



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI

**ANÁLISIS RETROSPECTIVO DE LOS FACTORES
PRONÓSTICOS EN EL CÁNCER RENAL
METASTÁSICO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE:

ONCOLOGÍA MÉDICA

PRESENTA EL:

DR. JOAQUÍN GABRIEL REINOSO TOLEDO

ASESOR DE TESIS:

DR. MARIO AQUILINO PÉREZ MARTÍNEZ



MÉXICO, D. F.

FEBRERO DE 2006.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA

Director de Educación en Investigación de Salud
Hospital de Oncología. CMN SXXI.

ASESORES DE TESIS:

DR. JUAN ALEJANDRO SILVA

Jefe del Servicio de Oncología Médica.
Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional Siglo SXXI. IMSS

DR. MARIO AQUILINO PEREZ MARTINEZ

Médico Adscrito al Servicio de Oncología Médica
Hospital de oncología, Centro Médico Nacional Siglo SXXI, IMSS.

PRESENTA

DR. JOAQUIN GABRIEL REINOSO TOLEDO

Residente de Oncología Médica.

Índice:

Introducción	1
Aspectos Epidemiológicos del Cáncer Renal	1
Patrones Demográficos	1
Factores socioeconómicos y de Urbanización	1
Factores de riesgo	2
Susceptibilidad Genética	2
Clasificación Patológica	2
Presentación Clínica	3
Estadificación	4
Estadificación y Cirugía	7
Interferón en el Cáncer Renal Metastático	9
Mecanismo de Acción de los Interferones	9
Manejo del Carcinoma Renal Avanzado	12
Factores Pronósticos	13
Tipo de estudio	19
Objetivos	19
Material y Métodos	19
Criterios de inclusión	19
Criterios de exclusión	20
Resultados	21
Conclusiones	24
Bibliografía	28

Introducción:

Aspectos Epidemiológicos:

El Carcinoma Renal (CR) es la octava neoplasia más frecuente en EUA. Representa el 3% de los casos nuevos de cáncer. La incidencia de CR esta creciendo de 2.5 a 3% por año desde 1970 debido al incremento en su detección. Se estima que 36,160 nuevos casos fueron diagnosticados en los EUA en el 2005 y más de 12,000 murieron de esta enfermedad. ¹ En México el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en el 2002 se reportaron 1,284 muertes lo que representa el 2.19%.²

Patrones Demográficos:

La relación hombre y mujer es 2:1, la mayoría de los casos se presenta entre la quinta y la séptima década de la vida, con incidencia alta en Escandinavia y en otras partes de Europa del Norte y Norte América y baja en Inglaterra. Bajas tasas son reportadas en la India, China, Japón y Sur América.

Factores Socioeconómicos y la Urbanización.

Las tasa de mortalidad e incidencia del cáncer renal son generalmente más altas en áreas urbanas que en las rurales en los EUA, Inglaterra, Dinamarca, probablemente relacionado al nivel de tabaquismo, así como la influencia en los servicios médicos y de diagnósticos en el medio urbano comparado con el rural.

Factores de Riesgo:

Se han identificado los siguientes factores de riesgo para el desarrollo de CR: el tabaquismo, la obesidad y la hipertensión.³ Así como se ha asociado con la exposición ocupacional a asbestos, humos, gasolina y solventes. Los pacientes que se encuentran con diálisis peritoneal se observa un aumento en la incidencia de enfermedad quística renal, que predispone a esta enfermedad.

Susceptibilidad Genética:

La mayoría de los casos ocurren esporádicamente, pero la historia familiar de la enfermedad se ha asociado con cuatro veces el incremento del riesgo de cáncer renal. La enfermedad de von Hippel-Lindau (EVHL) es un síndrome autosómico dominante caracterizado por tumores en varios sitios, incluyendo angiomas de retina, hemangioblastomas del SNC, feocromocitomas. El CR representa el 50% de las muertes entre los pacientes con EVHL, quienes tienen una tendencia a tener múltiples tumores renales principalmente del tipo de células claras. Esta asociado con mutaciones en la línea germinal del gen supresor de tumores localizado en el brazo corto del cromosoma 3.

Clasificación Patológica:

El Carcinoma de Células Claras representa el 60% de los tumores renales y se presenta entre la sexta y séptima década de la vida, rara vez ocurre en niños y adultos jóvenes. La mayoría de los tumores son asintomáticos, y se detectan por técnicas de imagen.

El carcinoma renal del tipo papilar comprende el 7 al 14% de todos los casos, su edad de presentación va desde la tercera a la octava década de la vida, con un predominio en hombres con una relación H:M 5:1, la mayoría se presenta unilateral, metastatiza menos frecuentemente que el carcinoma de células claras, la tasa de sobrevida para la enfermedad metastásica es peor que en el carcinoma de células claras. Es frecuente que se presente con áreas de necrosis y hemorragia en el 30 al 70%.

