



# Seguimiento de los pacientes con adenocarcinoma renal según los grupos de riesgo del Sistema Universitario de Estadificación Integrado

Urdiales-Ortiz Alejandro, Santana-Ríos Zael, Camarena-Reynoso Héctor, Hernández-Castellanos Víctor, Merayo-Chalico Claudio, Saavedra-Briones Dorian, Fulda-Graue Santiago, Pérez-Becerra Rodrigo, Cantellano-Orozco Mauricio, Morales-Montor Jorge G., Pacheco-Gahbler Carlos.



## RESUMEN

**Objetivo:** Comprobar si la estratificación en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto demuestra diferencia en la recurrencia de los pacientes operados de adenocarcinoma renal.

**Métodos:** Estudio retrospectivo que incluyó a los pacientes operados de adenocarcinoma renal en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de enero de 1998 a diciembre de 2009. Se analizó el tiempo libre de recurrencia de todos los pacientes según los grupos de riesgo de Sistema Universitario de Estadificación Integrado (UISS).

**Resultados:** Se incluyeron un total de 89 pacientes con un tiempo de seguimiento promedio de 51 meses, durante este tiempo recurrieron 15 pacientes (16.8%). Se obtuvo una tasa libre de recurrencia a cinco años de 100%, 81% y 22% para el bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. El tiempo promedio a la recurrencia fue de 24 y 7.5 meses para el intermedio y alto riesgo, respectivamente; ningún paciente de riesgo bajo recurrió.

## ABSTRACT

**Objective:** To confirm whether there is a difference in recurrence through low risk, intermediate risk, and high risk staging in patients operated on for renal adenocarcinoma.

**Methods:** A retrospective study was carried out that included patients operated on for renal adenocarcinoma at the Hospital General "Dr. Manuel Gea González" within the time frame of January 1988 to December 2009. Recurrence-free survival was analyzed for all patients according to University Integrated Staging System risk groups.

**Results:** A total of eighty-nine patients with mean follow-up period of fifty-one months were included in the study. During that time there was recurrence in fifteen patients (16.8%). Recurrence-free rate at five years was 100% for the low risk group, 81% for the intermediate risk group, and 22% for the high risk group. Mean recurrence presentation was twenty-four months in the intermediate risk group and seven and a half months in the high risk group. There was no recurrence in the low risk group.

División de Urología. Hospital General Dr. Manuel Gea González. SSA.

Correspondencia: Alejandro Urdiales Ortiz. Calzada de Tlalpan 4800. Col Sección XVI, Delegación Tlalpan. Distrito Federal. 14080. Teléfono: 4000 3044. Correo electrónico: aleurdiales@hotmail.com

**Conclusiones:** Existe diferencia en el pronóstico de los pacientes con adenocarcinoma renal según el UISS. Deberán hacerse más estudios con mayor número de pacientes de diferentes instituciones para validarlo en la población mexicana.

**Palabras clave:** Adenocarcinoma renal, recurrencia, enfermedad libre de recurrencia, pronóstico, México.

**Conclusions:** *There is a difference in prognosis for renal adenocarcinoma patients using the University Integrated Staging System. Further studies need to be carried out with larger numbers of patients from different institutions in order to validate this system in the Mexican population.*

**Keywords:** *Renal adenocarcinoma, recurrence, recurrence-free disease, prognosis, Mexico.*

## ■ INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR) es la más letal de las neoplasias urológicas. Se presenta como enfermedad metastásica en aproximadamente 20% a 30% de los pacientes, y más de 40% de los casos eventualmente mueren de la enfermedad.<sup>1,2</sup>

La resección quirúrgica de la enfermedad clínicamente localizada continúa siendo el tratamiento de elección; sin embargo, 20% a 40% recurrirán después de la nefrectomía.<sup>2</sup> Esta alta tasa de recurrencia justifica la importancia del seguimiento a largo plazo. Definir las guías de seguimiento para éstos pacientes es importante tanto desde la perspectiva médica como económica, de manera que puedan detectarse tempranamente a los pacientes con enfermedad recurrente tratable, minimizando la utilización de estudios innecesarios sin sacrificar la sobrevida del paciente.

