

SOCIEDAD COLOMBIANA DE UROLOGÍA  
GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (GPC)

**GUÍA DE MANEJO  
CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES**

Adaptación guías de manejo en carcinoma de células renales, European Association of Urology, 2014

**William Quiroga Matamoros**

Urología Oncológica, Jefe servicio Urología  
Hospital Militar Central

**Fernando Fernandez**

Urologo Clínica Sebastián de Belalcazar, Cali

**Danilo Citarella Otero**

Urología Oncológica, Hospital Militar Central

**Jaime Rangel, Urología Oncológica**

Hospital Militar Central

**Andrea Estrada Guerrero**

Uróloga egresada Hospital Militar Central

**Iván Dario Patiño**

Residente IV año Urología, Hospital Militar  
Central

## 1. INTRODUCCIÓN

Las presentes guías fueron seleccionadas y adaptadas de acuerdo a los parámetros del New Zealand Guidelines Group (NZGG) para guías basadas en la evidencia. Inicialmente se realizó una búsqueda de guías de diferentes sociedades científicas, las cuales fueron evaluadas por el instrumento AGREE de acuerdo a su alcance y aplicabilidad. Se realizó una nueva búsqueda de literatura académica, se llevó a cabo revisión sistemática de acuerdo con los artículos de información preferente

para revisiones sistemáticas y meta-análisis (PRISMA), para la identificación de artículos fueron utilizadas bases de datos Cochrane de revisiones sistemáticas, la biblioteca Cochrane de Ensayos Clínicos Controlados, Medline y Embase; las estrategias de búsqueda recorrieron los últimos tres años.

Las recomendaciones de las guías han sido calificadas de acuerdo a los niveles de evidencia del centro de medicina basado en la evidencia de Oxford.

**Tabla 1. Grado de comprobación científica**

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de un estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materia

**Tabla 2. Grado de recomendación.**

Grado	Naturaleza de las recomendaciones
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

## 2. ETIOLOGÍA

El carcinoma de células renales (CR) es la lesión sólida más frecuente en el riñón y representa aproximadamente el 90% de todos los tumores renales malignos. Engloba diferentes tipos de CR con características histopatológicas y genéticas específicas. (1) Hay un predominio 1,5:1 de los varones sobre las mujeres y la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad. Entre los factores etiológicos figuran factores relacionados con los hábitos de vida como tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial. El hecho de tener un pariente de primer grado con cáncer de riñón también se asocia a un mayor riesgo de CR. La profilaxis más eficaz consiste en evitar el tabaquismo y la obesidad. (2-7)

Debido a la mayor detección de tumores mediante técnicas de imagen, como ecografía y tomografía computarizada (TAC), ha aumentado el número de CR diagnosticados de manera fortuita. Estos tumores son, con más frecuencia, de menor tamaño (8-10).

### 2.1 Conclusión

Se han identificado varios factores de riesgo verificados, tales como tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial. El tabaquismo es un factor de riesgo confirmado de CR (grado de comprobación científica: 2a).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kovacs G., Akhtar M., Beckwith B.J., et al. (1997). The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* Oct;183(2):131-3.
2. Lipworth L., Tarone R. E., McLaughlin J.K. (2006). The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol*; Dec;176(6 Pt 1):2353-8.
3. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004.

Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed January 2012].

4. Bergstrom A., Hsieh C. C., Lindblad P., et al. (2001). Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* Sep;85(7):984-90.
5. Pischon T., Lahmann P. H., Boeing H., et al. (2006). Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* Feb;118(3):728-38.
6. Weikert S., Boeing H., Pischon T., et al. (2008). Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* Feb;167(4):438-46.
7. Waalkes S., Merseburger A. S., Kramer M. W., et al. (2010). Obesity is associated with improved survival in patients with organ-confined clear-cell kidney cancer. *Cancer Causes Control* Nov;21(11): 1905-10.
8. Patard J. J., Rodriguez A., Rioux-Leclercq N., et al. (2002). Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* Sep;90(4):358-63.
9. Kato M., Suzuki T., Suzuki Y., et al. (2004). Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* Sep;172(3):863-6.
10. Tsui K. H., Shvarts O., Smith R. B., et al. (2000). Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* Feb;163(2):426-30.

## 3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

### 3.1 Síntomas

Muchas masas renales son asintomáticas y no palpables hasta las últimas fases de la enferme-

dad. En la actualidad, más del 50% de los CR se detectan de manera fortuita al emplear pruebas de imagen para investigar diversos complejos sintomáticos inespecíficos (11,12) (grado de comprobación científica: 2b). La tríada clásica de dolor en la fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es poco frecuente en la actualidad (6%-10%) (13,14) (Grado de comprobación científica: 3).