Los oncocitomas son benignos, representa el 4% de las nefrectomías cuando se sospecha en carcinoma renal. Tienen un curso benigno posterior a la cirugía, y se cree que se origina de las células intercaladas tipo A de los ductos colectores, ya que el carcinoma renal cromóforo se cree se origina de las células intercaladas del tipo B. Se le relaciona con el síndrome Birt-Hogg- Dúbe, que es un desorden autosómico dominante, caracterizado por hamartomas foliculares en la cara y cuello; en un 15% se presentan con múltiples tumores renales frecuentemente del tipo cromóforo o mixtos cromófobos-oncocitomas.

El carcinoma de células renales colectoras- ductales representa el 1% de todos los casos de cáncer renal, son tumores típicamente agresivos. El carcinoma medular puede ser una variante del tipo ductal-colector.^{4,5}

Presentación Clínica

El amplio uso de la Tomografía axial computada (TAC), Ultrasonido e Imagen de resonancia magnética (IRM) en la evaluación de sintomatología abdominal ha permitido el incremento en la detección de masas renales incidentales en un 15%, además del creciente

uso de la ultrasonografía por los urólogos como estudio de gabinete rutina en los pacientes nuevos, incrementando la posibilidad de descubrir tumores renales.

El CR esta asociado con una amplio rango de síntomas y signos incluyendo hematuria, anemia, policitemia, hipercalcemia, pérdida de peso, fiebre, por lo que es referido como “enfermedad del internista”. En un 11% se presentan con la clásica tríada de hematuria, dolor y masa palpable.

La tasa de presentación de los pacientes con CR en etapas avanzadas o localmente avanzadas es del 30 %.

La evaluación de la enfermedad extensa debe incluir una tomografía de toracoabdominal focalizado a los ganglios linfáticos regionales y pulmón, ya que son los sitios más frecuentes de metástasis. El estadio tumoral puede predecirse por TAC en el 80% de los casos. Si hay nódulos en la radiografía de tórax, esta indicada la TAC de tórax.

Estadificación:

Los dos sistemas clínicos de estadificación más frecuentemente usados son la clasificación de Robson (Tabla 1) y el TNM de la clasificación de la Unión Internacional contra el cáncer (UICC) (Tabla 2).

Tabla 1. Clasificación de Robson:

Etapa	Características
I	Tumor confinado dentro de la cápsula
II	Diseminación en la extracapsular a la grasa perinéfrica confinada a la fascia de Gerota.
III	Tumor con involucro a la vena renal, vena cava inferior o ganglios linfáticos.
IV	Invasión a los órganos adyacentes o metástasis distantes.

Tabla 2.

TX: Tumor primario no puede evaluarse.

T0: No hay evidencia de tumor.

T1: Tumor de <7 cms en su mayor dimensión, limitado al riñón.

- T1a: Tumor de <4 cms en su mayor dimensión, limitado al riñón
- T1b: Tumor de >4 cm pero <7cm en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T2: Tumor > 7 cms en su mayor dimensión, limitado al riñón.

T3: El tumor se extiende a las venas principales o invade la glándula suprarrenal o los tejidos perinéfricos, pero no más allá de la fascia de Gerota.

- T3a: El tumor invade directamente la glándula suprarrenal o la grasa perirenal o la de los senos renales pero no más allá de la fascia de Gerota.
- T3b: El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal, o sus ramas segmentales (como las que contienen músculos) o la vena cava debajo del diafragma.
- T3c: El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava arriba del diafragma o invade la pared de la vena cava.

T4: El tumor invade más allá de la fascia de Gerota.

Ganglios linfático regionales (N)

- NX: Los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados
- N0: No hay metástasis a ganglio linfático regional.
- N1: Metástasis a un solo ganglio linfático regional.
- N2: Metástasis a más de un ganglio linfático regional.

Metástasis a distancia (M):

- MX: La presencia de metástasis a distancia no puede ser evaluada.
- M0: No hay metástasis a distancia.
- M1: Metástasis a distancia.

Tabla 2.

Estadio			
ECI	T1	N0	M0
ECII	T2	N0	M0
ECIII	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
	T3a	N0	M0
	T3a	N1	M0
	T3b	N0	M0
	T3b	N1	M0
	T3c	N0	M0
	T3c	N1	M0
ECIV	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier T	M1

Con las modificaciones en el TNM del 2002 ha demostrado tener una mejor probabilidad pronóstica. Las modificaciones incluidas son la subclasificación del pT1 como pT1a (<4cms) y pT1b (4-7 cm; involucro de la vena renal y la vena cava inferior (VCI) por debajo del diafragma T3b; involucro de la VCI por arriba del diafragma como T3c.

