

¿Existen diferencias clínicas, patológicas y evolutivas del cáncer renal en relación con la edad?

Are there Clinical, Pathological and Evolutionary Differences in Renal Cancer Related to Age?

Bengio Ruben G, Arribillaga Leandro, Epelde Javier, Cordero Esteban, Guevara Matias, Outton Guillermo

Centro Urológico Profesor Bengió, Córdoba, Argentina.

Objetivos: Evaluar las características clínicas, patológicas y evolutivas en diferentes grupos etarios con cáncer renal.

Materiales y métodos: Se llevó a cabo un análisis retrospectivo, descriptivo y analítico de 269 pacientes con carcinoma de células renales. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la edad al momento del diagnóstico: <50 años, entre 50 y 65 años y >65 años. En cada grupo se evaluaron características clínicas (edad, sexo, presencia de manifestaciones clínicas), patológicas (diámetro tumoral, tipo histológico, estadio patológico [TNM 2009], grado histológico, presencia de necrosis coagulativa, invasión microvascular, presencia de elementos sarcomatoides, compromiso de la grasa periférica, compromiso vascular macroscópico de vena renal o cava inferior e invasión ganglionar) y presencia de metástasis a distancia al diagnóstico. El análisis univariado de las variables categóricas fue realizado por el método de chi cuadrado o test de Fischer según correspondiera; las variables continuas fueron calculadas según el test de Student. Los puntos principales del trabajo, la sobrevida libre de metástasis y la sobrevida cáncer-específica fueron evaluados mediante el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos fueron evaluadas por el *Log-Rank test*.

Resultados: De los 269 pacientes estudiados, 40 (14,88%) corresponden a <50 años, 136 (50,55%) corresponden a pacientes entre 50 y 65 años y 93 (34,57%) corresponden a pacientes >65 años de edad. No existieron diferencias significativas al evaluar variables clínicas. Los pacientes <50 años presentaron mayor número de nefrectomías parciales ($p=0,04$), menor grado histológico ($p=0,05$), necrosis coagulativa ($p=0,002$), infiltración de la grasa periférica ($p=0,02$) y compromiso ganglionar ($p=0,05$). La sobrevida libre de metástasis a 5 años en pacientes <50 años fue del 95%; en los grupos entre 50-65 años y >65 años fue del 70% y el 71%, respectivamente, con diferencias significativas (Log-Rank test=0,004). De la misma manera, al comparar la sobrevida cáncer-específica a 5 años entre los grupos se pudo evidenciar que las diferencias también fueron significativas a favor de pacientes <50 años (<50 años del 98%, 50-65 años del 79% y >65 años del 83%; *Log-Rank test*=0,02).

Conclusiones: En nuestra serie, los pacientes >50 años de edad se asociaron a características patológicas y evolutivas desfavorables al ser comparados con pacientes de menor edad. Sin embargo, creemos que el seguimiento no debiera limitarse exclusivamente a la edad, sino que debiera incluir el resultado de todas las variables pronósticas de malignidad en cáncer renal

Objectives: To evaluate clinical, pathological and evolutionary characteristics in different age groups with renal cancer.

Materials and methods: A retrospective, descriptive and analytics analysis of 269 patients with renal cell cancer was made. Patients were divided in three groups according to age at the moment of diagnosis: <50 years old, between 50 y 65 years old and >65 years old. In each group clinical (age, sex, presence of clinical manifestations), pathological (tumor diameter, histological type, pathological stage (TNM2009), histological grade, presence of coagulative necrosis, microvascular invasion, presence of sarcomatoid elements, peripheral fat compromise, renal vein or inferior cava vein macroscopic vascular compromise, and nodes invasion) characteristics and presence of distance metastasis at diagnosis were evaluated. Univariate analysis of categorical variables was made by Chi square or Fischer test just as correspond; continuous variables were calculated by Student test. Main points, metastasis free and cancer-specific survival, were evaluated by Kaplan-Meier method and differences between groups by the Log-Rank test.

