

11235

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

FACTORES CLINICOS Y PATOLOGICOS ASOCIADOS A
SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON CANCER RENAL

T E S I S

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
ONCOLOGIA MEDICA
PRESENTA
FIDEL DAVID HUITZIL MELENDEZ

TUTOR DE TESIS: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ



MÉXICO, D. F.

OCTUBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

FACTORES CLINICOS Y PATOLOGICOS ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA EN
PACIENTES CON CANCER RENAL

TESIS

PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

ONCOLOGIA MEDICA

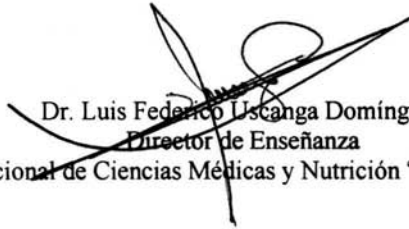
PRESENTA

FIDEL DAVID HUITZIL MELENDEZ

TUTOR DE TESIS: DR. EUCARIO LEON RODRIGUEZ

Octubre de 2004

HOJA DE FIRMAS



Dr. Luis Federico Uscanga Domínguez
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".



Dr. Eucario León Rodríguez.
Tutor de tesis
Profesor titular del Curso de Oncología Médica
Coordinador de Oncología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la
UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el
contenido de mi trabajo recepcional.
NOMBRE: Federico Uscanga Domínguez
FECHA: 31/1/2004
FIRMA: [Signature]

DEDICATORIA:

A mi esposa, Emmi, por su amor sin límites.
A mis padres y hermano, por su unión que fortalece.
A mis maestros, en especial al Dr. León, por el camino marcado.

Agradecimiento especial al Dr. Oscar Gerardo Arrieta Rodríguez por su asesoría.

FACTORES CLINICOS Y PATOLOGICOS ASOCIADOS A SUPERVIVENCIA EN CANCER RENAL

Nombre del tesista: Fidel David Huitzil Meléndez.

Nombre del tutor: Dr. Eucario León Rodríguez.

ANTECEDENTES.

El carcinoma renal representa entre el 2 al 3% de los casos de cáncer en población adulta, así como el 90 a 95% de las neoplasias renales. En Estados Unidos de América constituye la sexta causa de muerte por cáncer. La incidencia del cáncer renal parece haber aumentado en la última década.

En cuanto a la presentación clínica, cada vez más casos de cáncer renal son descubiertos de manera incidental durante procedimientos radiológicos tales como ultrasonido, tomografía computada o imagen de resonancia magnética realizados por molestias no urológicas. El porcentaje de casos detectados incidentalmente varía entre 15 a 61% y es posible que estos casos sean detectados en etapas más tempranas y tengan un mejor pronóstico. Es por ello que algunos autores lo han denominado en los tiempos actuales el “tumor del radiólogo”, en oposición al término comúnmente utilizado de “tumor del internista” por la diversidad de los síntomas y signos que puede manifestar esta neoplasia. El síntoma de presentación más común es la hematuria (59%), seguido de la presencia de masa palpable (45%) y dolor (41%). La triada clásica (hematuria, masa palpable y dolor) se presenta en sólo 9% de los casos y es indicador de enfermedad avanzada. Las manifestaciones sistémicas más frecuentes son la pérdida de peso (28%) y la fiebre (20%). Al diagnóstico 45% de los casos se presentan como enfermedad localizada, 25% como enfermedad localmente avanzada y 30% como enfermedad metastásica.

Existen cuatro subtipos histológicos principales de cáncer renal. El subtipo de células claras (carcinoma de células renales convencional) es el más frecuente (75%). Con el advenimiento de la microscopía electrónica fue posible demostrar que se origina en las células del túbulo contorneado proximal. El subtipo papilar es el segundo más frecuente (15%, probable origen en las células del túbulo contorneado distal), seguido del de células cromóforas (5%, probable origen en células de los conductos colectores corticales) y del de conductos colectores (2%, origen en las células de los conductos colectores medulares). Se pueden observar cambios sarcomatoides en cualquier subtipo histológico así como la presencia de células granulares. Estas dos variantes parecen ser factores de mal pronóstico y marcadores de pobre respuesta a IL2.

Si bien no se conoce la etiología del cáncer renal, a través del estudio de los casos de cáncer renal hereditario, se ha determinado la existencia de alteraciones estructurales en el brazo corto del cromosoma 3 que también son compartidas por los casos de cáncer renal no familiar o esporádico de células claras. Se postula que la inactivación del gene VHL (gene supresor de tumores) localizado en el cromosoma 3 está implicada en el desarrollo de cáncer renal. Los mecanismos moleculares precisos aún están por definirse, pero se conoce que uno de los resultados de la inactivación del gen VHL es la sobreproducción de factores inducibles por hipoxia con una consecuente elevación del factor de crecimiento del endotelio vascular, factor importante en la angiogénesis tumoral. Por otro lado, se han identificado varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer renal: consumo de tabaco mayor a 20 paquetes año (razón de momios 1.3 – 9.3); obesidad (razón de momios 1.1 – 4.6); litiasis renal (razón de momios 1.3 – 6.5); hipertensión (razón de momios 1.4 – 3.2); exposición laboral a hierro o acero por más de tres años (razón de momios 1.6); exposición laboral a petróleo (riesgo relativo 1.3); oficio de bombero (razón de momios 3.1); exposición laboral en trabajadores del cristal (razón de momios 3.47). Para el carcinoma papilar se han descrito diferentes alteraciones genéticas (7+, 17+, 3+, Y- y mutación en el proto – oncogene MET), que a su vez, son diferentes de las alteraciones genéticas observadas en los carcinomas de células renales cromóforas (Y-, 1-, 2-, 6- 10-, 13-, 17-, 21-) y de conductos colectores.

Las modalidades de tratamiento son limitadas. El tratamiento primario del tumor es quirúrgico. La nefrectomía radical es el procedimiento quirúrgico estándar para el carcinoma renal localizado e implica remover la fascia de Gerota con todo su contenido que incluye el riñón, la grasa perirrenal, la glándula suprarrenal ipsilateral, con o sin disección ganglionar ipsilateral. Del 20 al 30% de los pacientes con enfermedad clínicamente localizada desarrollan enfermedad metastásica después de la nefrectomía. Ni la quimioterapia ni la radioterapia como tratamiento adyuvante o como tratamiento de la enfermedad avanzada han mostrado beneficio en la supervivencia de los pacientes. En el contexto de enfermedad metastásica, la nefrectomía paliativa puede ser considerada para control del dolor, hemorragia, hipercalcemia, eritrocitosis o hipertensión. La resección del tumor primario y de metástasis aisladas aumenta la sobrevida libre de enfermedad y una pequeña proporción de pacientes permanece libre de recurrencia. También se han reportado casos de regresión de la enfermedad metastásica posterior a la nefrectomía, aunque esto ocurre rara vez.

Dada la resistencia del tumor a los tratamientos convencionales, se ha utilizado inmunoterapia en enfermedad metastásica en pacientes seleccionados. El interferón, un glicoproteína con propiedades antivirales, antiproliferativas e inmunomoduladoras ofrece respuestas objetivas del 15%. La interleucina 2, factor de crecimiento de las células T, afecta el crecimiento tumoral por activación de células linfoides sin un efecto directo en la proliferación del tumor. Cuando se utiliza en dosis altas ofrece un 19% de respuestas objetivas con 5% de respuestas completas. La duración media de las respuestas parciales fue de 20 meses y el 80% de los pacientes que alcanzaron una respuesta completa estaban vivos a 15 años después del tratamiento. Estudios aleatorios han mostrado una discreta ventaja en la sobrevida en pacientes con enfermedad metastásica sometidos a nefrectomía seguida de inmunoterapia.