Usando este sistema de estadificación del 2002, las tasas de sobrevida a 5 años van del 97% para pT1 al 20% para el pT4.⁶

Estadificación y Cirugía:

La nefrectomía radical fue popularizada en 1960 por Robson, y consiste en resección renal en bloque con la fascia de Gerota, glándula suprarrenal ipsilateral y ganglios linfáticos.

Se acepta que la disección radical ganglionar mejora la estadificación, reseca la enfermedad metastásica regional, determina si las adenopatias son inflamatorias o metastásicas. El valor de la linfadenectomía extendida retroperitoneal es controversial. Estudios retrospectivos consideran que la disección ganglionar retroperitoneal extendida no mejora la supervivencia.^{7,8} en base a que la incidencia de metástasis a los ganglios linfáticos a ganglios retroperitoneales, han demostrado ser menor del 10%. Pero en otros estudios retrospectivos si ha demostrado beneficio en la supervivencia.

La cirugía conservadora (nefrectomía parcial) es usada cuando la resección del tumor renal condiciona que el paciente presente insuficiencia renal y requiera diálisis; esta indicada en la lesión tumoral solitaria, siendo la función renal contralateral inadecuada, y en el carcinoma renal bilateral sincrónico.

Esta se considera en tumores de bajo grado, bajo estadio CR, 4 cms o menos, situados en el polo superior o inferior o con una localización periférica. La cirugía conservadora renal ya sea la nefrectomía parcial o la tumorectomía dan resultados comparables con la nefrectomía radical. La tasa de supervivencia después de nefrectomía es del 90 al 100%. La recurrencia local es menor a 5%, pero esta es alta cuando el tumor es voluminoso, y hay síntomas relacionados al tumor.

Aproximadamente el CR que tiene extensión a la vena renal es del 23%, y del 7% con extensión del trombo dentro de la vena cava. La TAC y el USG de abdomen puede detectar el trombo tumoral en la vena cava, pero la IRM es más efectivo para determinar la mayor extensión del trombo, siendo la cavografía obsoleta. El trombo tumoral puede extenderse a la cava infrahepática (tipo 1 y 2), al nivel de la vena hepática (tipo 3), o a la vena cava supradiafragmática o intraauricular. En el 90% el trombo tumoral en la vena cava se encuentra por debajo del diafragma. El hallazgo de la enfermedad metastásica es contraindicación para la resección quirúrgica.

El pronóstico de los tumores que involucran la vena cava depende de la etapa clínica, ganglios linfáticos y si el tumor es libre dentro del lumen o invadiendo directamente la pared de la vena cava. En series de pacientes la presencia de trombo tumoral libre en el lumen de la vena cava inferior la tasa de SV a 5 años fue del 69% comparado con la invasión a la vena cava inferior siendo la tasa de SV a 5 años de 25%, pero puede mejorar a 57% si el segmento involucrado de VCI puede ser resecado completamente. La extensión de la vena cava inferior en ausencia de ganglios linfáticos regionales o metástasis, seguido de resección quirúrgica completa esta asociado con una tasa de SV a 5 años del 50%, entre los pacientes con involucro a la vena cava inferior son factores pronósticos adversos (diseminación extrafascial, ganglios linfáticos o metástasis) la tasa de SV a 5 años fue del 18%.

Interferón en el Cáncer Renal Metastásico.

Aproximadamente la mitad de los pacientes con carcinoma renal presentaran metástasis al momento del diagnóstico o desarrollaran enfermedad diseminada durante su curso clínico.

Por muchos años se ha considerado al carcinoma renal como una neoplasia con una respuesta inmune, por las observaciones de remisiones espontáneas y respuesta a vacunas.

Con el desarrollo de modernas técnicas se han producido modificadores de la respuesta biológica, tanto el Interferón y las Interleucinas se han probado ampliamente en el carcinoma renal.

Mecanismo de acción de los Interferones.

Los Interferones son glucoproteínas producidas en la respuesta de infecciones virales, antígenos y mitógenos. La producción de IFN es también inducida por citoquinas como el factor de necrosis tumoral (FNT) e Interleucinas (IL's). IFN's recombinante se han identificado como: IFN-alfa (principalmente derivado de leucocitos), IFN-beta (derivado de fibroblastos) y el IFN- gama (derivado de linfocitos T).

Los Interferones tiene importantes propiedades biológicas (Tabla 4).

