

CORRELACIÓN DE LOS SÍNTOMAS DE LOS PACIENTES CON CÁNCER DE CÉLULAS RENALES CON LA SUPERVIVENCIA

Yolanda Ares Valdés

Servicio de Urología. Hospital Universitario Manuel Fajardo. Ciudad Habana. Cuba

Resumen.- OBJETIVO: Analizar la correlación existente entre los síntomas de los pacientes con Carcinoma de Células Renales y la supervivencia.

MÉTODO: Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal de 42 pacientes con diagnóstico clínico e histológico de carcinoma de células renales tratados durante el período comprendido entre julio del 2002 a septiembre 2007 en el hospital Universitario Manuel Fajardo. Se analizaron las variables de: sexo, edad, forma de presentación de la enfermedad (asintomática, sintomática y síndrome paraneoplásico), estadio tumoral de la clasificación de TNM y sobrevida.

RESULTADOS: El hallazgo asintomático se presentó en el 7%, 3/42 de los casos y se manifestaron por síntomas el 67%, 28/42, el dolor en el 31%, 13/42, la hematuria en el 24%, 10/42, el tumor en el 10%, 4/42, la tríada clásica (dolor, tumor y hematuria) en el 2.3%, 1/42 de los pacientes. El resto de los enfermos el 24%, 11/42 acudieron por síndrome paraneoplásico. El 57%, 24/42 al momento del diagnóstico no tenían metástasis y el 43%, 18/42 con enfermedad metastásica. La supervivencia para los estadios no metastásicos fue del 95%, 23/42 y para el metastásico del 22%, 4/18.

CONCLUSIONES: El diagnóstico de carcinoma de células renales asintomático fue muy pobre, la presentación más frecuente fue el dolor, la hematuria y la masa palpable y representa la mayoría de las veces enfermedad avanzada. Los pacientes con síndrome paraneoplásico tienen grave pronóstico con una baja supervivencia.

Palabras clave: Carcinoma de Células Renales. Asintomático. Síndrome paraneoplásico. Supervivencia.



CORRESPONDENCIA

Yolanda Ares Valdés
Indio 113 / Gloria y Corrales
Habana Vieja. Ciudad Habana. (Cuba).

ares@infomed.sld.cu

Trabajo recibido: 2 de febrero 2008.

Summary.- OBJECTIVES: To evaluate the correlation between type of presentation in patients with renal cell carcinoma and survival.

METHODS: Longitudinal retrospective study of 42 patients with clinical and histological diagnosis of renal cell carcinoma (RCC) between July 2002 and September 2007 at University Hospital Manuel Fajardo. The following variables were studied: Sex, age, clinical presentation: 1) asymptomatic: 2) symptomatic: 3) paraneoplastic syndrome; tumor stage (TNM 1997) and survival.

RESULTS: *There is a predominance of men over women, the age of greater incidence was between the fifth and seventh decades. The tumors were classified as: asymptomatic 7%, 3/42; symptomatic 67%, 28/42, with flank pain 31%, 13/42; with hematuria 24%, 10/42, and tumor 10%, 4/42, the classic triad of hematuria, flank pain and mass was 2.3%, 1/42 of the patients and paraneoplastic syndrome 24%, 11/42. The patients with non-metastatic disease were 57%, 24/42 and 43%, 18/42 presented metastases. Five-year survival for patients with RCC by TNM stage was T1, 100% (12/12), T2, 97% (11/12), T3, 36% (4/11), T4, 0% (0/7). The survival of localized and metastatic RCC was 95%, 23/24 and 22%, 4/18 cases respectively and all stage was 64% (27/42).*

CONCLUSIONS: *The asymptomatic RCCs were smaller; pain, hematuria, and mass were the most common manifestations in symptomatic RCC. The prognosis is dismal in patients with RCC showing paraneoplastic syndromes.*

Keywords: *Renal cell carcinoma. Asymptomatic. Paraneoplastic syndrome. Survival.*

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma de Células Renales (CCR) representa el 3% de todos los tumores malignos del organismo, la incidencia y mortalidad asociada a este tumor es la más alta de todos los cánceres urológicos (1).

El curso clínico es variable, con frecuencia permanece silente siendo descubierto por un estudio imagenológico o durante una autopsia; puede presentarse con alteraciones muy sugestivas de proceso expansivo renal y en otras debuta por las metástasis o por una diversidad de síntomas que difícilmente harían pensar en el riñón como primera posibilidad del origen.