Results: Of 269 patients studied, 40 (14.88%) were <50 years old group, 136 (50.55%) between 50 and 65 years old group and 93 (34.57%) >65 years old group. There are no significant differences when we evaluate clinical variables. Patients in <50 years old group had higher number of nephron-sparing surgery ($p=0.04$), lower histological grade ($p=0.05$), coagulative necrosis ($p=0.002$), peripheral fat invasion ($p=0.02$) and node invasion ($p=0.05$). Metastasis free survival at 5 years in this group was 95%; in 50-65 years old group and >65 years old group was 70% and 71%, respectively, with significant differences (Log-Rank test=0.004). Likewise, when we compared cancer-specific survival at 5 years between groups, we demonstrate that differences are significant in favor of patients younger than 50 years old (<50 years old 98%, 50-65 years old 79% and >65 years old 83%; Log-Rank test=0.02).

Conclusions: In our series, age >50 years old is associated with unfavorable pathological and evolutionary characteristics to be compared with younger patients. However, we believe that the follow-up should not be limited only to the age but should include the results of all prognostic variables of malignancy in kidney cancer.

KEY WORDS: Kidney cancer, Age, Prognostic

PALABRAS CLAVE: Cáncer renal, edad, pronóstico

Recibido en enero de 2017 - Aceptado en febrero de 2017
Conflictos de interés: ninguno

Correspondencia
Email: learribillaga@yahoo.com

Received on January 2017 - Accepted on February 2017
Conflicts of interest: none

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales es la enfermedad maligna más común a nivel renal y representa el 2-3% de la totalidad de las neoplasias. Generalmente, afecta a adultos mayores y ancianos; sin embargo, un número significativo de pacientes se diagnostica en edades más precoces: del 10-15% en menores de 50 años y del 3-5% en menores de 40 años de edad¹.

Algunas observaciones han sugerido que la edad al diagnóstico del cáncer puede afectar el pronóstico en algunas neoplasias humanas. Se ha demostrado que la edad joven es un factor de riesgo en cáncer de mama y cervical^{2,3}. Sin embargo, en el carcinoma papilar de tiroides y en el cáncer de ovario, los pacientes jóvenes muestran un mejor pronóstico en relación con pacientes de mayor edad^{4,5}.

A partir de estos datos, diversos estudios han reportado el efecto de la edad en el pronóstico del carcinoma de células renales. De esta manera, algunos estudios no han evidenciado diferencias entre los grupos etarios, mientras que en otras experiencias los pacientes jóvenes presentaban un mejor pronóstico al ser comparados con pacientes de mayor edad.

El objetivo de este estudio es evaluar las características clínicas, patológicas y evolutivas en diferentes grupos etarios con cáncer renal.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un análisis retrospectivo, descriptivo y analítico de 269 pacientes con carcinoma de células renales, a quienes se les realizó nefrectomía radical o parcial en el Centro Urológico Profesor Bengiό entre enero de 1998 y julio de 2011. Los pacientes fueron divididos en tres grupos de acuerdo con la edad al momento del diagnóstico: <50 años, entre 50 y 65 años y >65 años. La media de seguimiento de los pacientes fue de 47,4 meses (12-144 meses) y la media de edad fue de 61,1 años (28-88 años). Los estudios de imágenes preoperatorios incluyeron ultrasonografía, tomografía axial computarizada (TAC), resonancia nuclear magnética y radiografía de tórax. La pieza quirúrgica fue evaluada por un solo anatomopatόlogo (VB). En cada grupo se evaluaron características clínicas (edad, sexo, presencia de manifestaciones clínicas), patológicas (diámetro tumoral, tipo histolόgico, estadio patolόgico

[TNM 2009], grado histolόgico, presencia de necrosis coagulativa, invasiόn microvascular, presencia de elementos sarcomatoides, compromiso de la grasa periférica, compromiso vascular macroscόpico de vena renal o cava inferior e invasiόn ganglionar) y presencia de metástasis a distancia al diagnóstico. El seguimiento de los pacientes incluyό radiografía o TAC de tórax, TAC abdominal y análisis de laboratorio completo efectuado cada 6 meses los primeros 3 años y, posteriormente, de manera anual.