Tabla 5 Actividad Antitumoral de los Interferones
1. Inmunomodulación. <ul style="list-style-type: none"> - Activación de las células Natural Killer - Activación de Células Citotóxicas. - Inducción de Complejos Mayor de Histocompatibilidad Clase I.
2. Actividad Antiproliferativa
3. Inhibición de la angiogenesis
4. Regulación de la diferenciación.
5. Interacción con factores de crecimiento.
6. Modulación de las expresión génica.
Otros:
*Efectos Antivirales
*Regulación del metabolismo lipídico (IFN-gama)

El IFN- alfa se aplica ya sea como IFN-alfa2a o IFN-alfa2b, en varias investigaciones se han comparado, encontrando que el IFN-alfa 2^a induce altos niveles de anticuerpos neutralizantes, los cuales reducen la eficacia del IFN-alfa, pero su presencia no ha mostrado ser de relevancia en el carcinoma renal. Ambas preparaciones de IFN-alfa son consideradas igual de efectivas para el tratamiento de CR.

El Interferon alfa es frecuentemente aplicado, subcutáneo (SC) o Intramuscular (IM), las concentraciones picos se obtienen después de 1 a 6 hrs. Los niveles permanecen estables por más de 6 hrs, y poco disminuyen durante las subsecuentes 18 a 36 hrs.

Las tasas de respuesta de estas citoquinas como monodroga van del 10 al 20%. La duración de la respuesta es de 4 a 6 meses desde el inicio del tratamiento del IFN, con ocasionales respuestas de varios años; la cura es rara pero puede ocurrir.

Basados en estudios fase II y fase III, la experiencia con dosis altas de IFN ha resultado en una inaceptable toxicidad, dosis diarias de 5 a 10×10^6 U/m² ha llegado a ser la dosis estándar como monoterapia ya sea diaria o en dosis alternadas. Los más frecuentemente esquemas utilizados son de 9-10 $\times 10^6$ U/d IM o SC o 10-18 $\times 10^6$ tres veces semanalmente IM o SC.

La duración óptima del IFN-alfa no ha sido bien establecida. La mayoría de los investigadores recomiendan el tratamiento de al menos 3 meses con un máximo de duración de 1 año en los respondedores.

La mayoría de los pacientes experimentan fiebre, mialgias, astenia (síntomas parecidos a la gripa o flu-like) durante el inicio del tratamiento, pueden presentarse náusea, diarrea, anorexia, disfunción hepática, leucopenia, trombocitopenia.

Estudios in vitro han sugerido sinergismo en la combinación con de IFN-alfa con Interleucina-2, pero con un incremento de la toxicidad. En el estudio francés las muertes relacionadas a la combinación del tratamiento pudieron ser la razón para la pérdida de la sobrevida, donde la combinación de IL-2/IFN alfa resulto en una mejora estadísticamente significativa de la tasa de respuesta (18.6%) comparado con la monoterapia.

Han sido pocos la pacientes con respuestas durables tratados con altas dosis de IL-2. Engriere et al demostro en un ensayo aleatorizado en la combinación de interferón alfa e IL-2 comparado con IFN monodroga, un incremento en la toxicidad y no beneficio en la sobrevida para la combinación.²⁸ Yang et al. Demostraron en un estudio aleatorizado que

las altas dosis de IL-2 son superiores a las dosis bajas de IL-2 pero no mejoraron las tasas de respuesta en el grupo de dosis altas de IL-2.

Varios factores se han relacionado como predictores de respuesta con el IFN y la IL-2 siendo un buen estado funcional, intervalo libre largo desde el diagnóstico de la enfermedad y la presencia de enfermedad metastásica, presencia de metástasis pulmonares y ganglionares.

En la revisión Cochrane que considero el tratamiento de inmunoterapia con el carcinoma renal, se incluyeron 53 estudios aleatorizados involucrando a 6117 pacientes, la tasa de respuesta global respuestas completas y parciales fueron de 12.9% comparado con 2.5% con el tratamiento sin inmunoterapia y de 4.3% para el placebo. Concluyendo que el Interferon alfa provee un modesto beneficio en la sobrevida comparado con otros tratamientos.²⁴

Manejo del Carcinoma Renal Avanzado.

En pacientes con EC IV debe considerarse la resección de las metástasis, dependiendo del número y localización de las metástasis, si hay una presentación solitaria de la metástasis; o una recurrencia solitaria seguida de la nefrectomía.

Pacientes en etapa ECI, quien tiene síntomas relacionados con el tumor primario hematuria y dolor pueden ser considerados para nefrectomía paliativa, mejorando la calidad de vida.

