A Multicenter Study. *J Korean Med Sci.* 2016; 31: 1976-1982.
18. Laird A, Choy KC, Delaney H. et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2015 Jan;33(1):25-32
19. Radadia KD, et al. Accuracy of clinical nodal staging and factors associated with receipt of lymph node dissection at the time of surgery for nonmetastatic renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2019 Sep;37(9):577.e17-577.e25.
20. Lee HW, et al. Diagnostic and Prognostic Significance of Radiologic Node-positive Renal Cell Carcinoma in the Absence of Distant Metastases: A Retrospective Analysis of Patients Undergoing Nephrectomy and Lymph Node Dissection. *J Korean Med Sci.* 2015;30(9):1321–1327.

21. Delahunt B, Egevad L, Samaratunga H, Martignoni G, Nacey JN, Srigley JR. Gleason and Fuhrman no longer make the grade. *Histopathology*. 2016;68(4):475–81
22. Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, et al. Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. *Eur Urol* 2010;58:819–28.