El desarrollo de nuevas técnicas de imagen, cada vez más precisas y selectivas, tales como el ultrasonido, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear y su uso generalizado en los estudios de las patologías intra y retroperitoneales y en el seguimiento de las neoplasias abdominales, han incrementado el porcentaje de tumores renales diagnosticados de forma incidental en los pacientes asintomáticos o que consultan por patologías no relacionadas con el riñón y a esto lo denominamos CCR incidental; llegando a comunicarse hasta un 25 - 40% de los casos descubiertos de esta manera (2, 3).

La disposición anatómica de los riñones permite que el crecimiento del CCR pueda pasar localmente inadvertido hasta alcanzar un considerable tamaño. La tríada clásica de Guyon, hematuria, dolor en el flanco y masa palpable deo hace tiempo de ser habitual, su presencia significa enfermedad avanzada y se observa en menos del 11% de los casos, del 30 - 40% de los enfermos se manifiestan por enfermedad metastásica al diagnóstico (4, 5). Los síndromes paraneoplásicos comprenden una gran variedad de efectos sistémicos, que incluyen síntomas, signo y alteraciones analíticas. El CCR es la neoplasia que más frecuentemente se asocia a este síndrome (6).

El primer sistema de estadiaje del CCR fue propuesto por Folcks y Kadesky (7) en 1958 y en base a él todas las clasificaciones posteriores identifican tres categorías de pronósticos principales: enfermedad limitada al riñón, extensión local y a distancia. Clásicamente el estadio patológico fundamentado en la clasificación TNM ha sido considerado como el factor de pronóstico y supervivencia más importante y en los estudios multivariantes publicados hasta la fecha indican que el tamaño tumoral es el factor independiente asociado a la supervivencia más importante. La extensión del proceso neoplásico va a condicionar no sólo el tipo de tratamiento, sino el tipo de cirugía más apropiado siempre que este indicado.

El tratamiento estándar para el CCR en los estadios I y II es la nefrectomía parcial o radical. Los pacientes en estadio IV son únicamente subsidiarios de tratamiento paliativo. El tratamiento del estadio III es más variable y depende de la extensión del tumor. Aquellos pacientes con enfermedad ganglionar metastásica no son candidatos de tratamiento quirúrgico, mientras que la presencia de trombo en las venas renales o cava no contraindica la cirugía. La extensión del trombo también condicionará el tipo de abordaje quirúrgico.

La tasa de supervivencia a los 5 años es del 60 al 75% si el tumor está en las primeras etapas y no se ha diseminado por fuera del riñón. Si se ha extendido a los ganglios linfáticos la supervivencia a los 5 años es más o menos del 5 al 15% y si hay diseminación a otros órganos es menos de un 5% (8). El objetivo de este estudio fue analizar la correlación existente entre los síntomas de los pacientes con CCR y la supervivencia.

OBJETIVOS

General

- Determinar la correlación existente entre los síntomas de los pacientes con CCR y la supervivencia.

Específicos

La correlación se evaluó en cuanto a:

- Forma de presentación clínica.
- Estadio de la enfermedad.
- Supervivencia.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio retrospectivo longitudinal con revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en el servicio de Urología del Hospital Universitario Manuel Fajardo en el período comprendido entre Julio del 2002 a Septiembre 2007.

Población de estudio:

Los pacientes con CCR que cumplían los siguientes criterios de inclusión: Diagnóstico anatómico o imagenológico de CCR, de uno u otro sexo, edad mayor de 18 años, función renal normal.

Criterios de exclusión:

Historia de enfermedades malignas en los pasados 5 años u otras enfermedades crónicas, sujetos con metástasis del sistema nervioso central, terapia anticáncer previa, cirugía previa y/o radioterapia, infarto del miocardio previo, uso de antiarrítmicos, inmunocompromisos que incluye (HIV, hepatitis B o C). Los datos se obtuvieron del registro de pacientes que se archiva en nuestro servicio. Se recopilaban 42 historias clínicas que cumplían los requisitos del estudio, 10 no se encontraron en el departamento de Registros Médicos.

Conducción del estudio:

Los pacientes se agruparon por los síntomas de presentación en 3 grupos (asintomáticos, sintomático y síndrome paraneoplásico), los tumores fueron clasificados por el sistema TNM del 1997. Se determinó el comportamiento tumoral al diagnóstico en no metastásico y metastásico y la supervivencia a los 5 años. El seguimiento; en los dos primeros años; visitas clínicas cada 3 meses, de 2 a 5 años cada 6 meses y más de 5 años se realizaron visitas de forma anual. Se realizó radiografía de tórax, ecografía, hemograma y creatinina. En los pacientes con progresión de la enfermedad fue preciso realizar TAC y gammagrafía ósea.