Se identifican síndromes para neoplásicos en el 30% de los pacientes con CR sintomáticos (tabla 3) (grado de comprobación científica: 4). Algunos pacientes sintomáticos debutan con síntomas de afectación metastásica, como dolor óseo o tos persistente (15) (grado de comprobación científica: 2b).

**Tabla 3. Síndromes paraneoplásicos más frecuentes**

Hipertensión arterial
Caquexia
Pérdida de peso
Fiebre
Neuromiopatía
Amiloidosis
Velocidad de sedimentación globular elevada
Anemia
Disfunción hepática
Hipercalcemia
Policitemia

### 3.1.1 Exploración física

La exploración física solo tiene una utilidad limitada en el diagnóstico del CR. Sin embargo, los hallazgos siguientes deberían desencadenar la práctica de exploraciones radiológicas:

- Masa abdominal palpable.
- Adenopatía cervical palpable.

- Varicocele que no se reduce.
- Edema bilateral en las extremidades inferiores.

### 3.1.2 Datos de laboratorio

Los evaluados con más frecuencia son creatinina sérica, filtración glomerular

(FG), hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, LDH y calcemia corregida (16,17) (grado de comprobación científica: 4).

### 3.2 Estudios radiológicos

La mayoría de los tumores renales se diagnostican mediante ecografía abdominal o TAC realizada por diversas razones (grado de comprobación científica: 4). Las pruebas de imagen pueden emplearse para clasificar las masas renales en sólidas o quísticas.

#### 3.2.1 Presencia de realce con el contraste

En cuanto a las masas renales sólidas, el criterio más importante para diferenciar las lesiones malignas es la presencia de realce con el contraste (10) (grado de comprobación científica: 3). La estrategia tradicional para detectar y caracterizar masas renales consiste en utilizar ecografía, TAC o resonancia nuclear magnética (RNM). En algunos casos como enfermedad renal crónica, contraindicación de uso de medios de contraste yodados, y sospecha de desórdenes vasculares periféricos como infarto y necrosis cortical, la ecografía con contraste podría resultar útil. (18-20)

#### 3.2.2 TAC o RNM

La TAC o la RNM se utilizan para definir una masa renal. Han de obtenerse imágenes antes y después de la administración de un medio de contraste intravenoso para demostrar la presencia de realce. En la TAC, el realce de las masas renales se determina comparando los valores de unidades Hounsfield.

(UH) obtenidos antes y después de la administración del contraste. Una variación en 20 UH o más es un dato sólido de realce (21) (grado de comprobación científica: 3). A fin de optimizar el diagnóstico diferencial y la detección, la evaluación debe incluir imágenes de la fase

nefrográfica, ya que esta fase permite una representación óptima de masas renales que normalmente no se realizan en la misma medida que el parénquima renal.

La TAC abdominal permite diagnosticar CR y aporta información sobre:

- Función y morfología del riñón contralateral (grado de comprobación científica: 3).
- Extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal.
- Afectación venosa.
- Adenopatías locorregionales.
- Estado de las glándulas suprarrenales y el hígado (grado de comprobación científica: 3).

La angiografía por TC con contraste abdominal es una herramienta útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre el riego sanguíneo renal, de importancia para planeación quirúrgica como clampeo segmentario en nefrectomía parcial. (22,23) En casos de alergia al medio de contraste, la angiografía por RNM puede estar indicada pero es menos sensible y precisa que la angiografía por TC para la detección de vasos supernumerarios. (24)

En caso de que los resultados por TC sean indeterminados, la RNM puede arrojar información adicional, tal como:

Realce de componentes nodulares en masas quísticas complejas (25).

Información sobre enfermedad localmente avanzada (26-28).

Información sobre compromiso venoso y la extensión de trombos tumorales en la vena cava inferior, cuando éstos están poco definidos en TC (26-29) (grado de comprobación científica: 3).

La RNM se indica en los pacientes con alergia al contraste intravenoso y en el embarazo en insuficiencia renal (27,30) (grado de comprobación científica: 3).

### **3.2.3 Otras pruebas complementarias**

La arteriografía renal y la flebografía de la vena cava inferior solo tienen una utilidad limitada en el estudio diagnóstico de pacientes seleccionados con CR (grado de comprobación científica: 3). En los pacientes con cualquier signo de disfunción renal ha de contemplarse la práctica de un renograma isotópico

y una evaluación de la función renal total para optimizar la decisión relativa al tratamiento (31,32) (grado de comprobación científica: 2a).