En el análisis estadístico se utilizό el programa IBM® SPSS® Statistics version 17.0. Un valor de $p < 0,05$ fue considerado significativo en todos los test realizados. El análisis univariado de las variables categόricas fue realizado mediante el método de X^2 (chi cuadrado) o test de Fischer, segύn correspondiera; las variables continuas fueron calculadas segύn el test de Student. Los puntos principales del trabajo, la sobrevida libre de metástasis y la sobrevida cάncer-específica fueron evaluados por el método de Kaplan-Meier y las diferencias entre los grupos fueron evaluadas por el *Log-Rank test*.

RESULTADOS

De los 269 pacientes estudiados, 40 (14,88%) corresponden a <50 años, con una media de edad de 43,6 años (rango 28-49); 136 (50,55%) corresponden a pacientes entre 50 y 65 años, con una media de 58,2 años (rango 50-65) y 93 (34,57%) corresponden a pacientes >65 años, con una media de 72,9 años (rango 66-88).

Variables clínicas y preoperatorias

Variable	<50 años (n=40)	50-65 años (n=136)	>65 años (n=93)	p
Sexo				0,17
Femenino	13 (32,5%)	41 (30,1%)	39 (41,9%)	
Masculino	27 (67,5%)	91 (69,9%)	54 (58,1%)	
Lateralidad	17 (42,5%)	70 (51,5%)	48 (51,5%)	0,66
Derecho	22 (55%)	61 (44,7%)	44 (47,5%)	
Izquierdo	1 (2,5%)	5 (3,8%)	1 (1%)	
Bilateral				
Manifestaciόn clínica				0,11
Incidentales	26 (65%)	71 (52,2%)	47 (51,1%)	
Sintomáticos	14 (35%)	65 (47,8%)	45 (48,9%)	
Metástasis prequirúrgicas	1 (2,5%)	8 (5,9%)	12 (12,9%)	0,12

Tabla 1. Variables clínicas y preoperatorias en pacientes con cáncer renal segύn grupos etarios

Variables quirúrgicas y patológicas

Variable	<50 años (n=40)	50-65 años (n=136)	>65 años (n=93)	p
Nefrectomía				0,04
Parcial	13 (32,5%)	20 (14,7%)	12 (12,9%)	
Radical	27 (67,5%)	116 (85,3%)	81 (87,1%)	
Diámetro tumoral				0,06
Media (cm)	5,51	6,7	6,5	
Diámetro >7 cm	10 (25%)	53 (39%)	36 (38,7%)	
Tipo histológico				0,66
Células claras	38 (95%)	126 (92,7%)	87 (93,5%)	
Cromóforo	2 (5%)	2 (1,4%)	2 (2,2%)	
Papilar	-	8 (5,9%)	3 (3,3%)	
Conductos de Bellini	-	-	1 (1%)	
Grado histológico				0,05
1-2	33 (80,5%)	87 (64,4%)	59 (63,4%)	
3-4	8 (19,5%)	48 (35,6%)	34 (36,6%)	
Necrosis coagulativa	8 (20%)	59 (43,4%)	44 (47,3%)	0,002
Invasión microvascular	6 (15%)	34 (25,2%)	27 (29,7%)	0,10
Infiltr. de la grasa periférica	5 (12,5%)	40 (29,4%)	28 (30,1%)	0,02
Invasión venosa	2 (5%)	14 (10,3%)	12 (12,9%)	0,20
Elementos sarcomatoides	0	3 (2,2%)	2 (2,1%)	0,34
Compromiso ganglionar	0	15 (11,1%)	6 (6,4%)	0,05

Tabla 2. Variables quirúrgicas y patológicas en pacientes con cáncer renal según grupos etarios

Variables evolutivas

Variable	<50 años (n=40)	50-65 años (n=136)	>65 años (n=93)	p
Metástasis a distancia	2 (5%)	44 (32,3%)	27 (29,1%)	0,002
Recurrencia local	1 (2,5%)	15 (11,1%)	5 (5,4%)	0,11
Muerte por cáncer	1 (2,5%)	30 (22,6%)	17 (18,3%)	0,01
Mortalidad total	2 (5%)	41 (30,4%)	31 (33,3%)	0,001

Tabla 3. Variables evolutivas en pacientes con cáncer renal según grupos etarios

En el Gráfico 1 se puede apreciar que la sobrevida libre de metástasis a 5 años en pacientes <50 años fue del 95%; en los grupos entre 50-65 años y >65 años fue del 70% y el 71%, respectivamente, con diferencias significativas (*Log-Rank test*=0,004). De la misma manera, al comparar la sobrevida cáncer-específica a 5 años entre los grupos se puede evidenciar que las diferencias también fueron significativas a favor de pacientes <50 años (<50 años del 98%, 50-65 años del 79% y >65 años del 83%; *Log-Rank test*=0,02) (Gráfico 2).

