



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

**“FACTORES PRONÓSTICO DE SOBREVIDA Y DE RECURRENCIA
DEL CÁNCER RENAL AVANZADO NO METASTÁSICO, ASOCIADO
A TROMBO TUMORAL POST TRATAMIENTO QUIRÚRGICO”**

AUTOR: JOSÉ GUSTAVO FALCON MAURATE

ASESOR: DR GILMER DÍAZ PEREZ

LIMA - PERÚ

2020

1.- RESUMEN:

Este proyecto de investigación se centra en el estudio de pacientes con diagnóstico de cáncer renal avanzado no metastásico asociado a trombo tumoral, el interés por conocer el pronóstico en general de este tipo de pacientes, y la falta de estudios en nuestro medio nos lleva a la interrogante que se pretende responder con este estudio, el cual tiene como objetivo calcular la sobrevida global de los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, así mismo identificar los factores pronóstico de sobrevida y recurrencia; el estudio que se realizará será de tipo descriptivo retrospectivo, se llevará a cabo con los pacientes del departamento de urología oncológica del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas que cumplan los criterios de inclusión en el periodo comprendido desde el 2005 al 2015, la recolección de datos se realizará con una ficha elaborada para este estudio, el análisis de la sobrevida se realizará con el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier, para evaluar los factores de riesgos se utilizará el estadístico Regresión de COX y todo el análisis estadístico se realizará con el programa estadístico informático SPSS 21.0.

Palabras clave: Cáncer renal avanzado, trombo tumoral, sobrevida, recurrencia.

2.- INTRODUCCIÓN:

El carcinoma de células renales (CCR) comprende aproximadamente el 3.8% de todos los nuevos cánceres, con una edad mediana en el diagnóstico de 64 años, se calcula que 73,820 estadounidenses serán diagnosticados con cáncer de riñón y pelvis renal, y aproximadamente 4,770 morirán por dicha enfermedad en los Estados Unidos en el 2019 (1). En las últimas dos décadas, la incidencia de CCR aumentó aproximadamente un 2.5%, tanto en todo el mundo como en Europa (2); a pesar de ser el tercer tumor urológico más prevalente en varones y el segundo en las mujeres, continúa siendo el más letal, con una mortalidad cáncer específica cercana al 40%(3).

La incidencia varía a nivel mundial, con las tasas más altas en países desarrollados como América del Norte y Europa, las tasas más bajas se encuentran en Asia y África(4). Existe predominio por el sexo masculino respecto al femenino de 1.5:1; con una incidencia máxima entre 60 y 70 años (5). En Lima metropolitana la relación es de 7,6/ 100 000 para varones versus 3,3/ 100 000 para mujeres (6). En el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas se atienden aproximadamente 180 pacientes con cáncer renal localmente avanzado, de los cuales al menos 50 son pacientes que reciben tratamiento quirúrgico (6).

Los factores de riesgo etiológicos incluyen el tabaquismo, la obesidad, la hipertensión arterial, el antecedente familiar de primer grado con cáncer renal también aumenta el riesgo de CCR. Una serie de otros factores asociados con un mayor o menor riesgo de CCR

incluyen hábitos dietéticos específicos, exposición ocupacional a carcinógenos específicos, paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos, nefrolitiasis y hepatitis viral (7-9).

El 85% de los tumores renales corresponde a carcinoma de células renales y el 70% son de tipo histológico de células claras, otros tipos de células menos comunes incluyen los tumores papilares, cromóforos, y del conducto de Bellini (conducto colector) y el carcinoma medular que es un tipo histológico raro y el más agresivo (10).

Una característica biológica del carcinoma de células renales (CCR) es la invasión del sistema venoso, observándose en 5-36% de los pacientes con cáncer renal localmente avanzado. Hay dos tipos principales de compromiso vascular, la invasión de la vena renal y de la vena cava inferior, siendo el primero el tipo principal que representa el 60-78%, otros estudios describen el compromiso de la vena cava inferior del 4 al 10%; extensión por encima del hígado del 10 al 25% y solo el 1% llega a la aurícula derecha (11).

Varios estudios han indicado que los pacientes con CCR con trombo tumoral tienen una sobrevida deficiente, con presencia de invasión de ganglios linfáticos, con metástasis a distancia e invasión de la pared de la vena cava inferior, los mismos que fueron establecidos como factores pronósticos independientes (12-13).