Existen múltiples factores pronósticos estudiados que ayudan a predecir la recurrencia del CCR, e incluyen el estadio tumoral, el grado histológico nuclear (Fuhrman), el estado de actividad del paciente (ECOG PS = *Eastern Cooperative Oncology Group performance status*) y los marcadores moleculares.<sup>3</sup> Sin embargo, el sistema *Tumor, Nodes, Metastasis* (TNM) ha sido el factor principal pronóstico que se ha utilizado. Utilizando la clasificación TNM de 1997 y la estadificación de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), la sobrevida específica de la enfermedad a cinco años es de 91%, 74%, 67% y 32%, respectivamente para los estadios I al IV.<sup>4</sup>

El grado tumoral es un factor pronóstico independiente para el CCR; según la clasificación de Fuhrman la tasa de sobrevida a cinco años es de 89%, 65% y 46% para los grados 1, 2 y 3 a 4 respectivamente, independientemente del estadio T.<sup>4</sup>

En pacientes con enfermedad estadio T1, la sobrevida específica de enfermedad a cinco años se ha reportado en 91%, 83%, 60% y 0% para los grados 1, 2, 3 y 4 respectivamente.<sup>4</sup> El mayor riesgo de recurrencia de CCR ocurre dentro de los primeros cinco años de la nefrectomía, siendo la mayoría dentro de los primeros tres años. A pesar de que se han señalado recurrencias hasta 30 años después de la nefrectomía, 43% ocurre durante el primer año.<sup>5,6</sup>

Los tumores T1 generalmente recurren entre 38 y 45 meses, mientras que los T3 lo hacen entre 17 y 28 meses después de la nefrectomía.<sup>7,8</sup> Las medias de recurrencia reportadas son de 7% con un tiempo promedio de 38 meses para los T1, 26% con tiempo promedio de 32 meses para el T2 y 39% con tiempo medio de 17 meses para los T3.<sup>7</sup>

Las metástasis del CCR se presentan más frecuentemente en los pulmones, y afectan de 3% a 16% de los pacientes después de la nefrectomía.<sup>6,7,9-11</sup> Las metástasis óseas ocurren en 2% a 8% de los pacientes después de la nefrectomía.<sup>6,7,10,11</sup> La incidencia de metástasis hepáticas va de 1% a 7%, y las cerebrales ocurren en 2% a 4% de los pacientes después de la nefrectomía.<sup>6,7,10,11</sup>

La mayoría de la enfermedad recurrente se detecta por estudios de laboratorio o imagen en pacientes asintomáticos en 50% a 80% de los casos, el resto se detecta en estudios de extensión en pacientes con síntomas como anorexia, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna y signos como caquexia, masa abdominal, adenopatías.<sup>2</sup>

Las herramientas de seguimiento incluyen la historia, el examen físico, laboratorios, pruebas de función hepática (PFH's), Rx de tórax y tomografía computarizada (TC).

**Tabla 1.** Sistema de Estadificación Integrado (UISS) para pacientes con CCR localizado.

	Bajo		Intermedio				Alto	
Estadio T	1	1	1	2	3	3	3	4
Fuhrman	1 - 2	1 - 2	3 - 4	X	1	2 - 4	2 - 4	X
ECOG PS	0	≥1	X	X	X	0	≥1	X

X = cualquier

Montie<sup>12</sup> propuso uno de los primeros protocolos de seguimiento para el CCR, que incluye historia, examen físico y laboratorios cada seis meses por cinco años iniciando un mes después de la nefrectomía. Una radiografía de tórax cada seis meses iniciando a los seis meses y una TC abdominal a los 12, 24 y 48 meses después de la nefrectomía. Sin embargo, con el advenimiento de la cirugía conservadora de nefronas se ha llevado un seguimiento con TC abdominal más frecuente, a cada seis meses por cinco años.<sup>13</sup>

Se han realizado protocolos de seguimiento basados en el estadio TNM, y si bien no hay un consenso, las recomendaciones son: para el T1 historia clínica, examen físico anual durante cinco años, Rx de tórax cada seis meses por tres años y luego anual hasta los cinco años; la mayoría acuerdan en no hacer TC abdominal.<sup>6,7,10,14</sup>