Los pobres resultados de los tratamientos disponibles en la actualidad han motivado diversas líneas de investigación: vacunas para estimular la respuesta inmune utilizando tumor autólogo (actualmente se desarrollan estudios fase III); trasplante alogénico no mieloablatoivo (53 % de respuestas objetivas), bevacizumab, un anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (sin impacto en la supervivencia global al compararse con placebo en pacientes que han fallado a IL-2).

El pronóstico de los pacientes depende fundamentalmente de la etapa clínica de acuerdo al sistema TNM de etapificación que contempla el tamaño del tumor, el estado ganglionar y la presencia o ausencia de metástasis. La sobrevida cáncer específica a 5 años para los tumores T1 es de 95%; para los tumores T2 es de 88%; para los tumores T3 es de 59% y para los tumores T4 es del 20%; los pacientes con ganglios positivos tienen una sobrevida a 5 años del 18% y los pacientes con enfermedad metastásica tienen una sobrevida a 5 años del 0 al 20%.

Los retos en estas neoplasias son (1) la identificación de factores de riesgo que definan una población de alto riesgo en la que el tamizaje con métodos de imagen no invasivos pueda detectar neoplasias en etapas tempranas y mejorar el pronóstico (2) la identificación de factores predictores de respuesta a inmunoterapia y (3) la identificación de nuevos blancos terapéuticos para el desarrollo de nuevas formas de tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION.

¿Cuáles son los factores clínicos y patológicos determinantes del pronóstico de los pacientes con cáncer renal?

JUSTIFICACION.

El carcinoma renal constituye el prototipo de cáncer quimio - resistente y radio - resistente. Es importante identificar poblaciones y subpoblaciones que se encuentren en un mayor riesgo de un desenlace desfavorable. De esta manera las nuevas formas de tratamiento pueden ser dirigidas de manera específica a estos grupos de pobre pronóstico.

Si bien se han descrito en la literatura diversos factores determinantes de la sobrevida de los pacientes con cáncer renal, es importante conocer el comportamiento biológico de las enfermedades en poblaciones particulares. Es por ello que nos planteamos analizar los casos de carcinoma renal tratados en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en los últimos 14 años. De esta forma conoceremos el comportamiento de la enfermedad en nuestra población, el cual hasta el momento no ha sido analizado.

OBJETIVO PRINCIPAL.

Identificar los factores clínicos y patológicos determinantes de la sobrevida en los pacientes con cáncer renal tratados en el INCMNSZ entre 1988 y 2002.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

Determinar la frecuencia de diferentes factores clínicos y patológicos del cáncer renal.

Determinar la supervivencia global.

Determinar la supervivencia libre de enfermedad.

Identificar los factores clínicos que determinan la supervivencia libre de enfermedad.

Identificar los factores patológicos que determinan la supervivencia libre de enfermedad.

Identificar los factores clínicos que determinan la supervivencia global.

Identificar los factores patológicos que determinan la supervivencia global.

MATERIAL Y METODOS.

Área de estudio: pronóstico.

Diseño: de acuerdo a los ejes de la investigación se clasifica como un estudio:

- Propósito: comparativo.
- Agente: maniobra.
- Asignación del agente: de observación.
- Dirección: longitudinal.
- Muestreo: de casos y controles.
- Colección de los datos: retrolectivo.

Población: se incluyeron a los pacientes con diagnóstico de cáncer renal que fueron atendidos en el INCMNSZ durante el período comprendido entre enero de 1988 a diciembre del 2002.

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes con diagnóstico de cáncer renal tratados en el INCMNSZ entre enero de 1988 y diciembre del 2002 detectados en la base de datos del archivo clínico del Instituto.
- Diagnóstico histológico de cáncer renal, independientemente del subtipo histológico.
- Pacientes diagnosticados y tratados exclusivamente en el INCMNSZ.

Criterios de exclusión:

- Cáncer de la pelvis renal.
- Sarcoma renal.
- No disponibilidad del expediente.

Procedimientos: mediante revisión de cada uno de los expedientes se obtuvo la información de las siguientes variables para cada paciente.

- Edad.
- Sexo.
- Tabaquismo (más de 10 paquetes año).
- Comorbilidad: (presente / ausente).
- Duración de los síntomas en semanas antes del diagnóstico.
- Fecha de diagnóstico.
- Presencia o ausencia de:
 - Hematuria.
 - Dolor.
 - Masa palpable.
 - Pérdida de peso (más del 10% del peso corporal).
 - Síntomas de metástasis.
 - Fiebre.
 - Paraneoplasia.
 - Tipo de paraneoplasia.
 - Detección incidental del cáncer.
- Hemoglobina.
- Hematocrito.
- Glucosa.
- Nitrógeno Ureico en Sangre.
- Creatinina.
- Calcio corregido.
- Deshidrogenasa láctica.
- ALT.
- AST.
- Albúmina.
- T (patológico).
- N (patológico).
- M.
- TNM.
- Tipo celular.
- Presencia o ausencia de variante sarcomatoide.
- Grado nuclear.
- Estado del borde quirúrgico (positivo o negativo).
- Focalidad del tumor (unifocal vs. multifocal).
- Intención del tratamiento primario (curativa / paliativa).
- Recaída de la enfermedad.
- Fecha de la recaída.
- Estado actual del paciente (vivo / muerto).
- Fecha de muerte.
- Fecha de última consulta.

Se calcularon curvas de supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global. Se comparó la supervivencia de los pacientes con respecto a cada una de las variables dicotómicas y ordinales. Las variables que mostraron diferencias en supervivencia estadísticamente significativas o estuvieron cercanas a alcanzar significancia estadística fueron incorporadas al análisis multivariado.

Definiciones operacionales:

Supervivencia global: período de tiempo comprendido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de muerte sin importar la causa de la misma.

Supervivencia libre de enfermedad: período de tiempo comprendido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la fecha de recurrencia por la misma. Se excluyen de esta definición a los pacientes con enfermedad metastásica en la presentación.

Análisis estadístico: las variables continuas se describen con media y desviación estándar. Las variables nominales y ordinales se describen como porcentajes.

El cálculo de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad se realizó con el método de Kaplan – Meier con el programa estadístico SPSS versión 10.0

La comparación entre las curvas de supervivencia para las variables dicotómicas se realizó mediante la prueba de Log rank.

El análisis multivariado se realizó mediante un análisis de regresión de Cox.

Se consideró un valor de $p \leq 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS.

Se encontraron un total de 132 pacientes con diagnóstico histológico de cáncer renal y expedientes analizables. Las características clínicas de los pacientes se presentan en la tabla 1. La edad media fue de 58 años. Hubo un leve predominio de casos en el sexo masculino (53%). La mayoría de nuestros pacientes presentaban algún tipo de comorbilidad (75%). El síntoma más frecuente fue la hematuria (70%), con una similar proporción de hematuria macroscópica y microscópica. La segunda manifestación clínica más frecuente fue el dolor (44%), seguida de masa palpable (40%) y pérdida de peso (39%). La fiebre se presentó en 13 % de los casos y la hipercalcemia fue el paraneoplásico más frecuente (6%). Se presentaron con enfermedad localizada un 51% de los casos, con enfermedad localmente avanzada un 28% de los casos y con enfermedad metastásica un 21% de los casos.

En la tabla 2 se presentan las características histopatológicas del cáncer renal en nuestros pacientes. El tipo histológico más frecuente fue el cáncer de células claras (93%). Los tumores con histología papilar y de células granulares constituyeron el resto de los casos en proporciones similares. Se observaron áreas de diferenciación sarcomatoide en un 7% de los casos. El 62% de los casos se presentaron con un grado nuclear 1-2, el 22% de los casos con grado nuclear 3 y el 16% de los casos con grado nuclear 4. Después de la nefrectomía se encontró un borde quirúrgico positivo para tumor en el 6% de los casos. La presentación multifocal se observó en 11% de los casos.