Los datos de sobrevida postquirúrgicos informados para carcinoma de células renales asociado a trombo tumoral varían significativamente. La tasa de supervivencia general a 5 años varía de 34.0 a 71.0% (14), mientras que la supervivencia para pacientes con trombo tumoral en la vena renal se registra en 50.9 a 65.0% (15).

Algunos estudios han investigado la importancia pronóstica de muchos factores en pacientes con CCR con extensión venosa, tales como tamaño del tumor, nivel del trombo tumoral, subtipo histológico, grado de Fuhrman, estadiaje nodal o ganglionar y metástasis a distancia, así mismo el nivel de trombo tumoral (16-18). El CCR con trombo tumoral venoso, son tumores agresivos pertenecientes al estadio T3 y se asocian con un mal pronóstico (19). Algunos estudios concluyen que los niveles de trombo tumoral más altos están asociados a peor pronóstico, como también algunos estudios demostraron no ser significativos (20).

Independientemente del sistema de clasificación utilizado, los principales puntos de referencia anatómicos son las venas hepáticas, el diafragma y la aurícula derecha. Todos los trombos tumorales deben ser descritos en base a estas estructuras, ya que el abordaje quirúrgico y las maniobras técnicas están dictados en relación con estos reparos.

Además del tamaño del tumor, el nivel de trombo, las características patológicas y la invasión de grasa peri renal han sido reconocidos recientemente como factores pronósticos en los pacientes post operados con CCR con trombo tumoral (17; 21; 22).

La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento para todas las etapas del CCR; está bien documentado que los pacientes con CCR y trombo tumoral venoso pueden beneficiarse significativamente de la resección quirúrgica radical, incluso aquellos con metástasis a distancia. (23-24).

El manejo de pacientes con CCR con afectación venosa ha cambiado en las últimas décadas con técnicas quirúrgicas avanzadas, en particular el desarrollo de bypass cardiopulmonar, más cirujanos pueden extirpar quirúrgicamente trombos más extensos; recientemente la técnica laparoscópica fue introducido dentro las estrategias quirúrgicas para estos pacientes, debido a sus ventajas en la movilización renal y el control de la pérdida de sangre (24-25).

Como ya se mencionó anteriormente la extirpación quirúrgica sigue siendo el tratamiento estándar para el carcinoma renal no metastásico, sin embargo aproximadamente 30 a 40% de los pacientes posiblemente experimentan recurrencia de la enfermedad después de la cirugía radical primaria (26).

A comparación de otros tipos de cáncer, la recurrencia generalmente ocurre dentro de los 5 años posteriores a la cirugía radical primaria. En el carcinoma renal, se ha reportado que el 4.3–9.6% de los pacientes pueden permanecer sin recurrencia dentro los primero 5 a 10 años después de la cirugía, o eventualmente podrían desarrollar recurrencia, siendoa así que la recurrencia tardía representa una característica específica del cáncer renal (27). Varios estudios han informado las características clínico-patológicas y los factores de riesgo de los pacientes con cáncer renal con recurrencia tardía, no logrando determinarlos por completo, y su mecanismo sigue siendo poco conocido (28).

Solo unos pocos estudios en nuestro medio se han centrado en la supervivencia a largo plazo posquirúrgica de pacientes con cáncer renal localmente avanzado asociado a trombo tumoral.

En este estudio, nos centraremos en los factores pronósticos de sobrevida y de recurrencia de los pacientes con cáncer renal localmente avanzado no metastásico asociado a trombo tumoral, después de la cirugía radical más trombectomía. En vista que los casos que se incluirán en el estudio son de cáncer renal localmente avanzado, se podría establecer protocolos de seguimiento de los pacientes, según factor pronóstico específico, ante una posible recurrencia de la enfermedad y su detección temprana para una intervención oportuna; así mismo este estudio podría servir como base para futuras investigaciones que nos ayudarían comprender mejor esta enfermedad en sus distintos ámbitos, desde la promoción y prevención hasta las terapias Diana o Target que en la actualidad viene ganando campo.

3.- OBJETIVOS:

- Calcular la sobrevida global de los pacientes con cáncer renal avanzado no metastásico asociado a trombo tumoral operados en el INEN desde el 2005 hasta el 2015.
- Identificar los factores de riesgo que influyen en la sobrevida de los pacientes con cáncer renal localmente avanzado no metastásico asociado a trombo tumoral post operados en el INEN desde el 2005 hasta el 2015.
- Calcular la tasa de recurrencia de enfermedad y lugar de recurrencia en los pacientes operados por cáncer renal avanzado no metastásico asociado a trombo tumoral en el INEN desde el 2005 hasta el 2015.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS:

A. DISEÑO DEL ESTUDIO:

El tipo de diseño que se propone para el estudio es de tipo descriptivo retrospectivo.