Las recomendaciones para T2 incluye historia, examen físico, laboratorios y Rx de tórax cada seis meses por tres años y luego anual hasta los cinco años y TC abdominal a los dos y cuatro años.<sup>14</sup>

Las recomendaciones para T3 y T4 incrementan la frecuencia de la TC abdominal a uno, tres y cinco años.<sup>14</sup> Luego de la nefrectomía parcial se recomienda TC abdominal cada seis meses por tres años y luego anual hasta el quinto año.<sup>14</sup>

La Universidad de California desarrolló el Sistema Universitario de Estadificación Integrado (por sus siglas en inglés UISS = *University Integrated Staging System*) basado en una estratificación de grupos de riesgo que combina el TNM, el ECOG PS y el grado nuclear (Fuhrman), validándolo con 4202 pacientes de ocho instituciones.<sup>15,16</sup> Categoriza a los pacientes en tres grupos de riesgo bajo, intermedio y alto (**Tabla 1**).

Para el CCR localizado la sobrevida a cinco años estimada en este estudio fue de 92%, 67% y 44% para el grupo de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente. Para el CCR metastásico, la sobrevida proyectada a tres años en este estudio fue de 37%, 23% y 12% para el grupo de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente.<sup>13</sup>

Basado en la estratificación del UISS, la historia natural del CCR y los tratamientos actuales, se realizaron las

siguientes recomendaciones de seguimiento: para los pacientes de bajo riesgo: historia, examen físico, laboratorios y Rx de tórax anual por cinco años y TC abdominal al segundo y cuarto año sin necesidad de seguimiento adicional después del quinto año. Para los pacientes de riesgo intermedio: historia, examen físico, laboratorios y Rx de tórax cada seis meses los primeros tres años, luego anual hasta los 10 años y TC abdominal al año y luego cada dos años hasta los 10 años de seguimiento. Para los pacientes de alto riesgo las recomendaciones son iguales que para el intermedio excepto la TC abdominal que se recomienda realizar cada seis meses los primeros dos años, luego anual hasta el quinto año y posteriormente cada dos años hasta el décimo año de seguimiento.<sup>8,17</sup>

No se recomienda seguimiento adicional a los pacientes con nefrectomía parcial excepto en los pacientes con CCR familiar como los portadores del síndrome von Hippel-Lindau que tienen una recurrencia ipsilateral de 80% en los primeros 10 años.<sup>18</sup>

## ■ MÉTODOS

Se realizó un estudio de una cohorte histórica descriptiva. Se incluyó a los casos con expediente completo, operados de adenocarcinoma renal en el Hospital General Dr. Manuel Gea González de enero de 1998 a diciembre de 2009. Se excluyó a los pacientes con metástasis en su presentación.

Se consideraron las siguientes variables: sexo, edad, T (tumor), N (ganglios), M (metástasis), informe histopatológico con Fuhrman, ECOG PS, seguimiento en meses a la fecha, fecha de recurrencia y/o muerte, sitio de recurrencia y método de diagnóstico utilizado para la misma.

Se llevó a cabo análisis con estadística descriptiva, medidas de tendencia central y dispersión. Para el análisis estadístico de tiempo libre de recurrencia se utilizaron curvas de Kaplan-Meier, considerando significativo  $p < 0.05$ .

Los cálculos estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software para Windows Stata/SE Ver 9.1, StataCorp LP. El comité de investigación y ética de nuestra institución aprobó la realización de este estudio.

## ■ RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 99 pacientes operados de adenocarcinoma renal en las fechas señaladas, de los que se excluyó a 10 pacientes con metástasis en su presentación, éstos últimos en estadio IV y grupo de riesgo alto.