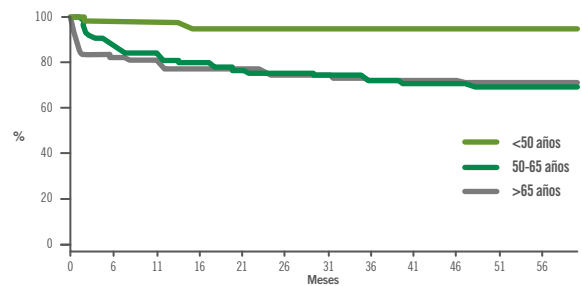


Gráfico 1. Sobrevida libre de metástasis a distancia en pacientes con cáncer renal según grupos etarios

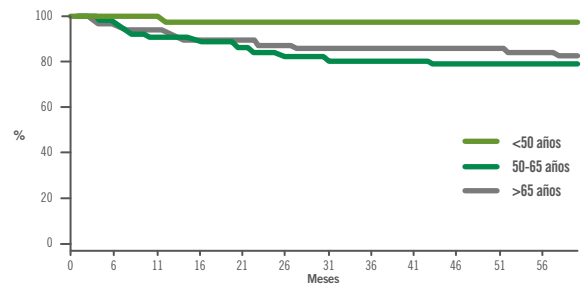


Gráfico 2. Sobrevida cáncer-específica en pacientes con cáncer renal según grupos etarios

DISCUSIÓN

El efecto de la edad en la mortalidad del cáncer renal fue estudiado inicialmente por Lieber y colaboradores⁶, quienes evaluaron la manera en que diversas variables podían afectar el pronóstico de esta neoplasia en pacientes jóvenes. Los autores solo evidenciaron que el estadio patológico y la pérdida de peso preoperatorio estaban asociados a menor sobrevida, sin que la edad tuviera alguna injerencia. No obstante, otros investigadores han examinado el efecto de la edad en otros cánceres del organismo. Por ejemplo, Gajdos y colaboradores⁷ evidenciaron que, a pesar de un tratamiento más agresivo, las pacientes jóvenes con cáncer de mama presentaban mayor posibilidad de fallo local y a distancia que las pacientes mayores. También, Parramore y colaboradores⁸ demostraron que aquellos pacientes jóvenes con cáncer de colon presentaban a menudo un pronóstico más desfavorable. De esta manera, la edad fue establecida como un marcador pronóstico desfavorable en algunos tumores sólidos.

El verdadero efecto de la edad al diagnóstico en la sobrevida del cáncer renal es motivo de debate. Diversas series han evidenciado que pacientes más jóvenes

presentaban características patológicas y enfermedad más avanzada, inclusive con alta incidencia de enfermedad metastásica ganglionar⁹⁻¹².

Recientemente, tres estudios han reportado mejor supervivencia en pacientes jóvenes y que la edad debería ser incluida como un predictor independiente de supervivencia en cáncer renal¹³⁻¹⁵. Sin embargo, el punto de corte utilizado en los dos estudios iniciales fue de 40 años de edad, establecido de manera arbitraria.

Karakiewicz y colaboradores¹⁵ utilizaron un modelo metodológico de curvas de interpolación segmentaria cúbica, demostrando que pacientes más jóvenes presentaban menor riesgo de mortalidad específica en cáncer renal y determinaron como punto de corte ideal los 50 años de edad.

En concordancia con estos datos, en nuestra serie, los pacientes <50 años se asociaron a características patológicas más favorables (diámetro tumoral, grado histológico, presencia de necrosis coagulativa, estadio patológico y compromiso ganglionar) frente a pacientes mayores, con menor probabilidad de metástasis a distancia en la evolución y menor mortalidad cáncer-específica.