En la tabla 3 se presentan las alteraciones de laboratorio más frecuentes en los pacientes con cáncer renal. La alteración más frecuente en nuestros pacientes fue la hipoalbuminemia (34%) de los casos. Se observó elevación de la deshidrogenasa láctica en 18% de los casos e hipercalcemia en 11.7% de los casos. Un 20% de nuestros pacientes mostraron hiperglicemia y un 11% elevación de azoados.

La mediana de sobrevida fue de 96.93 meses (gráfica 1). La mediana de supervivencia libre de enfermedad fue de 130 meses (gráfica 2). Cuando se comparó la supervivencia libre de enfermedad de los pacientes con cáncer renal con respecto a cada una de las variables dicotómicas u ordinales previamente descritas, sólo se observaron diferencias significativas en las variables mostradas en la tabla 4. La presentación clínica con hematuria, pérdida de peso, fiebre y paraneoplasia se asociaron a una menor supervivencia libre de enfermedad. En general, la presentación sintomática en oposición a la presentación incidental también se asoció a una menor supervivencia libre de enfermedad. Las variables histopatológicas de presencia de áreas sarcomatoides en el tumor o borde quirúrgico positivo para tumor se asociaron a menor supervivencia libre de enfermedad. Etapas más avanzadas de T, N o TNM también mostraron una menor supervivencia libre de enfermedad.

En el análisis de supervivencia global se observaron diferencias significativas para un mayor número de variables (tabla 5): la pérdida de peso; la presentación inicial con síntomas de metástasis; en general, la presentación sintomática se asoció a menor supervivencia. El grado nuclear avanzado se agregó a la presencia de áreas sarcomatoides y al borde quirúrgico positivo como variable histopatológica asociada a menor supervivencia. Se observó también menor supervivencia en los pacientes con hiperglucemia, hipercalcemia, elevación de DHL e hipoalbuminemia. A mayor etapa T, N, M o TNM la supervivencia fue menor.

Sin embargo, en el análisis multivariado de la supervivencia libre de enfermedad (tabla 6) únicamente permanecieron la etapa avanzada TNM, la presentación clínica con paraneoplasia y la presencia de áreas sarcomatoides como variables asociadas de manera independiente y significativa a una menor supervivencia libre de enfermedad (gráficas 3, 4 y 5).

En el análisis multivariado de la supervivencia global permanecieron como variables independientes significativamente asociadas a una menor supervivencia la etapa avanzada en TNM, la presentación clínica sintomática, la hipoalbuminemia y la hipercalcemia (gráficas 6, 7, 8 y 9).

DISCUSIÓN.

La investigación de los factores determinantes de la supervivencia en cáncer renal es muy importante para conocer el comportamiento de la enfermedad en nuestro medio. Del reporte de las experiencias particulares de cada centro es posible identificar diferencias en el comportamiento de la enfermedad entre diferentes grupos. Las diferencias pudieran ser encontradas en la presentación clínica, respuesta al tratamiento y pronóstico de la enfermedad y podrían llegar a requerir un abordaje particularizado. Si en una población se encontrara mayor frecuencia de enfermedad avanzada en la presentación probablemente se requeriría hacer un mayor énfasis en la cultura de la salud y en el entrenamiento médico sobre síntomas y signos de alarma que facilitarían una detección temprana de la enfermedad. Por otro lado, si en la población de estudio no se reproducen las respuestas a un tratamiento en particular, el tratamiento no debería ser utilizado en dicha población y en su lugar sería apropiado investigar los mecanismos de resistencia al tratamiento que podrían contribuir a mejorar el conocimiento en la patogénesis de la enfermedad.

La experiencia de nuestra Institución en cáncer renal en el período de tiempo comprendido entre 1988 y 2002 se resume en este trabajo. En cuanto a las características clínico – patológicas y de laboratorio observadas en nuestros pacientes son acordes a lo reportado en la literatura. Como excepciones podemos mencionar que la relación hombre mujer fue de apenas 1.16: 1 en oposición a la relación reportada 1.5: 1. También se observó un porcentaje discretamente mayor de pacientes que se presentaron con pérdida de peso (39% vs. 34%) y una menor frecuencia de alteración no metastásica de las pruebas de funcionamiento hepático (1.5% vs. 13%). Se observa en nuestra serie una mayor proporción de pacientes diagnosticados con enfermedad localizada (51% vs 45%) y una menor proporción de pacientes diagnosticados con enfermedad metastásica (20% vs. 30%). Esto puede ser explicado porque nuestros criterios de inclusión requieren de un diagnóstico histológico, mismo que no se obtiene en los pacientes con enfermedad avanzada y malas condiciones generales que son candidatos únicamente a cuidados paliativos. Con respecto al tipo histológico, llama la atención la menor frecuencia de carcinoma papilar (3% vs. 10 – 15%).

En cuanto a la supervivencia global (96.9 meses) y la supervivencia libre de enfermedad (130 meses) llama la atención el hecho de que la supervivencia global es más corta que la supervivencia libre de enfermedad. Normalmente estadio por estadio, la supervivencia libre de enfermedad es más corta que la supervivencia global. El hallazgo contrario en nuestra serie puede ser explicado por el hecho de que los pacientes etapa IV fueron excluidos del análisis de supervivencia libre de enfermedad. En principio, los pacientes con etapa IV no quedan libres de enfermedad y por lo tanto no recurren. Es por ello que la supervivencia libre de enfermedad es mayor que la supervivencia global en tanto sólo incluye a las etapas I, II y III. La supervivencia global por estadios es similar a la reportada en la literatura.

Los resultados del análisis univariado para la supervivencia libre de enfermedad mostraron que la hematuria, pérdida de peso, fiebre, paraneoplasia, presentación sintomática, presencia de áreas sarcomatoides y el borde quirúrgico positivo, además de la etapa TNM avanzada son factores determinantes de menor supervivencia libre de enfermedad. El impacto adverso de la hematuria podría ser explicado por la necesidad de alcanzar un crecimiento mínimo necesario para involucrar los sistemas colectores mayores; la pérdida de peso y los síntomas paraneoplásicos podrían indicar enfermedad avanzada no evidente clínicamente; la presentación sintomática en oposición al hallazgo incidental correlacionaría con tumores de menor tamaño y menor grado nuclear. La presencia de áreas sarcomatoides en el tumor ha sido descrita previamente como un factor pronóstico adverso. La implicación del borde quirúrgico positivo sobre la recurrencia local es evidente, teniendo en cuenta la poca efectividad de los tratamientos adyuvantes disponibles.

El análisis multivariado eliminó a la mayoría de las variables fuera de la etapa TNM. Sin embargo, permanecieron como significativos la presentación clínica con paraneoplasia y la presencia de áreas sarcomatoides. Se debe señalar que los casos de paraneoplasia analizados excluyen a los pacientes con etapa IV. Por lo tanto, los resultados sugieren que los pacientes con presentación clínica en etapa II y etapa III con algún síndrome paraneoplásico tendrán menor supervivencia libre de enfermedad posiblemente porque se trata de enfermedades sistémicas no detectadas clínicamente.

En el análisis multivariado de la supervivencia global permanecieron como factores determinantes de la supervivencia aparte de la etapa TNM la presentación clínica sintomática, la hipercalcemia y la hipoalbuminemia. Es interesante como las neoplasias detectadas de manera incidental pueden ofrecer un mejor pronóstico independientemente de la etapa TNM. Esto probablemente traduzca una larga evolución de estos tumores antes de dar manifestaciones clínicas de manera tal que incluso para dos pacientes con tumores en etapa T1, el paciente sintomático tendrá un mayor tiempo de evolución de la enfermedad y un peor pronóstico. La hipercalcemia por otro lado puede también ser un signo de enfermedad avanzada no diagnosticada en etapas II y III del cáncer renal, pues no todos los pacientes con hipercalcemia se encontraban en etapa IV al diagnóstico. Dentro de los pacientes con etapa IV, la hipercalcemia podría representar una mayor carga tumoral o bien acelerar el proceso de muerte por las repercusiones fisiológicas de este desequilibrio electrolítico. La hipoalbuminemia puede ser un marcador de largo tiempo de evolución con enfermedad avanzada y del estado físico del enfermo, correlacionando de esta manera con un pobre pronóstico.