**Tabla 2.** Características de los pacientes y porcentajes de recurrencia.

Característica	Nº de pacientes	Recurrencia (%)
ECOG PS		
0	80 (90%)	10/80 (12.5)
> = 1	9 (10%)	5/9 (56)
Fuhrman Fuhrman		
1	10 (11%)	0/10 (0)
2	41 (46%)	1/41 (2.4)
3	27 (30%)	10/27 (37)
4	11 (13%)	4/11 (36)
Estadio		
I	28 (32%)	0/28 (0)
II	42 (47%)	7/42 (17)
III	19 (21%)	8/19 (42)
IV*	0 (0)	0/0 (0)
Grupo Riesgo		
Bajo	22 (25%)	0/22 (0)
Intermedio	58 (65%)	8/58 (14)
Alto	9 (10%)	7/9 (78)

\*No se incluyó ningún paciente estadio IV por criterios de exclusión (metástasis)

De los 89 casos incluidos en el estudio, hubo 58 hombres (64%) y 32 mujeres (36%); el tiempo de seguimiento promedio fue de 51 meses (seis a 156), período durante el cual recurrieron 15 pacientes, con un porcentaje de 16.8%.

Se estratificaron a todos los pacientes según ECOG PS, Fuhrman, Estadio y Grupo de riesgo (**Tabla 2**); clasificando de bajo riesgo a 22 pacientes (25%), intermedio a 58 (65%) y alto a nueve (10%), con porcentajes de recurrencia de 0%, 14% y 78% respectivamente. Se calculó también el tiempo a la recurrencia según ECOG PS, Fuhrman, Estadio y Grupo de riesgo (**Tabla 3**), obteniendo un promedio de tiempo de recurrencia de 24 meses para el grupo de riesgo intermedio y de 7.5 meses para el alto; los porcentajes libres de recurrencia a cinco años fueron de 100%, 81% y 22% para los grupos bajo, intermedio y alto respectivamente (**Imagen 1**).

El tiempo libre de recurrencia demostró ser diferente entre los pacientes con ECOG PS 0 y  $\geq 1$ , entre los pacientes con Fuhrman 1 - 2 y 3 - 4, y entre los pacientes con Estadios I, II y III (**Imagen 2 a 4**); todos los pacientes con Estadio IV debutaron como metastásicos por lo que fueron excluidos del estudio.

El sitio de recurrencia más frecuente fue el pulmón en 80% de los casos, seguido de la recurrencia local, hígado y hueso (**Tabla 4**), todos diagnosticados según estudios de imagen durante el tiempo de seguimiento,

**Tabla 3.** Tiempo a la recurrencia en meses y porcentaje libre de recurrencia a cinco años.

Característica	Tiempo a la recurrencia	% libre de recurrencia 5 años
ECOG PS		
0	5 – 56 m (21 m)	84%
> = 1	5 – 11 (8 m)	44%
Fuhrman Fuhrman		
1	---	100%
2	23 m	97%
3	5 – 56 m (18 m)	54%
4	8 – 16 m (12 m)	55%
Estadio		
I	---	100%
II	8 – 56 m (27 m)	78%
III	5 – 13 m (7 m)	53%
IV*	---	0%
Grupo Riesgo		
Bajo	---	100%
Intermedio	5 – 56 m (24 m)	81%
Alto	5 – 13 m (7.5 m)	22%

\* No se incluyeron pacientes en estadio IV, por criterios de exclusión (metástasis)

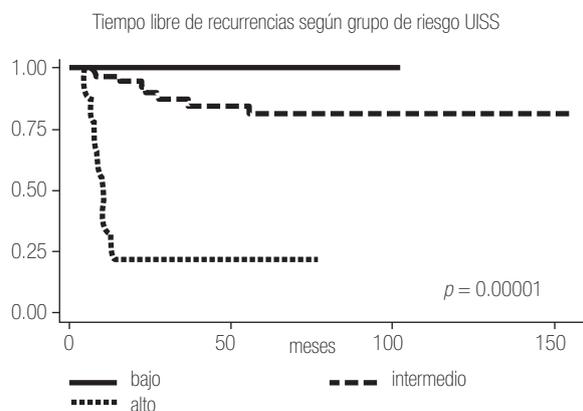
sólo uno de los pacientes presentó síntomas (dolor óseo) que indicó el estudio diagnóstico.