Se analizaron las variables siguientes:

- Edad.
- Sexo.
- Forma de presentación clínica.
- Estadio de la enfermedad de la clasificación TNM.
- Sobre-vida a los 5 años.

Los datos fueron ingresados en un programa de computación y el análisis estadístico se realizó mediante el Test de Chi cuadrado.

RESULTADOS

El grupo estuvo compuesto por 28/42, 67% hombres y 14/42, 33% mujeres, la edad de mayor incidencia fue entre la quinta y séptima décadas de la vida con un pico en la sexta 14/42, 33%. (Figuras 1 y 2).

En relación a la forma de presentación el hallazgo asintomático fue en el 7%; 3/42 de los casos y con manifestaron clínica el 67% 28/42, el 31%; 13/42 consultó por dolor, el 24%; 10/42 por hematuria y el 10%; 4/42 por tumor; la tríada clásica en el 2.3%, 1/42 pacientes. El resto 11/42 el 26%, acudieron por síndrome paraneoplásico como la pérdida de peso asociado anemia y/o caquexia e hipertensión arterial y los derivados de las metástasis pulmonares y/o óseas (Figura 3).

Al diagnóstico el 57%, 24/42 no tenían metástasis y el 43% 18/42 con enfermedad metastásica. (Tabla I).

Para los tumores órgano confinados T1 y T2 la supervivencia a los 5 años fue del 100 – 97%, descendiendo al 36%, 4/11 para los tumores que se han extendido fuera del riñón, pero limitado a la fascia de Gerota estadio T3 y para el estadio T4 del 0%. (Figura 4).

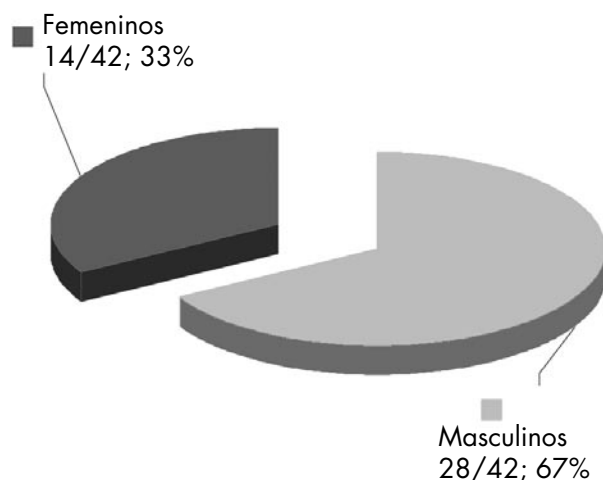


FIGURA 1. Sexo.

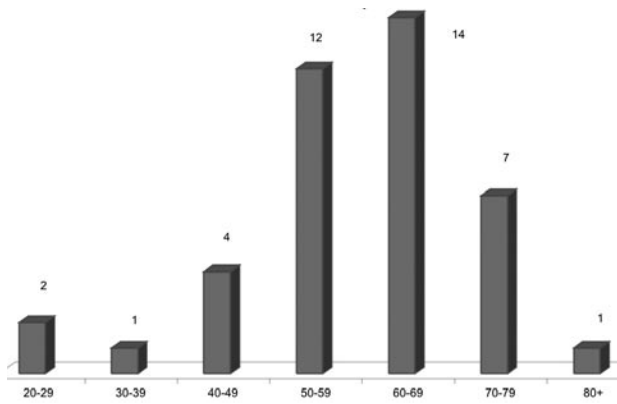


FIGURA 2. Grupos de edades.

La supervivencia a los 5 años para el estadio no-metastático fue del 95%, 23/42 y para el metastático del 22%, (4/8) y para todos los estadios 64%, (27/42) (Tabla II).

DISCUSIÓN

El mayor incremento de la incidencia del CCR se puede atribuir a los hallazgos incidentales y esto hace plantear la posibilidad de crear un método de diagnóstico precoz, sin embargo no parece que resulte rentable puesto que pese a que la ecografía representa un método económico sensible y específico, hoy día solo se recomienda para determinados grupos de riesgo (hemodiálisis prolongada, enfermedad renal quística adquirida y la enfermedad de von

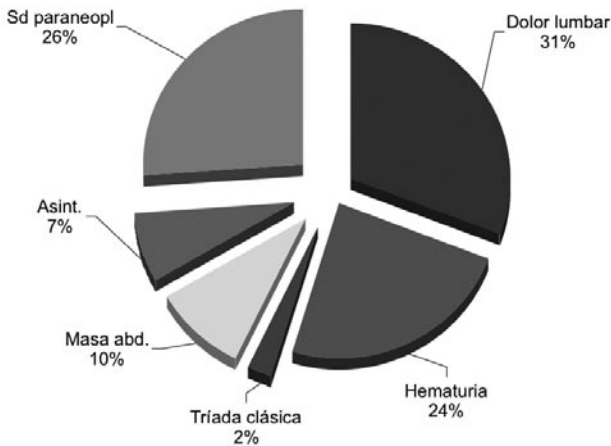


FIGURA 3. Forma de presentación.