A parte de los factores determinantes de la supervivencia aquí analizados, diferentes autores han intentado identificar nuevos factores pronósticos: expresión de p53, Ki-67, factor de crecimiento del endotelio vascular, invasión microvascular, etc. Esto resultaría particularmente útil para identificar pacientes dentro de las etapas clínicas I y II del TNM que se encuentre en alto riesgo de recaída y muerte, con la finalidad de implementar mejores estrategias de seguimiento para una detección temprana de la recurrencia y para ser utilizados en el diseño e interpretación de ensayos clínicos dedicados a evaluar los posibles nuevos tratamientos en estas poblaciones de riesgo.

CONCLUSIONES.

1. En general, las características clínico – patológicas y alteraciones de laboratorio observadas en nuestros pacientes con cáncer renal son acordes a lo reportado en la literatura.
2. La supervivencia global por estadios de los pacientes con cáncer renal atendidos en nuestra Institución es similar a la reportada en la literatura.
3. Los factores que determinan la supervivencia libre de enfermedad en nuestros pacientes con cáncer renal son la etapa clínica TNM, la presentación clínica con paraneoplasia y la presencia de áreas sarcomatoides en el tumor.
4. Los factores que determinan la supervivencia global en nuestros pacientes con cáncer renal son la etapa clínica TNM, la presentación clínica sintomática, la hipercalcemia y la hipoalbuminemia.

BIBLIOGRAFIA

1. Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei EI, Kufe DW, Weichselbaum RR. Cancer Medicine. 4th edition. Williams & Wilkins. 1997.
2. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Cancer. Principles & Practice of Oncology. 6th edition. Lippincot Williams & Wilkins. 2001.
3. Dhote R, Thiounn N, Debré B, Vidal-Trecan G. Risk factors for adult renal cell carcinoma. Urol Clin N Am 2004 31: 237-247.
4. Curti BD. Renal Cell Carcinoma. JAMA 2004 292 (1) : 97 – 100.
5. Schips L, Lipsky K, Zigeuner R, Salfellner M, Winkler S, Langner C, Rehak P, Pummer K, Hubmer G. Impact of tumor – associated symptoms on the prognosis of patients with renal cell carcinoma: a single – center experience of 683 patients.
6. Reuter VE, Presti JC. Contemporary approach to the classification of renal epithelial tumors. Semin Oncol 2000; 27: 124-137.
7. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. JAMA. 1999; 281: 1628-1631.
8. Shuin T, Kondo K, Torigoe S, et al. Frequent somatic mutations and loss of heterozygosity of the von Hippel – Lindau tumor suppressor gene in primary human renal cell carcinomas. Cancer Res 1994; 54: 2852-2855.
9. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. J Urol 2003; 170; 2163-2172.
10. Montie JE, Stewart BH, Straffon RA, et al. The role of adjunctive nephrectomy in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Urol. 1977; 117: 272-275.
11. Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, et al. High dose aldesleukin in renal cell carcinoma : long – term survival update. Cancer J Sci Am 1997; 3 (suppl 1): s70-s72.
12. Jocham D, Richter A, Hoffman L, et al. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal – cell carcinoma after radical nephrectomy, phase III : randomised controlled trial. Lancet 2004; 363: 594-599.
13. Yang JC, Haworth L, Sherry RM et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti – vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. N Eng J Med 2003; 349: 427-434.
14. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, et al. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. J Urol 1999; 162: 1277 -1281.
15. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Mathematical model to predict individual survival for patients with renal cell carcinoma. J Urol. 1986; 136: 376 – 379.
16. Atzpodien J, Royston P, Wandert T, Reitz M. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. Br J Cancer 2003; 88: 348-353.
17. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. Cancer 2003; 97: 1663-1671.
18. Upton MP, Parker RA, Youmans A et al. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy [abstract]. Proc Am Soc Clin Oncol 2003; 851: 3420.

19. Yildiz E, Gokce G, Kilicarslan H, Ayan S, Goze OF, Gultekin EY. Prognostic value of the expression of Ki-67, CD44 and vascular endothelial growth factor, and microvessel invasion, in renal cell carcinoma. *BJU Int* 2004; 93 (7): 1087-93.
20. Goncalve PD, Srougi M, Dall'io MF, Leite KR, Ortiz V, Hering F. Low clinical stage renal cell carcinoma: relevance of microvascular tumor invasion as a prognostic parameter. *J Urol* 2004; 172 (2): 470-4.
21. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodríguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guille F, Chopin DK, Lobel B. Multi - institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 172 (3): 858 - 62.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes.

<i>Características clínicas</i>		
	n (%)	Media (STD)
Edad		58.29 (11.37)
Sexo masculino	71 (53.8)	
Comorbilidad	98 (74.8)	
Tabaquismo	31 (23.5)	
Hematuria macroscópica	46 (35.1)	
Hematuria microscópica	45 (34.4)	
Dolor	58 (44.6)	
Masa palpable	52 (40)	
Pérdida de peso	51 (39.2)	
Síntomas de metástasis	9 (7)	
Fiebre	17 (13.3)	
Paraneoplasia	17 (13.3)	
Hipercalcemia	8 (6.1)	
Eritrocitosis	5 (3.8)	
Alteración no metastásica de PFH	2 (1.5)	
Múltiple	2 (1.5)	
Incidental	29 (22.7)	
Estadio I	31 (24.6)	
Estadio II	33 (26.2)	
Estadio III	36 (28.6)	
Estadio IV	26 (20.6)	

Tabla 2. Características histopatológicas del cáncer renal

	n	%
Células claras	119	93
Papilar	4	3.1
Células granulares	5	3.9
Con componente sarcomatoide	9	7.3
Grado 1	15	23.8
Grado 2	24	38.1
Grado 3	14	22.2
Grado 4	10	15.9
Borde +	7	6.2
Tumor multifocal	13	11.2

Tabla 3. Alteraciones de laboratorio en los pacientes con cáncer renal		
	n	%
Hb \leq 10 g / dl	16	12.7
Glucosa \geq 140 mg / dl	26	20.6
Creatinina \geq 1.5 mg / dl	14	11.1
Calcio \geq 11 mg / dl	14	11.7
DHL \geq 197	20	18.5
Hipertransaminasemia	6	4.8
Albúmina \leq 3.5 g / dl	43	34.4

Tabla 4. Factores asociados a sobrevida libre de enfermedad			
	Media o mediana de sobrevida en meses		
	Presente	Ausente	p
Hematuria	80.38	117.69	.0440
Pérdida de peso	68.96	105.96	.0276
Fiebre	55.43	103.15	.0128
Paraneoplasia	45.81	105.25	.0005
Incidental	133.93	78.61	.0031
Áreas sarcomatoides	6.67	130.57	.0001
Borde positivo	18.73	130.57	.04
	Media o mediana de sobrevida en meses		
T1	111.64		.0057
T2	91.38		
T3	54.05		
N0	130.5		.0000
N1	4.97		
TNM I	111.64		.0072
TNM II	97.27		
TNM III	51.81		