## ■ DISCUSIÓN

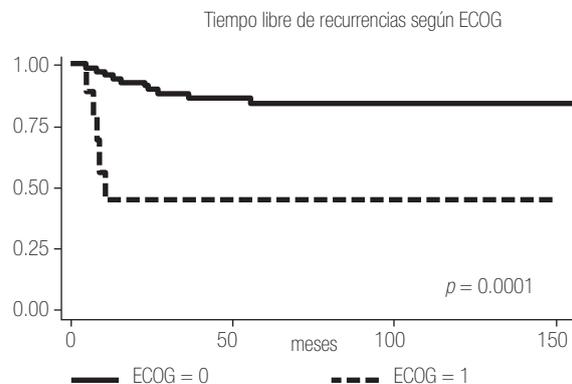
A diferencia de la bibliografía internacional, sólo 10% de nuestros pacientes debutaron con enfermedad metastásica y la tasa de recurrencia fue ligeramente menor que la informada (16.8% vs. 20% a 40%),<sup>2</sup> probablemente por el número pequeño de nuestra muestra en comparación a los grandes estudios de seguimiento reportados.<sup>1,2,15,16</sup>

Al igual que en la bibliografía, evidenciamos en nuestro estudio que tanto el ECOG PS, como el Fuhrman y el Estadio son factores que confieren pronóstico independiente a los pacientes, y se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el ECOG PS 0 y 1, el Fuhrman 1-2 y el 3-4 y entre los Estadios I, II, III y IV (**Imagen 1 a 4**); por lo que el UISS parece conferir un pronóstico más certero que únicamente el Estadio al tomar en cuenta todos los factores de riesgo.

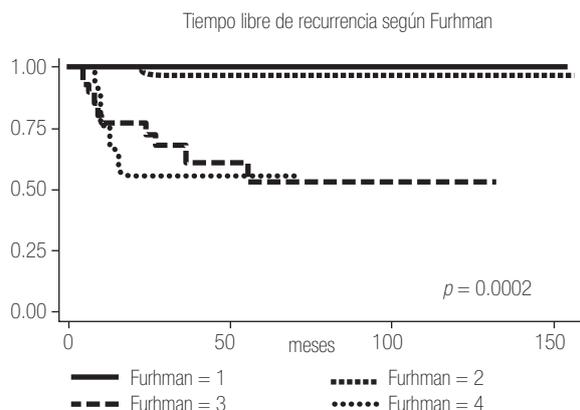
Luego de haber validado el sistema UISS, Lam y colaboradores<sup>17</sup> realizaron el primer estudio aplicando éste con 365 pacientes de los que 93 (25%), 207 (56%) y 65 (19%) fueron clasificados como bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente, obteniendo una tasa libre de recurrencia a cinco años de 90.4%, 61.8% y 41.9%, respectivamente. El tiempo promedio a la recurrencia fue



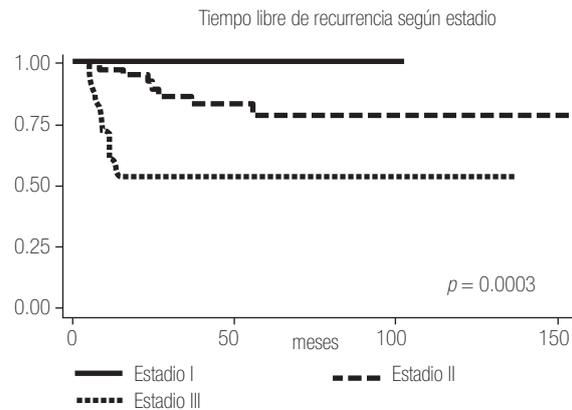
**Imagen 1.** Análisis de Kaplan-Meier sobre el tiempo libre de recurrencia en meses según los grupos de riesgo UISS.