Estos hallazgos podrían tener dos implicancias significativas; en primer lugar, los pacientes <50 años presentan indicadores de agresividad menores que los pacientes mayores. No obstante, pensamos que si este grupo de individuos tuviera un perfil de malignidad agresivo debería tener similar pronóstico que aquellos pacientes de mayor edad. De manera contraria, los pacientes >50 años deberían ser informados respecto de que su enfermedad podría tener mayor probabilidad de presentar una progresión más rápida. En segundo lugar, el seguimiento de pacientes mayores debería ser más ajustado en relación con una mayor agresividad en las características patológicas y evolutivas.

CONCLUSIONES

En nuestra serie, los pacientes >50 años se asociaron a características patológicas y evolutivas desfavorables al ser comparados con pacientes de menor edad. Sin embargo, creemos que el seguimiento no debiera limitarse exclusivamente a la edad, sino que debiera incluir el resultado de todas las variables pronósticas de malignidad en cáncer renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Bray P, Pisani P, Parkin D. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. IARC CancerBase No.5. Lyon, France: IARC Press; 2001.
2. De la Rochefordiere A, Asselain B, Campana F, Scholl SM, Fenton J, Vilcoq JR, y cols. Age as prognostic factor in premenopausal breast carcinoma. *Lancet*. 1993 Apr 24; 341 (8852): 1039-43.
3. Delaloye JF, Pampallona S, Coucke PA, De Grandi P. Younger age as a bad prognostic factor in patients with carcinoma of the cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1996 Feb; 64 (2): 201-5.
4. Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK, Haglund CH, Haapiainen RK, Franssila KO. Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. *Thyroid*. 2001 Oct; 11 (10): 953-7.
5. Pectasides D, Fountzilas G, Aravantinos G, Bamias A, Kalofonos HP, Skarlos D, y cols. Epithelial ovarian carcinoma in younger vs older women: Is age an independent prognostic factor? The Hellenic Oncology Cooperative Group experience. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Sep-Oct; 17 (5): 1003-10.
6. Lieber MM, Tomera FM, Taylor WF, Farrow GM. Renal adenocarcinoma in young adults: survival and variables affecting prognosis. *J Urol*. 1981 Feb; 125 (2): 164-8.
7. Gajdos C, Tartter PI, Bleiweiss IJ, Bodian C, Brower ST. Stage 0 to stage III breast cancer in young women. *J Am Coll Surg*. 2000 May; 190 (5): 523-9.
8. Parramore JB, Wei JP, Yeh KA. Colorectal cancer in patients under forty: presentation and outcome. *Am Surg*. 1998 Jun; 64 (6): 563-7; discussion 567-8.
9. Sánchez-Ortiz RF, Rosser CJ, Madsen LT, Swanson DA, Wood CG. Young age is an independent prognostic factor for survival of sporadic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004 Jun; 171 (6 Pt 1): 2160-5.
10. Schiff M Jr, Herter G, Lytton B. Renal adenocarcinoma in young adults. *Urology*. 1985 Apr; 25 (4): 357-9.
11. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, y cols. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in

children and young adults. *Am J Surg Pathol*. 2004 Sep; 28 (9): 1117-32.

12. Renshaw AA, Granter SR, Fletcher JA, Kozakewich HP, Corless CL, Perez-Atayde AR. Renal cell carcinomas in children and young adults: increased incidence of papillary architecture and unique subtypes. *Am J Surg Pathol*. 1999 Jul; 23 (7): 795-802.

13. Taccoen X, Valeri A, Descotes JL, Morin V, Stindel E, Doucet L, y cols.; Oncology Committee of the Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma in adults 40 years old or less: young age is an independent prognostic factor for cancer-specific survival. *Eur Urol*. 2007 Apr; 51 (4): 980-7.

14. Verhoest G, Veillard D, Guillé F, De La Taille A, Salomon L, Abbou CC, y cols. Relationship between age at diagnosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2007 May; 51 (5): 1298-304; discussion 1304-5.

15. Karakiewicz PI, Jeldres C, Suardi N, Hutterer GC, Perrotte P, Capitanio U, y cols. Age at diagnosis is a determinant factor of renal cell carcinoma-specific survival in patients treated with nephrectomy. *Can Urol Assoc J*. 2008 Dec; 2 (6): 610-7.