El beneficio de la nefrectomía seguida por Interferón se ha demostrado en dos ensayos aleatorizados. El grupo oncológico de Sureste SWOG 8949 aleatorizo pacientes a recibir interferón para enfermedad metastásica con nefrectomía y sin ella. Mostraron una tasa de sobrevida más larga en quienes tuvieron nefrectomía seguida por interferón comparado con interferón solo. La mediana de SV beneficio al grupo quirúrgico mas interferón en un análisis combinado (13.6 meses vs 7.8 meses para el interferón solo)²⁵⁻²⁷

Pacientes con buen estado funcional y bajo volumen tumoral o enfermedad pulmonar se les ofrece tratamiento con citoquinas: interferón alfa (categoría a) o interleucina-2 con o sin interferón (categoría 1)

La incidencia de regresión en metástasis múltiples es baja (0.3%) y la mortalidad en significativamente alta. Y en pacientes con múltiples metástasis el tratamiento es paliativo. La resección de metástasis solitarias tiene una SV 5 años del 25-35%, la mayoría son metástasis pulmonares.

Factores pronósticos:

Factores relacionados al Tumor:

Estadio Clínico es el factor pronóstico más importante en la sobrevida en el cáncer renal.

Estadio Clínico	SV Global
I	60-90%
II	50-60%
III	20-40%
IV	0-10%

Involucro Venoso

La mayoría de la controversia dentro el estadio clínico son las subdivisiones en la etapa III, ya que la invasión del tumor dentro de la vena renal (VR) y/o vena cava inferior (VCI) influye en el pronóstico.

Involucro Ganglionar Linfático.

Es ampliamente aceptado como indicador de pobre pronóstico. La determinación del involucro ganglionar por medio de técnicas radiológicas es impreciso, y su detección mejor realizada es por medio de la disección ganglionar extensa. El número, tamaño, y localización ganglionar son importantes para el pronóstico. El estadio aumenta dependiendo del involucro ganglionar, con tendencia a la disminución de la SV. Se ha descrito que el volumen ganglionar mayor de 5 cms ha mostrado disminución de la SV a 5 años comparado con menor involucro ganglionar.

Histología.

El grado histológico y el subtipo son factores pronósticos reportados en la literatura. La histología de células claras representa la mayoría en el CR, el papilar representa el 10 al 15%. Las histologías infrecuentes son el carcinoma de células transicionales, linfoma, sarcoma, las cuales tienen un pronóstico y manejo diferente. El grado esta basado en la clasificación propuesta por Furhman, La pobre diferenciación determina el pronóstico. Comparando grados altos con grados bajos hay diferencias en la SLE y SV Global en la mayoría de los estudios.

El carcinoma sarcomatoide renal se encuentra asociado con varios subtipos histológicos y tiene un pobre pronóstico, ya que implica una tasa alta de proliferación dentro del tumor.

Tamaño Tumoral

Los estudios varían al definir el tamaño clínico y patológico, por lo que el tamaño del tumor primario renal ha sido estudiado para determinar su significado en el pronóstico. Un estudio demostró que hay disminución de la supervivencia global a 5 años en tumores mayores de 10 cms (tamaño patológico) comparado con tumores de 5-10 cms o menores de 5 cms.¹⁵ El incremento del tamaño tumoral tiene asociación estrecha con más invasión a ganglios linfáticos y/o enfermedad metastásica. Se considera también que el tamaño tumoral tiene una correlación directa con la invasión venosa, invasión ganglionar y/o metástasis distantes, considerándose que tumores mayores de 10 cms tienen pobre supervivencia.

Metástasis

La presencia de metástasis denota pobre pronóstico. El número y el sitio de metástasis comparado con más de un sitio de metástasis muestra relación con SLE y SVG. En análisis multivariado, pacientes quienes desarrollan metástasis tempranas (menores de 24 meses después del diagnóstico y/o nefrectomía) tienen un peor pronóstico que los que las desarrollan después de 24 meses.^{16,17} En relación al sitio de metástasis: las metástasis pulmonares tienen mejor supervivencia que otros sitios como tejido óseo, SNC, hígado, ya que las metástasis se han relacionado a una más fácil detección.

Factores relacionados al paciente:**Síntomas:**

En pacientes asintomáticos, los tumores descubiertos tempranamente tienen una baja etapa comparados con los tumores que se presentan con síntomas, presentando una mejor sobrevida global a 10 años (85% vs 44%).

La pérdida de peso de más de 10% dentro de 6 meses previos al diagnóstico tiene una influencia negativa con la sobrevida global. El estado funcional definido por el ECOG, también se encuentra asociado con una pobre sobrevida, principalmente en puntajes iguales o mayores de 2.

Estudios Séricos.

La hemoglobina menor de 10 mg/dl ha mostrado influencia en el pronóstico, es secundario a la enfermedad avanzada que reduce la función hematopoyética esta relacionada a la cantidad de tratamiento. Otros como la B2-Microglobulina, IL6, enolasa, albúmina, ferritina, han mostrado correlación con el estadio y grado histológico pero no han mantenido su significancia en análisis multivariados.