Tabla 5. Factores asociados a sobrevida global

	Media o mediana de sobrevida en meses		
	Presente	Ausente	p
Pérdida de peso	39.2	109.5	.0063
Síntomas de metástasis	12.5	109.5	.0000
Áreas sarcomatoides	8.87	130.8	.0001
Borde positivo	9.87	109.5	.0461
Incidental	109.3	79.46	.0665
Recurrencia	50.54	126.21	.0000
Glucosa \geq 140 mg / dl	39.2	130.8	.0141
Calcio \geq 11 mg / dl	65.32	96.87	.0469
DHL \geq 197 UI / L	9.87	130.8	.0127
Albúmina \leq 3.5 g / dl	55.55	92.26	.0001
	Media o mediana de sobrevida en meses		
Grado nuclear 1	76.63		.0019
Grado nuclear 2	77.74		
Grado nuclear 3	50.58		
Grado nuclear 4	29.17		
T1	103.39		.0025
T2	102.41		
T3	55.26		
T4	14.17		
N0	130.8		.0464
N1	11.2		
N2	55.13		
M0	130.8		.0000
M1	12.5		
TNM I	103.39		.0000
TNM II	112.63		
TNM III	59.7		
TNM IV	27.14/9.67		

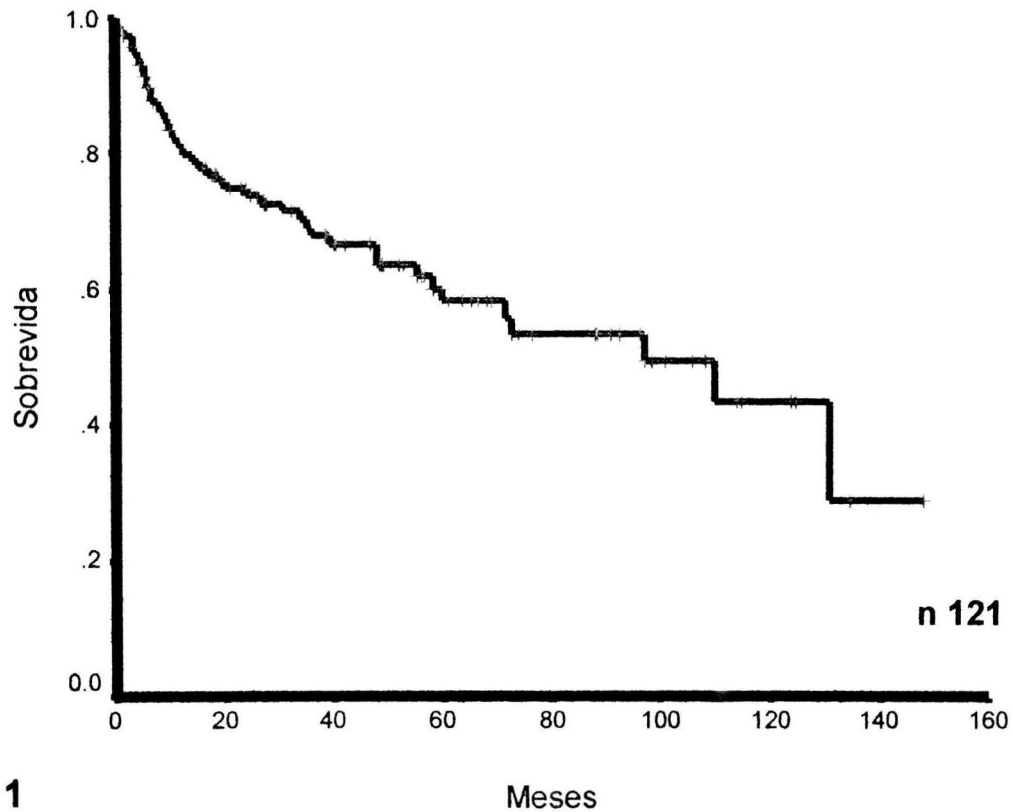
Tabla 6. Análisis multivariado. Sobrevida libre de enfermedad

Variable	p
TNM	.026
Hematuria	.072
Paraneoplasia	.004
Áreas sarcomatoides	.025
Borde positivo	.653
Pérdida de peso	.613
Fiebre	.508

Tabla 7. Análisis multivariado. Sobrevida global.

Variable	p
Pérdida de peso	.534
Hallazgo incidental	.044
TNM	.041
Áreas sarcomatoides	.081
Grado	.656
Borde	.658
Glucosa \geq 140 mg / dl	.886
Calcio sérico \geq 11 mg / dl	.027
DHL \geq 197 UI / L	.317
Albúmina \leq 3.5 g / dl	.022

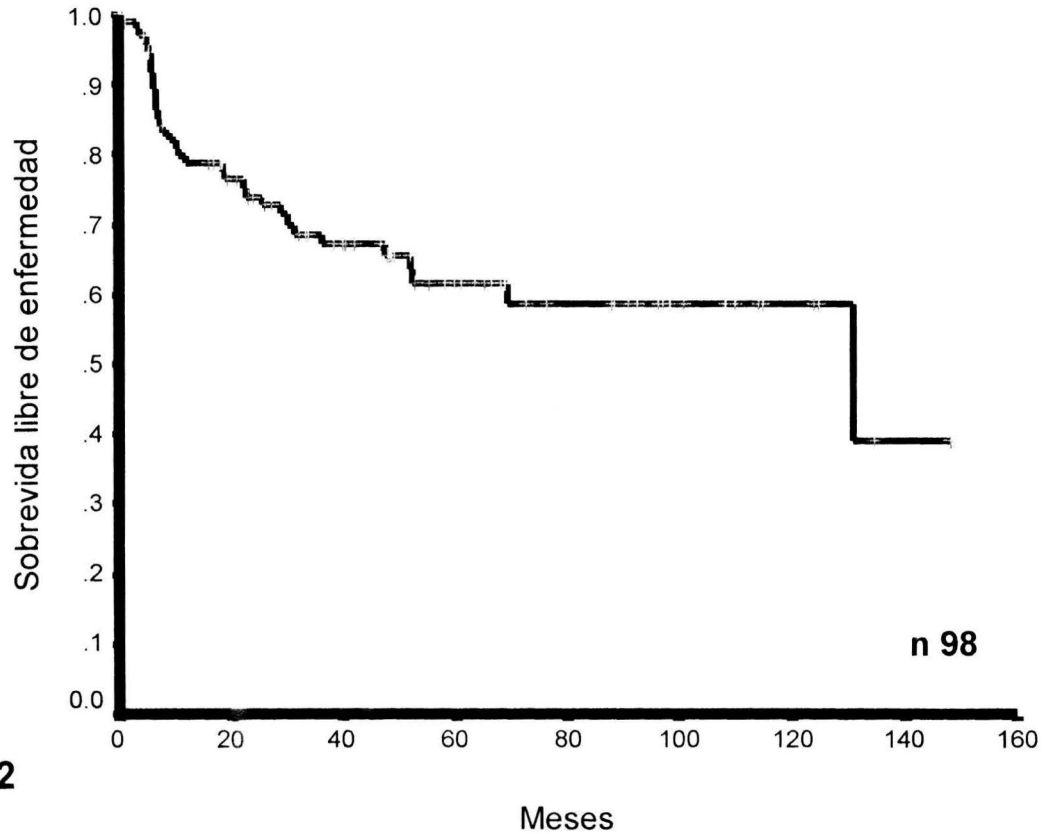
Curva de sobrevida global en pacientes con cáncer renal