**Imagen 2.** Análisis de Kaplan-Meier sobre el tiempo libre de recurrencia en meses según ECOG PS.



**Imagen 3.** Análisis de Kaplan-Meier sobre el tiempo libre de recurrencia en meses según Furhman.



**Imagen 4.** Análisis de Kaplan-Meier sobre el tiempo libre de recurrencia en meses según estadio.

de 28.9%, 17.8% y 9.5% meses, respectivamente para este estudio.<sup>17</sup> Comparando los resultados con nuestro estudio vemos que también la mayor parte de nuestros pacientes (65%) pertenecen al grupo de riesgo intermedio y el número de pacientes de riesgo bajo fue de 25% al igual que el estudio de Lam, lo que nos indica que estamos diagnosticando tempranamente a la mayoría de nuestros pacientes, hecho positivo en términos de supervivencia. Llama la atención que ninguno de nuestros pacientes de bajo riesgo recurrió, probablemente por falta de seguimiento a más largo plazo en algunos de ellos, así como el menor número de pacientes incluidos en nuestro estudio. También observamos un peor pronóstico en nuestros pacientes de alto riesgo con una tasa libre de recurrencia a cinco años de 22% vs. 40% del

estudio de Lam, probablemente por lo avanzado de la enfermedad a su momento de presentación así como a la falta de tratamiento coadyuvante en la mayoría de nuestros pacientes con enfermedad avanzada.

En general consideramos que el sistema UISS demostró ser útil en nuestros pacientes y podemos utilizarlo para optimizar su seguimiento, aunque se necesitan más estudios con mayor número de pacientes de diferentes instituciones para poder validarlo en la población mexicana.

## ■ CONCLUSIONES

Existe diferencia en el pronóstico de nuestros pacientes con adenocarcinoma renal según la estratificación de

**Tabla 4.** Sitios de recurrencia.

Sitio	Pulmón	Hígado	Hueso	Local
Nº Pacientes	12 (80%)	1 (7%)	1 (7%)	3 (20%)

grupos de riesgo del Sistema Universitario de Estadificación Integrado (UISS).

Existen factores pronósticos independientes como el Fuhrman y el ECOG PS, además del estadio, por lo que deben ser tomados en cuenta para el seguimiento.

Deberán hacerse más estudios con mayor número de pacientes de diferentes instituciones para validarlo en la población mexicana.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Jemal A, Murray T, Ward E, et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin* 2005;55:10-30.
- Janzen NK, Kim HL, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance after radical or partial nephrectomy for localized renal cell carcinoma and management of recurrent disease. *Urol Clin North Am* 2003;30:843-52.
- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005;173:1853-62.
- Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000;163:1090-5; quiz 1295.
- McNichols DW, Segura JW, DeWeerd JH. Renal cell carcinoma: long-term survival and late recurrence. *J Urol* 1981;126:17-23.
- Ljungberg B, Alamdari FI, Rasmuson T, Roos G. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy. *BJU Int* 1999;84:405-11.
- Levy DA, Slaton JW, Swanson DA, Dinney CP. Stage specific guidelines for surveillance after radical nephrectomy for local renal cell carcinoma. *J Urol* 1998;159:1163-7.
- Lam JS, Leppert JT, Figlin RA, Beldegrun AS. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. *Curr Urol Rep* 2005;6:7-18.
- Stephenson AJ, Chetner MP, Rourke K, et al. Guidelines for the surveillance of localized renal cell carcinoma based on the patterns of relapse after nephrectomy. *J Urol* 2004;172:58-62.
- Sandock DS, Seftel AD, Resnick MI. A new protocol for the followup of renal cell carcinoma based on pathological stage. *J Urol* 1995;154:28-31.
- Hafez KS, Novick AC, Campbell SC. Patterns of tumor recurrence and guidelines for follow-up after nephron sparing surgery for sporadic renal cell carcinoma. *J Urol* 1997;157:2067-70.
- Montie JE. Follow-up after partial or total nephrectomy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1994;21:589-92.
- Chin AI, Lam JS, Figlin RA, et al. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol* 2006;8:1-7.
- Uzzo RG, Novick AC. Surveillance strategies following surgery for renal cell carcinoma. In: Beldegrun AS, Ritchie AW, Figlin RA, et al, Eds. *Renal and Adrenal Tumors: Biology and Management*. New York: Oxford University Press; 2003.pp.324-330.
- 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.
- Patard JJ, Kim HL, Lam JS, et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004;22:3316-22.
- Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466-72.
- Steinbach F, Novick AC, Zincke H, et al. Treatment of renal cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease: a multicenter study. *J Urol* 1995;153:1812-6.