Factores relacionados con el Tratamiento:**Cirugía:**

La nefrectomía mejora la sobrevida por los siguientes factores: al ligarse tempranamente la arteria renal se minimiza la oportunidad de émbolo tumoral, resección de la grasa perinéfrica, se logra la disminución del implante tumoral local, y es posible de la resección del drenaje linfático.

Se ha reportado que la nefrectomía en la enfermedad metastásica ha provocado casos de regresiones espontáneas de las metástasis.

Además de que la nefrectomía en el EC IV debe considerarse para control local de los síntomas, siempre que sea posible, por la idea de que el gran tamaño tumoral inhibe la respuesta inmune.

En la enfermedad metastásica, la resección de las metástasis solitarias esta asociado con tasas de SV a 5 años del 30 al 40%.

Zisman et al ³¹ en un reciente análisis de los factores pronósticos en 670 pacientes con cáncer renal avanzado se identifico la asociación entre la sobrevida y las siguientes variables:

- Karnofsky Bajo menor de 80%.
- Deshidrogenasa Láctica Alta (>1.5 por arriba del límite normal).
- Hemoglobina por abajo del límite normal.

- Concentración alta de calcio sérico.
- Ausencia de nefrectomía.

Se agruparon en los siguientes grupos pronósticos:

- A) Riesgo Favorable (sin factores de riesgo)- 25% tuvieron una mediana de SV de 20 meses.
- B) Riesgo Intermedio (1-2 factores de riesgo)- 53% tuvieron una mediana de SV de 10 meses.
- C) Riesgo Alto (>3 factores)- 22% tuvieron una mediana de SV de 4 meses.

Tipo de Estudio:

Análisis retrospectivo, descriptivo, observacional, transversal.

Objetivos:

Se analizan los factores pronósticos en el Carcinoma Renal Metastásico, evaluando las características iniciales de los pacientes, tabaquismo, edad, sexo, etapa clínica, tamaño tumoral, histología, grado histológico, sitios de metástasis, anemia, trombocitosis; además se analizó el número de ciclos de Interferón, supervivencia libre de progresión y supervivencia global de los pacientes atendidos en el servicio de Oncología Médica, del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Material y Métodos:

Se analizaron retrospectivamente por 7 años en el Hospital de Oncología del CMN SXXI 135 expedientes del universo de trabajo de 1400, quienes fueron atendidos en el servicio de Oncología Médica que tenían el diagnóstico de cáncer renal metastático. Todos los pacientes y que fueron tratados con Interferón en el periodo comprendido de 1995 y 2004, referidos en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Criterios de inclusión:

Se incluyeron pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma renal comprobado por el servicio de patología de nuestro hospital, que tuvieran enfermedad metastásica; las variables analizadas fueron la edad, sexo, etapa clínica, histología, grado histológico, tamaño tumoral, ganglios linfáticos, tipo de cirugía realizada, sitios y localización de las

metástasis, número de ciclos y tipo de tratamiento, sobrevida libre de progresión y sobrevida global.

Criterios de Exclusión:

Pacientes con carcinoma renal etapas tempranas sin enfermedad metastásica.

RESULTADOS:

De los 103 pacientes analizados, 58 pacientes fueron del sexo masculino que representa el 57% y 45 fueron del sexo femenino (43%). La mediana de edad fue de 57 años.

(Tabla 1).

En cuanto sintomatología, la hematuria se presentó en el 39.6%, dolor lumbar 23.7%, tos 3%, Dolor óseo 1.9%, Pérdida de Peso 7.8%, la triada clásica se presentó en el 13.6%.

La nefrectomía radical se realizó en el 87.4%, y no realizándose esta en el 12.6%; en el 91.3% no se encontraron metástasis en los ganglios linfáticos regionales.

Noventa y dos pacientes (89.3%) se presentaron en ECOG de 1, dos pacientes (1.9%) en ECOG de 2, y 9 pacientes con ECOG de 3.

En ocho pacientes (7.8%) tuvieron Etapa Clínica I; 9 pacientes (7.8%) en EC II, 28 pacientes (27.2%) en EC III; 55 pacientes (53.4%) en EC IV.

En relación al tamaño tumoral, presentándose como menor de 5 cms se presentó en 18 pacientes (17.5%), entre 5 y 10 cms se presentó en 48 pacientes (46.6%), en mayor de 10 cms se presentó en 34 pacientes (33%), en 2 pacientes no se obtuvo el tamaño tumoral por no realizarse la nefrectomía por tener criterios de irresecabilidad. (Tabla 3).

La histología en esta enfermedad se presentó con carcinoma de células claras en el 81.6%, carcinoma papilar en el 1.9%, carcinoma granular en el 4.9%, carcinoma de células cromóforas en el 1.9%, con histología sarcomatoide en el 4.9% y con histología mixta en el 3.9%. (Tabla 4).