Gráfica 1

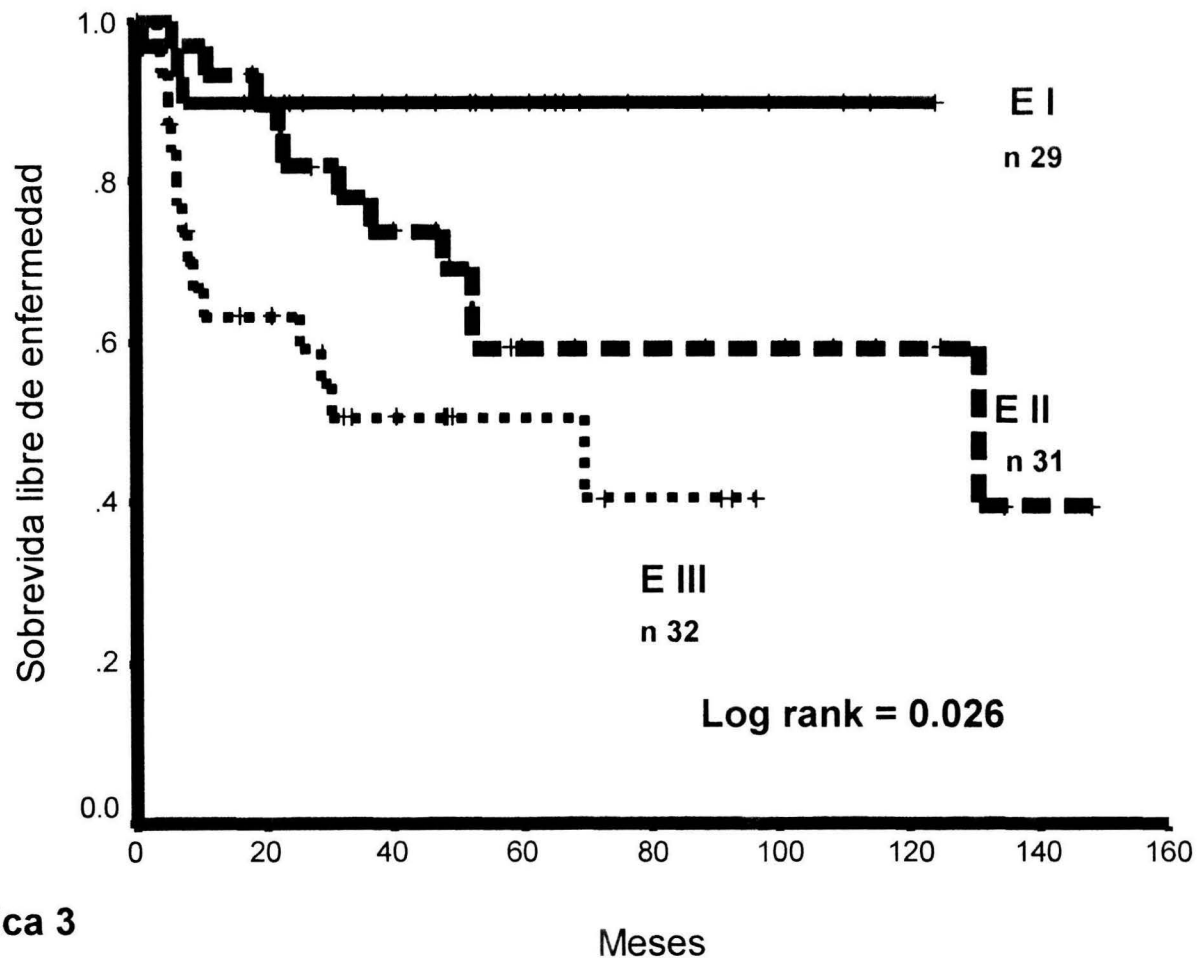
Meses

Curva de sobrevida libre de enfermedad en pacientes con cáncer renal



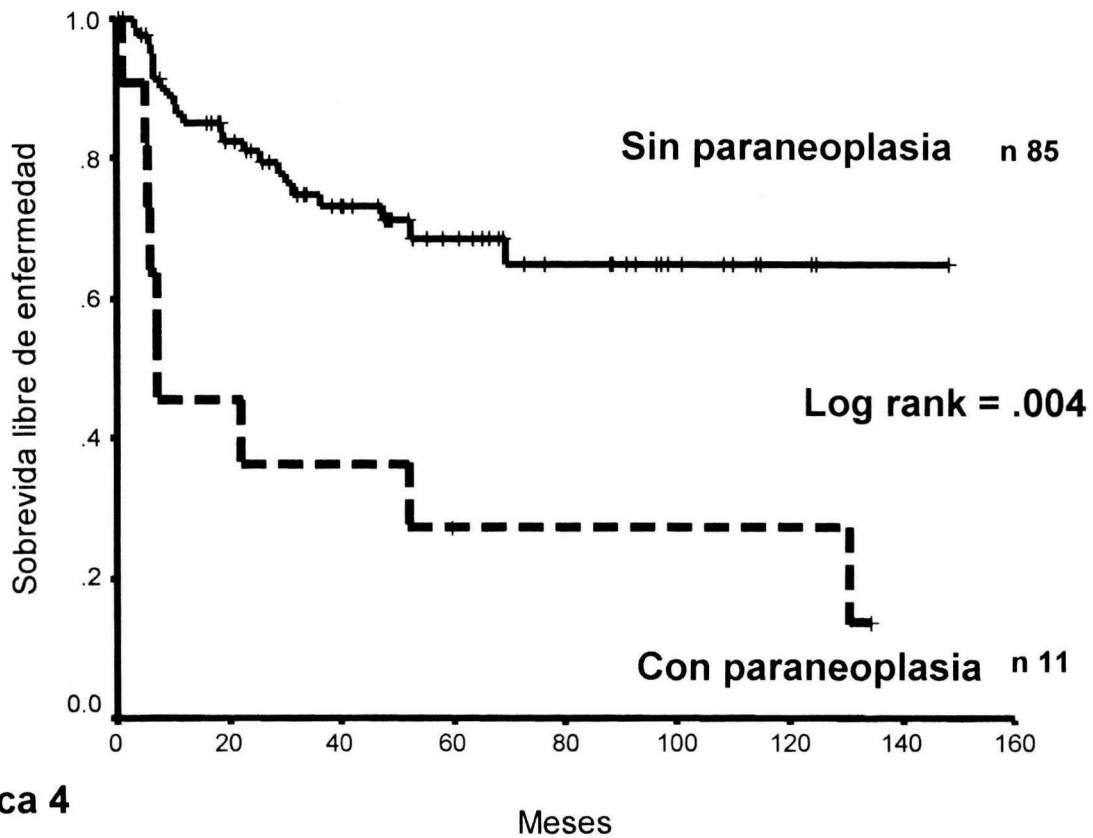
Gráfica 2

Sobrevida libre de enfermedad por TNM



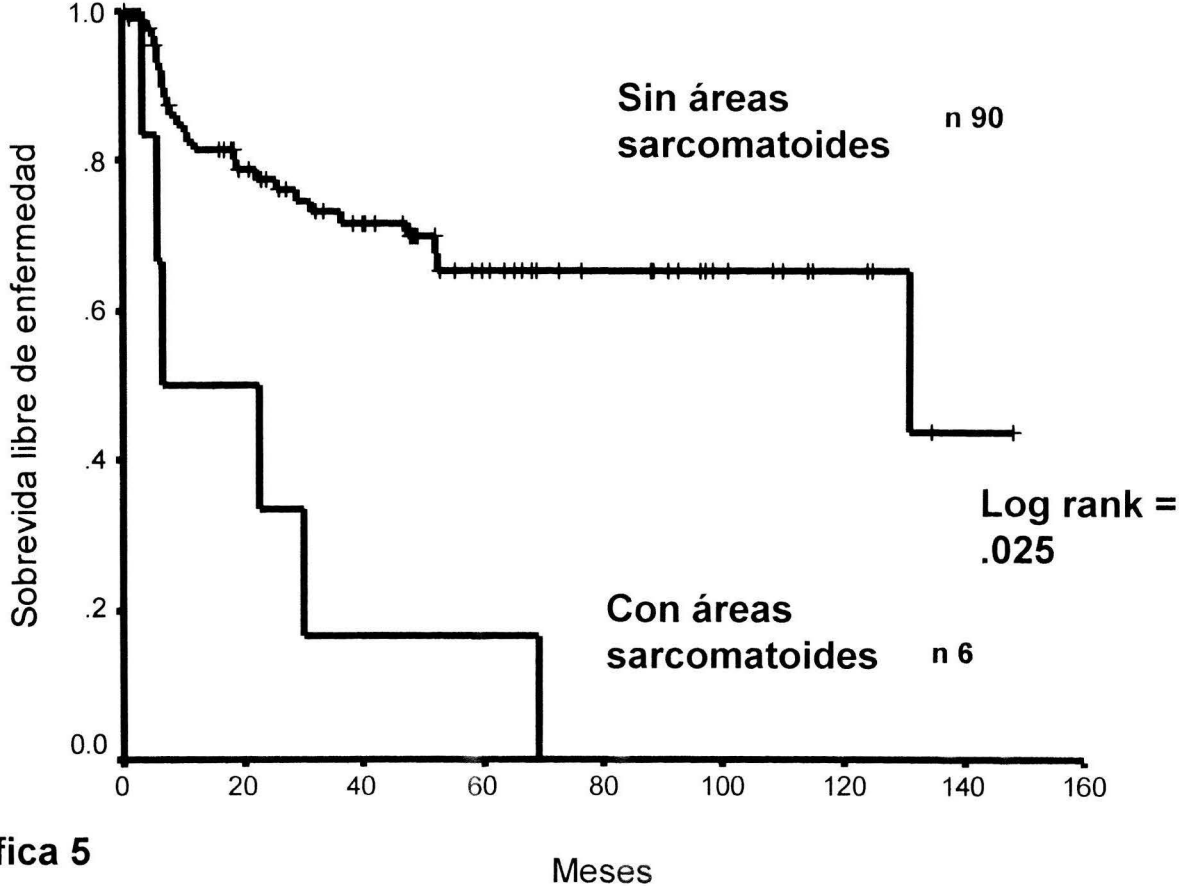