TABLA I. COMPORTAMIENTO DEL TUMORAL AL DIAGNÓSTICO.

Variables		No	%
Estadios	No metastático	24/42	57
	Metastático	18/42	43
Total		42/42	100

Hipper-Lindau). Un programa de pesquizaje de cáncer renal mediante ecografía resultaría caro; la baja incidencia del tumor hace variable un saldo positivo costo beneficio (9,10).

El ultrasonido es el primer método de detección precoz (11), es un estudio de bajo costo, no invasivo, pero en nuestro país no siempre se busca el área renal que a diferencia de otros países se hace sistemáticamente. Si bien en esta serie los casos asintomático fueron muy pocos; cifra que tendería a crecer debido a la utilización cada vez más frecuente de métodos de imagen abdominal. Este hecho conduciría a un aumento del diagnóstico de tumores en etapas más precoces, lo que permitirá mejorar la sobrevida.

La forma de presentación clínica tiene relación con el estadio del tumor por lo cual también tiene valor en el pronóstico El síndrome paraneoplá-

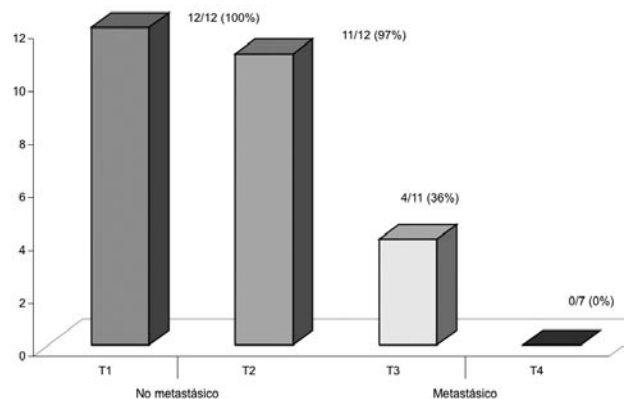


FIGURA 4. Supervivencia por estadios a los 5 años.

TABLA II. EVOLUCIÓN DEL CCR A LOS 5 AÑOS.

Variables		No	Supervivencia	
			No	%
Estadios	No metastásico	24	23/24	95
	Metastásico	18	4/18	22
Total		42	27/42	64

sicos se presenta en el 10-14% de los pacientes y se asocia aun alto estadio tumoral (6, 12). La evidencia acumulada actualmente indica que el estadio tumoral al momento de la intervención quirúrgica es la variable más importante que se correlaciona en forma directa con la sobrevida. Una vez que la enfermedad se ha extendido fuera del riñón, la sobrevida pasa a ser función de las propiedades del tumor de progresar por extensión directa o a través de la diseminación metastásica.

La primera opción para abordar la enfermedad es la intervención quirúrgica en la que, dependiendo del desarrollo del tumor, se extirpara solo el tejido afectado o el órgano completo. Si el tratamiento se inicia en la etapa avanzada del desarrollo del tumor y si las metástasis han aparecido el pronóstico de los pacientes empeora.

Desde que en 1938 Bell (13) sugiriera basándose en sus estudios sobre autopsias que el tamaño tumoral tiene relación con el desarrollo de las metástasis en el CCR, se ha considerado un factor pronóstico, su argumento se basó en que solo 13 de 119 tumores menores de 5 cms dieron lugar a metástasis el 11%. Tumores mayores de 10 cms, 100 de 118 casos dieron lugar a metástasis, el 85%. En tumores menores de 3 cms, 3 de 65 casos en 4.6% metatizaron a distancia.

La clasificación del TNM para los primeros estadios (confinado al riñón) se basa en el tamaño tumoral, de hecho la usada actualmente se le realizó una subdivisión en la categoría T1 en base únicamente al tamaño. Dicha clasificación se debe a la constatación de que la supervivencia sin enfermedad es significativamente mejor en los pacientes con tumores menores de 4 cms (14).

Partard y colaboradores (15) proponen estatificar los estadios iniciales en relación a que han

tenido síntomas o no, ya que demuestran que la presencia de síntomas agrava el pronóstico.