El grado histológico (clasificación de Fuhrman) fue el siguiente: Grado I 3.9%, Grado II 35%, Grado III 33% Grado IV 19.4%.

La presentación de las metastasis fue más frecuente en pulmón 98%, hígado 14%, retroperitoneo 12%, tejido óseo 10%, mediastino 5.8%. (Tabla 5).

Las metástasis pulmonares se presentaron más frecuentemente como múltiples nódulos en el 51% y como nódulos metastásicos en el 23.3%.

La anemia hemoglobina menor de 13 gr/dl se presentó en 40 pacientes que representó el 38%; la trombocitosis se presentó en 20 pacientes que representa el 19.4%

Noventa y cinco pacientes (92%) con enfermedad metastásica recibieron un tratamiento a base de Interferón, 8 pacientes no recibieron tratamiento con Interferón por deterioro del estado funcional, por tener ECOG de 3, solo recibieron mejores cuidados de soporte. La aplicación media de ciclos Interferón fue de 5.8 ciclos. El menor número de ciclos de IFN aplicados fue de un solo ciclo en 7 pacientes (6.8%), dos ciclos en 20 pacientes (19.4%), 3 ciclos en 17 pacientes (16.5%), 4 y 5 ciclos en 14 pacientes (13.6%), 6 ciclos en 11 pacientes (10.7%) y el máximo número de ciclos fue de 25.

Las dosis de Interferon varian de 4.5 millones de Interferón SC hasta 10 millones SC tres veces por semana. (Tabla 6).

Con el uso de Interferón se tuvo una tasa de respuesta del 12.6%, las respuestas se describen en la Tabla 7.

Conclusiones:

En esta población de 103 pacientes con carcinoma renal con enfermedad metastásica los factores pronósticos conocidos como etapa clínica, ECOG, tipo de histológico, grado histológico, tamaño tumoral, sitios de metastásis, anemia, trombocitosis, no tuvieron una significancia estadística.

Los resultados comentados previamente son similares a los descritos en estudios retrospectivos.^{31,32,33}

Una limitación en este estudio es el no contar con otros resultados de tasa de sedimentación, cuenta total de neutrofilos, deshidrogenasa láctica, calcio sérico corregido, los cuales no se realizaron de rutina en estos pacientes; y que han demostrado ser factores pronósticos de utilidad para determinar la sobrevida.

Tabla 3. Factores de Riesgo para una sobrevida corta en cáncer renal metastásico

- ECOG mayor de 1.
- Intervalo corto entre el tratamiento y el diagnóstico (menor de 2 años).
- Más de un sitio de metástasis.
- Pérdida de peso (mayor del 10% en los últimos 6 meses).
- Metástasis hepáticas, óseas o cerebro.
- Ausencia de nefrectomía
- Tasa de sedimentación mayor o igual de 70 mm/h; LDH >280 U/L, neutrofilos > $6 \times 10^9/L$, bajo nivel de Hemoglobina, calcio corregido <6.3mmol/L.

En el análisis de correlación con la Prueba de Pearson se encontró que el número de ciclos aplicados con Interferón alfa (en promedio 6 ciclos) favoreció el periodo libre de progresión con una $P < 0.05$.

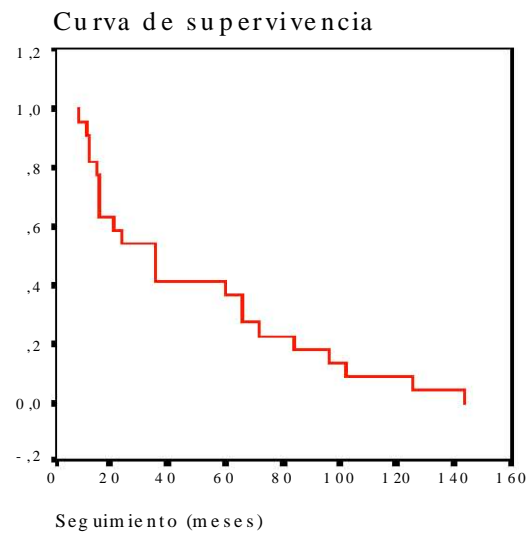


Tabla 1.

Características		%
No. Pacientes	103 pts	
Edad		
Mediana	57 años	
Rango	33-80	
Género		
Femenino	45	43%
Masculino	58	57%
Terapia Previa		
Nefrectomía	90	87%

Tabla 2.

Sintomatología	No. Pts	%
Triada Clásica	14	13.6
Hematuria	51	39.6
Dolor Lumbar	25	23.7
Tos	3	3
Dolor óseo	2	1.9
Pérdida de Peso	8	7.8

Tabla 3.