B. POBLACIÓN:

se incluirán a los pacientes del departamento de urología oncológica del instituto nacional de enfermedades neoplásicas, en el periodo comprendido desde el 2005 al 2015.

se tomarán como criterios de inclusión:

- pacientes que fueron operados en el periodo comprendido de nefrectomía radical más trombectomía.
- pacientes con informe de anatomía patológica completo.
- pacientes con sin evidencia de metástasis.
- pacientes con seguimiento e información completos.

C. DEFINICIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES:

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	
		ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDICIÓN
GÉNERO	Cualitativa	Nominal	femenino/ masculino
EDAD	Cuantitativa	De razón	años
IMC	Cuantitativa	De razón	kilogramos/m ²
LATERALIDAD	Cualitativa	Nominal	izquierda/ derecha
SÍNTOMAS	Cualitativa	Nominal	presencia/ ausencia: - hematuria - dolor - Síndrome paraneoplásicos - asintomático
ESTADIO TNM	Cualitativa	Ordinal	según TNM (8va. edición) Tamaño tumoral (T): cm compromiso ganglionar (N): presencia/ ausencia
NIVEL DE TROMBO	Cualitativa	Ordinal	según clasificación de la clínica Mayo: - Nivel I (renal) - Nivel II (infrahepatico) - Nivel III (intrahepático) - Nivel IV (atrial)
CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO	Cualitativa	Nominal	- invasión de pared de la vena - friable - Compacto

TIPO HISTOLÓGICO	Cualitativa	Nominal	- células claras - papilar - cromóforo - otros
GRADO HISTOLÓGICO	Cualitativa	Ordinal	según grado Fhurman: G1, G2, G3, G4
DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE	Cualitativa	Nominal	presencia/ ausencia
LUGAR DE RECURRENCIA	Cualitativa	Nominal	- pulmonar - óseo - cerebro - ganglionar - locoregional - múltiples sitios - otros
TIEMPO DE SEGUIMIENTO	Cuantitativa	De razón	- meses

D. PROCEDIMIENTOS Y TÉCNICAS.

El estudio se realizará con los pacientes que fueron sometidos a cirugía por cáncer renal localmente avanzado asociado a trombo tumoral no metastásico, dentro del periodo establecido, con seguimiento según el protocolo del departamento de urología oncológica del instituto nacional de enfermedades neoplásicas.

Las variables a analizar serán la edad, género, el índice de masa corporal, la lateralidad, síntomas como hematuria, dolor lumbar, síndromes paraneoplásicos como hipercalcemia, anemia, fiebre de origen desconocido y pérdida de peso, los cuales serán valorados si están ausentes o presentes. El estadio al momento del diagnóstico que se realizará según el TNM de la AJCC de la octava edición de la AJCC, dado por el tamaño tumoral (T), el estado ganglionar (N) y como el estudio se realizará en pacientes sin evidencia de metástasis, todos los pacientes incluidos serán M0. Los tipos histológicos que se incluirán serán los más prevalentes según la evidencia existente, de células claras, papilar, cromóforo y otros no muy prevalentes que se pudieran identificar, el grado de diferenciación se valorará según la clasificación de Fuhrman desde G1- G4, así también se evaluará la presencia o ausencia de diferenciación sarcomatoide dentro del informe patológico. Las características del trombo serán evaluadas por la invasión de la pared venosa, si son friables o compactos; la extensión del mismo serán evaluados según la clasificación de la clínica

Mayo en cuatro niveles, nivel I, que se extiende de la vena renal hasta dos centímetros por encima del ostium de la vena renal dentro de la vena cava inferior, nivel II que se extiende por encima de dos centímetros del ostium de la vena renal en la VCI y por debajo de la confluencia de las venas hepáticas, debajo de la cava intrahepática, nivel III, se extiende dentro de la porción intrahepática de la vena cava, debajo del diafragma, nivel IV se extiende por arriba del diafragma dentro de la aurícula derecha. Además se evaluará el sitio de recurrencia en el tiempo de seguimiento, esto será reportado según los lugares que ya se evidenciaron en otros estudios como a nivel pulmonar, óseo, cerebro, ganglionar, locorregional, múltiples sitios y otros no muy frecuentes.

E. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO:

No se identifican conflictos éticos en el estudio, tampoco hay la necesidad de consentimiento informado, dado que los datos serán obtenidos de las historias clínicas, reportes operatorios del departamento de Urología Oncológica y sistemas de datos del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas (sis-INEN2).

F. PLAN DE ANÁLISIS:

El análisis para determinar la sobrevida se realizará con con el estimador no paramétrico de Kaplan-Meier, para evaluar los riesgos que afectan la sobrevida en la población se utilizará el estadístico Regresión de COX.

Todo el análisis estadístico se realizará con el programa estadístico informático SPSS 21.0.

5.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 2010; 7:245.
2. «Epidemiology, pathology, and pathogenesis of renal cell carcinoma - UpToDate». Accedido 5 de mayo de 2019 https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/epidemiology-pathology-and-pathogenesis-of-renal-cell-carcinoma?search=renal%20cancer&source=search_result&selectTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3.
3. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: The impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:212.
4. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol* 2015; 67:519.
5. Siemer S, Hack M, Lehmann J, et al. Outcome of renal tumors in young adults. *J Urol* 2006; 175:1240.
6. Luis Meza Montoya. manual de cancer urologico, diagnóstico y manejo. Primera. Lima: San Marcos, 2017.

7. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JW, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol* 2016; 70:458.
8. Zucchetto A, Dal Maso L, Tavani A, et al. History of treated hypertension and diabetes mellitus and risk of renal cell cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:596.
9. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol* 2008; 168:268.
10. Shuch B, Amin A, Armstrong AJ, et al. Understanding pathologic variants of renal cell carcinoma: distilling therapeutic opportunities from biologic complexity. *Eur Urol* 2015; 67: 85–97
11. Martínez-Salamanca, Juan I., Estefania Linares, Javier González, Roberto Bertini, Joaquín A. Carballido, Thomas Chromecki, Gaetano Ciancio, et al. «Lessons Learned from the International Renal Cell Carcinoma-Venous Thrombus Consortium (IRCC-VTC)». *Current Urology Reports* 15, n.º 5 (mayo de 2014): 404. <https://doi.org/10.1007/s11934-014-0404-7>.
12. Miyake H, Terakawa T, Furukawa J, Muramaki M, Fujisawa M. Prognostic significance of tumor extension into venous system in patients undergoing surgical treatment for renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38(7):630–6.
13. Chen X, Li S, Xu Z, Wang K, Fu D, Liu Q, et al. Clinical and oncological outcomes in Chinese patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension: single-center experience. *World J Surg Oncol.* 2015;13:14
14. Gu L, Wang Z, Chen L, Ma X, Li H, Nie W, et al. A proposal of post-operative nomogram for overall survival in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus. *J Surg Oncol.* 2017;115(7):905–12.
15. Sidana A, Goyal J, Aggarwal P, Verma P, Rodriguez R. Determinants of outcomes after resection of renal cell carcinoma with venous involvement. *Int Urol Nephrol.* 2012;44(6):1671–9.
16. J. I. Martínez-Salamanca, W. C. Huang, I. Millán et al., “Prognostic impact of the 2009 UICC/AJCC TNM staging system for renal cell carcinoma with venous extension,” *European Urology*, vol.59, no.1, pp.120–127, 2011.
17. B. Wagner, J.-J. Patard, A. Mejean et al., “Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma,” *European Urology*, vol.55, no.2, pp.452–460, 2009
18. C. Zhang, X. Li, H. Hao, W. Yu, Z. He, and L. Zhou, “The correlation between size of renal cell carcinoma and its histopathological characteristics: a single center study of 1867 renal cell carcinoma cases,” *BJU International*, vol. 110, no. 11, pp.E481–E485, 2012.
19. H. L. Kim, A. Zisman, K.-R. Han, R. A. Figlin, and A. S. Belldegrun, “Prognostic significance of venous thrombus in renal cell carcinoma. Are renal vein and inferior vena cava involvement different?” *Journal of Urology*, vol. 171, no. 2, pp. 588–591, 2004.
20. M. L. Blute, B. C. Leibovich, C. M. Lohse, J. C. Cheville, and .Zincke, “The Mayo-Clinic experience with surgical management complications and outcome for patients with renal cell carcinoma and venous tumour thrombus,” *BJU International*, vol.94, no.1, pp.33–41, 2004