El CCR se ha caracterizado por ser un tumor de comportamiento biológico imprevisible y equivoco a diferentes pautas terapéuticas. Esto se debe a la ausencia de conocimientos exactos sobre su etiología, un curso clínico muy variable con manifestaciones clínicas poco usuales y por su resistencia en estadios avanzados a diferentes modalidades terapéuticas. El conocimiento de las bases moleculares de la carcinogénesis del cáncer renal ha permitido identificar nuevas dianas terapéuticas en esta enfermedad. Se trata de fármacos que inhiben la angiogénesis y frenan la proliferación tumoral. Sunitinib es uno de los agentes (junto con sorafenib y beva-cizumab) que ha demostrado en diferentes ensayos clínicos mejorar el curso de los pacientes con CCR metastático, han abierto las puertas a una nueva era en el tratamiento de la enfermedad (16).

No existen diferencias significativas en relación a la supervivencia entre los estadios T1NOMO y T2NOMO, generalmente el incremento del tamaño del tumor primario se asocia a otros factores de mal pronóstico como infiltración vascular, afectación ganglionar, aumento del grado, infiltración de la grasa perirrenal. Cuando el tumor es incidental el pronóstico es mejor que cuando tiene manifestaciones clínicas.

El pronóstico de los pacientes con diagnóstico de CCR ha mejorado sensiblemente; sin embargo en estadios avanzados es aún un tumor asociado con una supervivencia muy limitada; entre el 90 y 95% de estos pacientes (estadio IV) fallecen en un intervalo de 5 años tras el diagnóstico y presenta una mediana de supervivencia entre 7 y 11 meses.

El CCR sigue suponiendo un reto en la práctica diaria del Urólogo puesto que presenta una incidencia creciente. El hecho de contar con mejores armas diagnósticas y terapéuticas, no ha sido posible rebajar la mortalidad que supone este tipo de tumor, siendo necesario ampliar conocimientos en el importante comportamiento y enfocar su manejo desde distintos puntos de vista con el objetivo de conseguir mejores resultados.

CONCLUSIONES

El diagnóstico de CCR incidental fue muy pobre, la traída clásica de hematuria, dolor y masa palpable fue la presentación más frecuente y representa la mayoría de las veces enfermedad avanzada. Los pacientes con síndrome paraneoplásicos tienen grave pronóstico con una baja supervivencia.

**BIBLIOGRAFÍA y LECTURAS
RECOMENDADAS (*lectura de interés y **
lectura fundamental)**

- **1. Ares VY, Campo AR. Factores pronósticos de la supervivencia en los pacientes intervenidos por cáncer de células renales. Arch Cir Gen Dig, Disponible en: <http://www.cirugest.com/revista/2007/07/2007-05-07.htm>, 2007
- 2. Volpe A, Jewett MA. The natural history of small renal masses. Nat Clin Pract Urol 2005;2(8):384.
- *3. Ares VY, Fragas VR. Carcinoma de células renales Incidental. Arch Esp Urol 2005; 58:417.
- 4. Luciani LG, Cestari R, Tallarigo C. Incidental renal cell carcinoma-age and stage characterization and clinical implications: study of 1,092 patients (1982-1997). Urol, 2000; 56:58.
- **5. Jacobsohn KM, Wood CG. Adjuvant therapy for renal cell carcinoma. Semin Oncol 2006; 33:576.
- 6. Gold PJ, Fefier A, Thompson TA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. Semin Urol Oncol, 1996; 4:216.
- 7. Flocks RH, Kadesky MC. Malignant neoplasms of the kidney: An analysis of 353 patients followed five years or more. J Urol, 1958; 79:196.
- **8. Mickisch GH, Mattes RH. Combination of surgery and immunotherapy in metastatic renal cell carcinoma. World J Urol , 2005; 23:191.
- **9. Malaeb BS, Martin DJ, Littooy FN, et al. The utility of screening renal carcinoma in an elderly asymptomatic population. BJU Int, 2005; 95:977.
- 10. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. Urol, 1998; 51:203.
- 11. Motzer RJ, Barder RH, Nancis DM. Renal cell carcinoma. N Engl J Med, 1996; 335:865.
- 12. Laski ME, Vugrin D. Paraneoplastic syndromes in hypenephroma. Semin Nephro, 1989; 7:123.
- *13. Bell ET. A classification of renal tumours with observation on the frequency of various types. J Urol 1938; 39:238.
- *14. Leibovich BC, Pantuck AJ, Bui MHT, et al. Current staging of renal cell carcinoma. Urol Clin N Am 2003; 30:481.
- **15. Patard JL, Shvarts O, Lam JS, et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based an international multicenter experience. J Urol 2004; 171:2181.
- *16. Robert J, Motzer, Thormas E, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. N Engl J Med, 2007; 356:115.