Etapa Clínica	No. Pts	%
I	3	2.9
II	8	7.8
III	28	27.2
IV	55	53.4
ECOG		
1	92	89.3
2	2	1.9
3	9	8.7
Tamaño		
Menor 5 cms	18	17.5
5-10 cms	48	46.6
Mayor 10 cms	35	34.0

Tabla 4.

Histologia	No. Pts	%
Células Claras	84	81
Papilar	2	1.9
Granular	5	4.9
Cromóforo	2	1.9
Mixto	4	8.8

Tabla 5.

Sitios de Metástasis	No.	%
Hueso	11	10
Hígado	15	14
Pulmón	102	98
Mediastino	6	5.8
Retroperitoneo	13	12

Tabla 6.

Dosis IFN Millones/Unidades	No. Pts	%
0	6	5.8
10	1	1
9	26	25.2
5	15	14.6
4.5	54	52.5

Tabla 7.

Respuestas	No.Pts	%
Completas	7	8.7
Parcial	4	3.9
Estable	26	25
Progresión	57	55

Bibliografía:

1. Jemal A, Murray T, Ward E et al. Cancer statistics 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55(1):10-30.
2. *Compéndio de Cáncer 2002. Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas.* Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología.
3. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Eng J Med* 2000;343:1305-11.
4. Cohen Herbert, Mc Govern Francis. Renal-Cell Carcinoma *N Engl J Med* 2005;353:2477-90
5. Rauter Victor E, Presti Joseph C. Contemporary Approach to the Classification of Renal Epithelial Tumors. *Semin Oncol* 2000;27:124-137.
6. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, et al. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* 2005; 173:1889-1892.
7. Giuliani L, Gilberti C, Martorana G, et al: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma: long-term results and prognostic factors. *J Urol* 1990;143:468-474.
8. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, et al: What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma? *J Urol* 1991: 146:1224-1227.
9. Joslyn Sue, Sirintrapun S, Konety B, Impact of lymphadenectomy and nocal burden in renal cell carcinoma: retrospectiva analysis of the national surveillace, epidemiology, and end results database. *Urology* 2005;65:675-680.
10. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-1631.
11. Rini I, Vogelzang N et al. Prognostic Factors in Renal Carcinoma *Semin Oncol* 27:213-220
12. Wadler S, Schwartz et al. New advance in Interferon Therapy of Cancer. *The Oncologist* 1997;2:254-267
13. Mickisch G, Garin A, H Van Poppel et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *The Lancet* 2001:358:966-70
14. Lane B, Kattan. Predicting outcomes in renal cell carcinoma *Curr Opin Urol* 2005,15:289-297
15. Guiliani L, Giberti C, Martorana G, et al: Radical extensive surgery for renal cell carcinoma *J Urol* 1990:144:238-242.
16. Citterio G, Bertuzzi A, Tresoldi M et al.: Prognostic Factors for survival in metastatic renal cell carcinoma: retrospective analysis from 109 consecutive patients. *Eur Urol* 1997:31:286-291
17. DeForges A, Rey A, Klink M et al. Prognostic Factors of adult metastatic renal carcinoma: A multivariate analysis. *Semin Surg Oncol* 1988:4:149-154.
18. Wadler S, Schwartz et al. New advance in Interferon Therapy of Cancer. *The Oncologist* 1997;2:254-267
19. Interferon in Oncological Practice : Review of Interferon Biology, Clinical Applications and Toxicities. *The Oncologist* 2001;6:34-55.
20. R. J. Amato Renal cell carcinoma: review of novel single agent therapeutics and combination regimens. *Annals of Oncology* 2005;16:7-15.

21. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators Interferon alfa and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomized controlled trial. *The Lancet* 1999;353:14-17
22. Fossa S. Interferon in Metastatic Renal Cell Carcinoma *Semin Oncol* 2000;27:187-193
23. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF Jr. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999; 281:1628-1631.
24. Coppin C, Porzssolt F, Awa A, et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD 001425.
25. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer. A combined analysis. *J Urology* 2004;171:1071-1076
26. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer *N Eng J Med* 2001 ;345(23)1665-1659.
27. Mickisch G, Garin A, H Van Poppel et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomized trial. *The Lancet* 2001;358:966-70
28. Negrier S, Escudier B, Lasset C et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 1998;338:1273-1278.
29. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM et al. Randomized study of high-dose and low dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(16):3127-2132.
30. Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-852.
31. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649-57.
32. Motzer R, Bacik J et al. Treatment Outcome and Survival Associated With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Non-Clear-Cell Histology *J Clin Oncol* 2002;20:2376-2381
33. Motzer R, Bacik J, Schwartz L et al Prognostic Factors for Survival in Previously Treated Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma, *J Clin Oncol* 2004;22:454-463.