Gráfica 3

Sobrevida libre de enfermedad por paraneoplasia



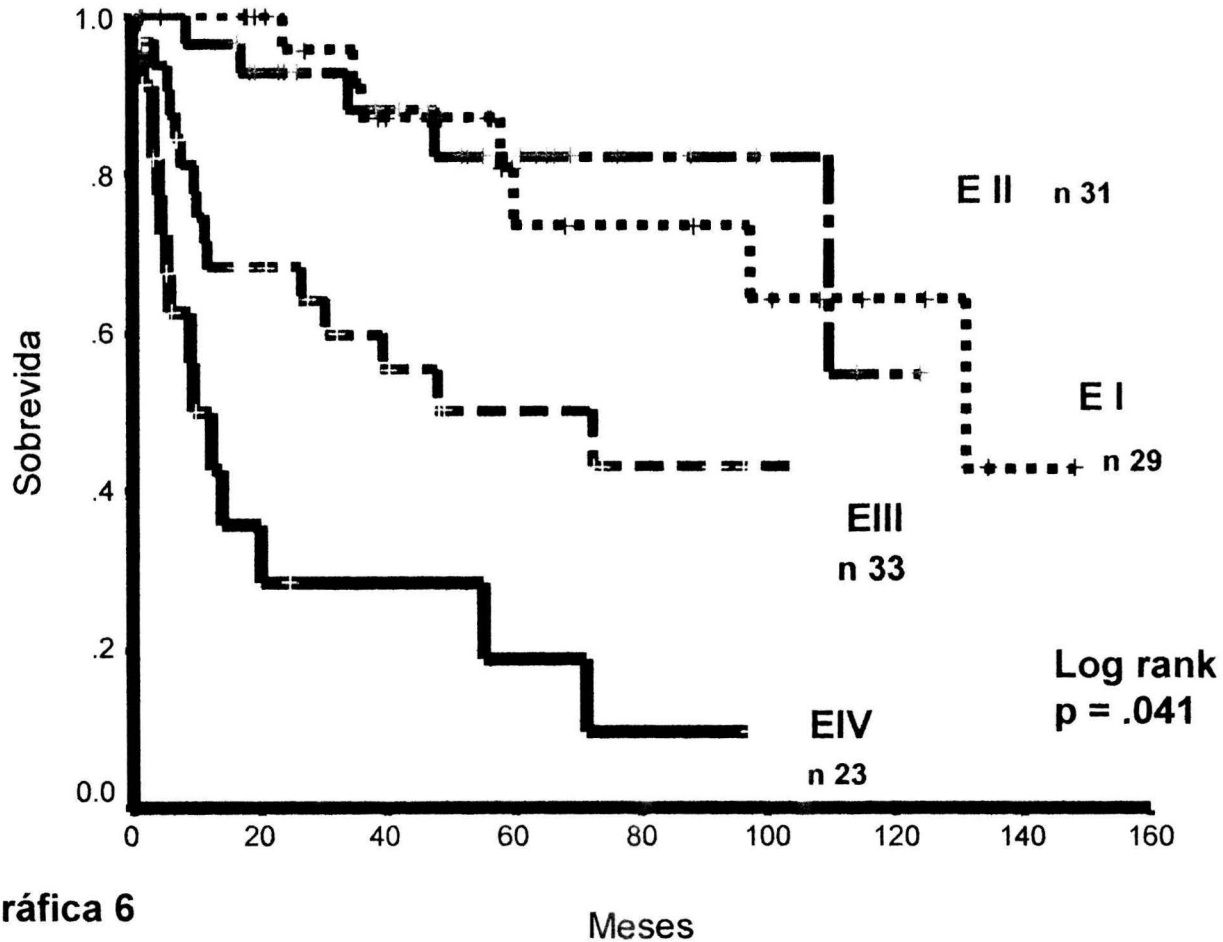
Gráfica 4

Sobrevida libre de enfermedad por áreas sarcomatoides



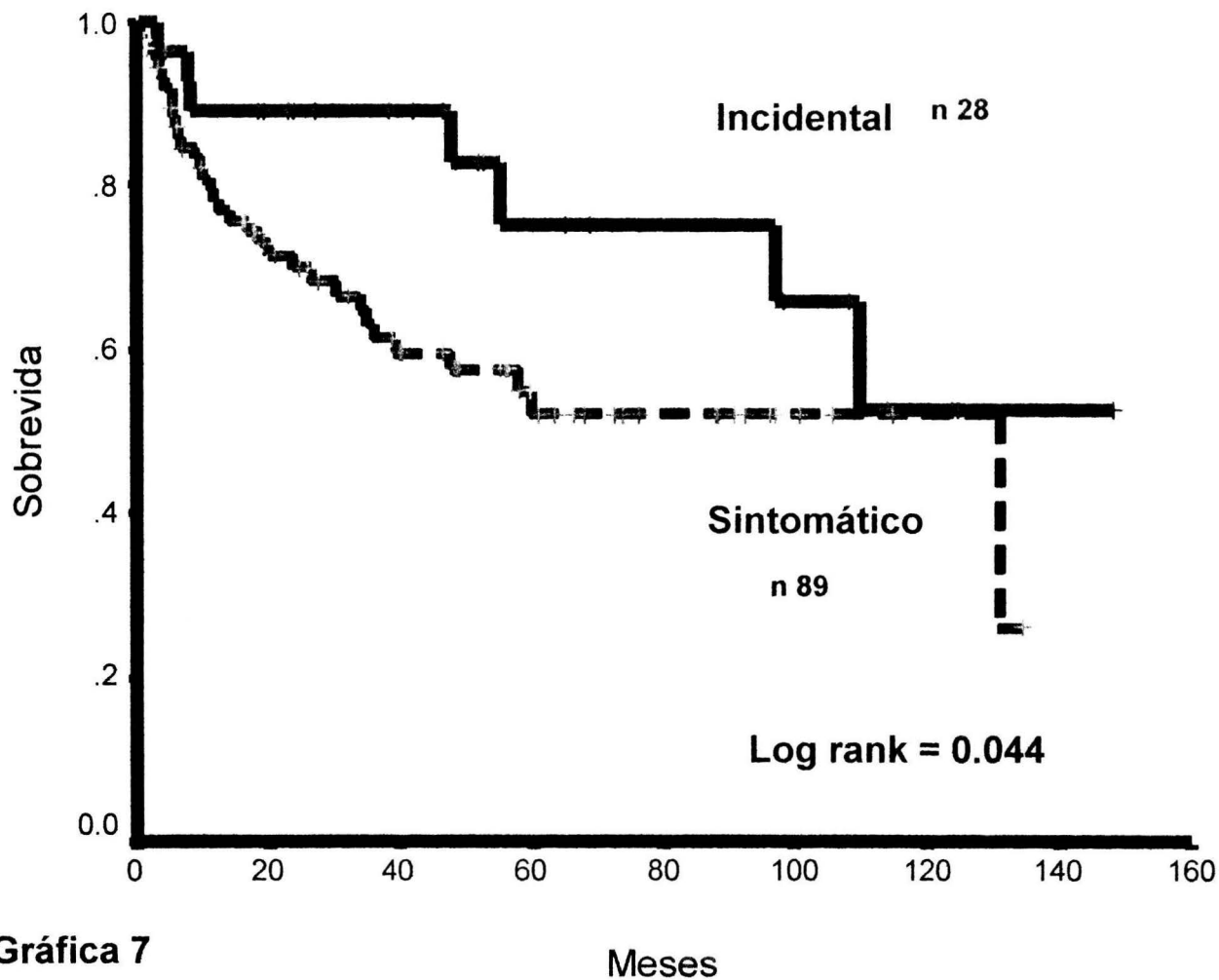
Gráfica 5

Sobrevida global por TNM