21. V. Ficarra, G. Novara, M. Iafrate et al., "Proposal for reclassification of the TNM staging system in patients with locally advanced (pT3-4) renal cell carcinoma according to the cancer-related outcome," *European Urology*, vol. 51, no. 3, pp. 722–731, 2007.
22. R.H. Thompson, J.C. Cheville, C.M. Lohse et al., "Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy," *Cancer*, vol. 104, no. 1, pp. 53–60, 2005.
23. Baillargeon-Gagné S, Jeldres C, Lughezzani G, et al. A comparative population-based analysis of the rate of partial vs radical nephrectomy for clinically localized renal cell carcinoma. *BJU Int* 2010; 105: 359–64.
24. Ciancio, Gaetano, Murugesan Manoharan, Devendar Katkoori, Rosely De Los Santos, y Mark S. Soloway. «Long-Term Survival in Patients Undergoing Radical Nephrectomy and Inferior Vena Cava Thrombectomy: Single-Center Experience». *European Urology* 57, n.º 4 (abril de 2010): 667-72. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2009.06.009>.
25. Henderson, Alastair, Declan Murphy, Kirubanand Jaganathan, William W. Roberts, J. Stuart Wolf, y Abhay Rané. «Hand-Assisted Laparoscopic Nephrectomy for Renal Cell Cancer with Renal Vein Tumor Thrombus». *Urology* 72, n.º 2 (agosto de 2008): 268-72. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2008.02.026>.
26. Sun, Maxine, y Toni K. Choueiri. «Kidney Cancer: Recurrence in Renal Cell Carcinoma: The Work Is Not Done». *Nature Reviews Urology* 13, n.º 5 (mayo de 2016): 246-47. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2016.57>.
27. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC *et al.* Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology* 2011; 78: 1101–6.
28. Park YH, Baik KD, Lee YJ *et al.* Late recurrence of renal cell carcinoma >5 years after surgery: clinicopathological characteristics and prognosis. *BJU Int.* 2012; 110: E553–8.

6.- PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA:

A.- PRESUPUESTO:

Gastos Generales	Tipo de Servicio	Unidad	Valor de Unidad (S/.)	Total (S/.)	Financiadora
Logística	Asesoría y consultoría	01	0	0	Recursos propios
	Asesoría Externa	01	1500	1500	Recursos propios
Servicios generales	Personal de apoyo	02	950	1900	Recursos propios
Insumos	De escritorio y varios	-	-	200	Recursos propios
TOTAL				3600	Recursos propios

B.- CRONOGRAMA:

ACTIVIDAD	MAR 2019	ABR 2019	MAY 2019	JUN 2019	JUL 2019	AGO 2019	SET 2019	OCT 2019
observación y caracterización del problema	X							
elaboración del proyecto de tesis		X						
presentación del proyecto de tesis			X					
revisión y selección de HC				X	X			
recolección de datos					X	X		
análisis e interpretación de datos						X	X	
redacción y presentación del informe final de la tesis								X

7.- ANEXOS:

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS			
APELLIDOS Y NOMBRES:			HC:
EDAD:	PESO:	TALLA:	IMC::
DX:			LADO:
CIRUGÍA:		FECHA:	DERECHA: () IZQUIERDA: ()
ESTADIO:	T: tamaño:	N:	M:
CLASIFICACIÓN DE TROMBO: (clasificación de la clínica de Mayo)		NIVEL I: () NIVEL III: ()	NIVEL II: () NIVEL IV: ()
CARACTERÍSTICAS DEL TROMBO		INVADE PARED	SÍ () NO ()
		FRIABLE	SÍ () NO ()
		COMPACTO	SÍ () NO ()
CUADRO CLÍNICO:			
HEMATURIA: (SÍ) (NO)	DOLOR LUMBAR: (SÍ) (NO)	SD. PARANEOPLÁSICO: (SÍ) (NO)	ASINTOMÁTICO: (SÍ) (NO)
TIPO HISTOLÓGICO:		CÉLULAS CLARAS: () PAPILAR: ()	CROMÓFOBO: () OTROS: ()
GRADO HISTOLÓGICO:		G1: () G2: ()	G3: () G4: ()
DIFERENCIACIÓN SARCOMATOIDE:		PRESENTE:: ()	AUSENTE: ()
RECURRENCIA:		LUGAR:	TIEMPO DE SEGUIMIENTO
		PULMÓN ÓSEO: CEREBRO: GANGLIONAR: LOCOREGIONAL: MÚLTIPLES ÓRGANOS: OTROS:MESESMESESMESESMESESMESESMESESMESES