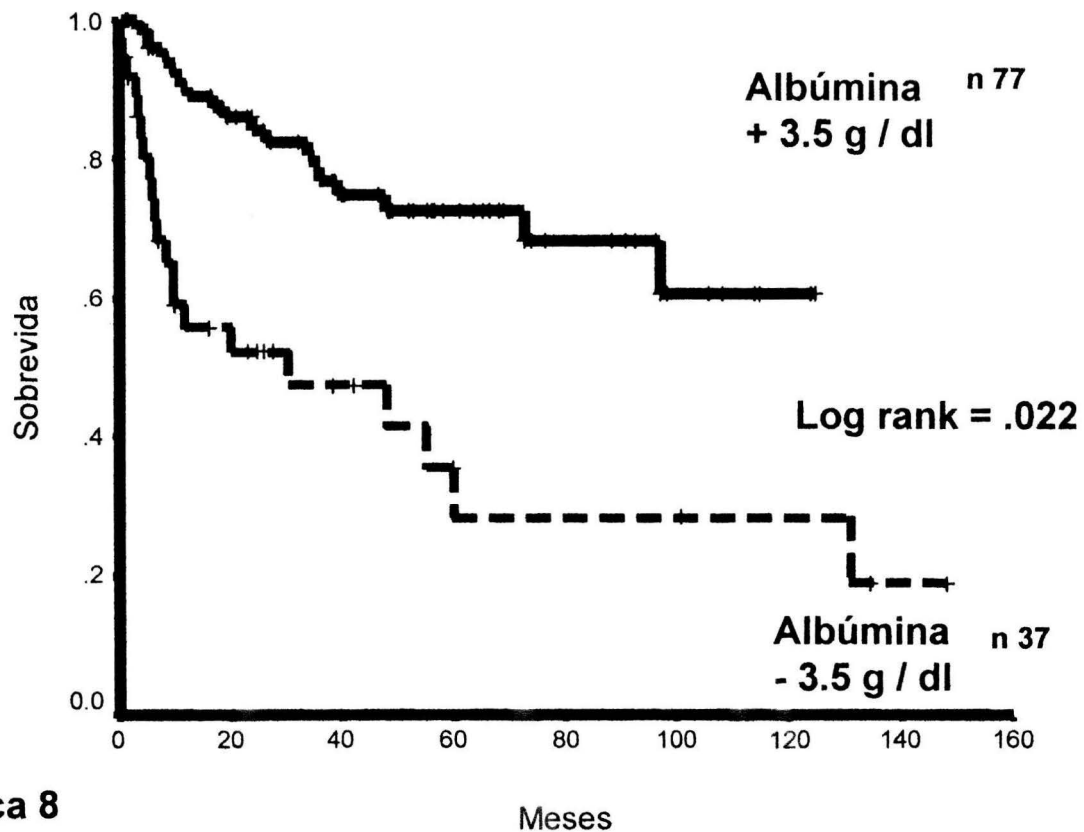
Gráfica 6

Sobrevida global por presentación clínica



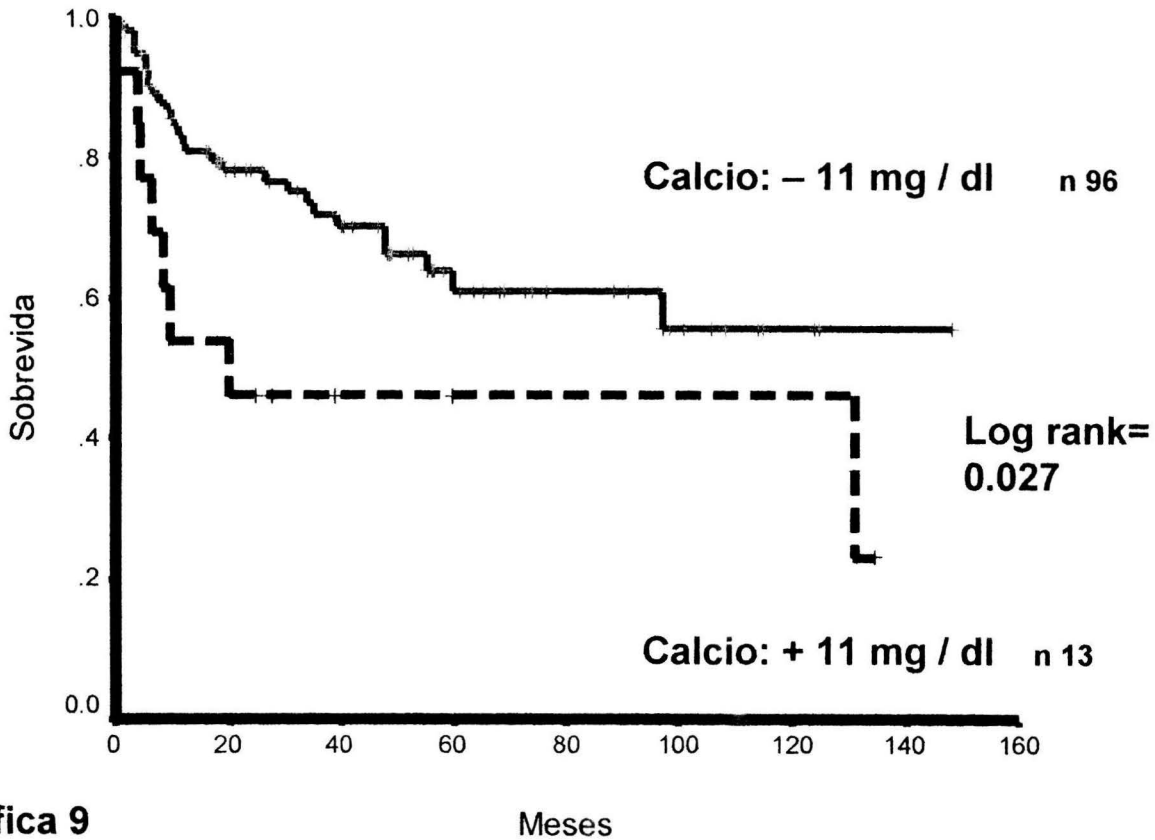
Gráfica 7

Sobrevida global por albumina sérica



Gráfica 8

Sobrevida global por calcio sérico



Gráfica 9