### **3.2.4 Pruebas complementarias en el CR metastásico**

La TAC de tórax es la prueba complementaria más exacta con fines de estadificación torácica (33-37) (grado de comprobación científica: 3). No obstante, como mínimo, ha de efectuarse una radiografía de tórax habitual, como alternativa menos exacta a la TAC de tórax, para evaluar la presencia de metástasis (grado de comprobación científica: 3). Hay consenso en que la mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo que normalmente no está indicado efectuar una gammagrafía ósea o TC cerebral sistemática (38). Sin embargo, en caso de estar indicados por síntomas y signos clínicos o analíticos, pueden utilizarse otros procedimientos diagnósticos, tales como gammagrafía ósea, TAC o RNM (38-41) (grado de comprobación científica: 3).

### **3.2.5 Clasificación de Bosniak de las masas renales quísticas**

En cuanto a la evaluación de masas renales quísticas, la clasificación de Bosniak clasifica los quistes renales en cinco categorías en función del aspecto en la TC en un intento de predecir el riesgo de malignidad (42,43) (grado de comprobación científica: 3). El sistema de Bosniak también ofrece recomendaciones de tratamiento para cada categoría.

**Tabla 4. Clasificación de Bosniak**

<b>Categoría de Bosniak</b>	<b>Características</b>	<b>Actitud</b>
I	Quiste benigno simple con una pared muy fina o delgada que no contiene tabiques, calcificación ni componentes sólidos. Tiene densidad de agua y no se realza con el material contraste.	Benigno
II	Quiste benigno que puede contener algunos tabiques muy finos o delgados. Puede haber calcificación fina en la pared o los tabiques. Lesiones <3 cm. Con una atenuación alta de manera uniforme, de bordes bien definidos y que no se realizan con el contraste.	
III	Estos quistes pueden contener más tabiques muy finos o delgados. Puede observarse un realce mínimo de un tabique muy fino o delgado o de la pared con el contraste. Puede haber un engrosamiento mínimo de los tabiques o de la pared. El quiste puede contener calcificación, que puede ser nodular y gruesa, pero no hay realce con el contraste. No hay elementos de tejidos blandos que realcen con el contraste. En esta categoría también se incluyen las lesiones renales $3 \geq$ cm. Totalmente intrarrenales, que no se realizan con el contraste y de atenuación elevada. Estas lesiones presentan, en general, unos bordes bien definidos.	Seguimiento. Una pequeña proporción son malignos
IV	Estas lesiones son masas quísticas indeterminadas que presentan paredes o tabiques irregulares engrosados en los que puede observarse realce con el contraste.	Cirugía o seguimiento Malignos en > 50% de las lesiones
V	Estas lesiones son lesiones quísticas claramente malignas que contienen componentes de tejidos blandos que se realizan con el contraste.	

### 3.4 Diagnóstico histológico

En el CR, el diagnóstico histológico se establece tras la extirpación quirúrgica de los tumores renales por nefrectomía radical o nefrectomía parcial. El sistema de clasificación de Fuhrman del grado nuclear (grado 1, 2, 3 y 4) en el CR ha sido la clasificación aceptada de forma más general y es un factor pronóstico independiente e importante del CR (grado de comprobación científica: 3).

Según la OMS, hay al menos tres subtipos histológicos principales de CR (44):

- De células claras (CRc, 80%-90%).
- Papilar (CRp, 10%-15%).
- Decélulas cromóforas (CRcr, 4%-5%) (Grado de comprobación científica: 3).

Estos tipos de CR pueden diferenciarse mediante los cambios histológicos y de genética molecular (grado de comprobación científica: 3) (tabla 5). El CRp puede subdividirse en dos subtipos distintos, tipos 1 y 2, con una evolución clínica adversa (45,46) (grado de comprobación científica: 3).

**Tabla 5. Subtipos histológicos principales del CR**

<b>Subtipo Histológico</b>	<b>Porcentaje de CR</b>	<b>Descripción histológica</b>	<b>Cambio de genética molecular asociados</b>
• De células claras (CRc)	80-90%	La mayor parte del CRc consta principalmente de células que contienen un citoplasma claro, aunque en algunos células predomina un citoplasma eosinófilo. El patrón de crecimiento puede ser tubular sólido y quístico.	Identificados por la delección específica del cromosoma 3p y la mutación en el gen VHL. Otros cambios son la duplicación de la banda cromosómica 5q22 y la delección del cromosoma 6q, 8p, 9p y 14q
• Papilar (CRp)	10-15%	La mayor parte de los CRp contienen células pequeñas con un citoplasma escaso, pero también con características basófilas, eosinófilas o de tinción pálida. Predomina un patrón de crecimiento papilar, aunque puede haber disposiciones papilares tubulares y sólidas. Las zonas necróticas son frecuentes. El CRp puede dividirse en dos subtipos distintos: el tipo 1 con células pequeñas y citoplasma pálido y el tipo 2 con células grandes y citoplasma eosinófilo, este último con un peor pronóstico.	Las alteraciones genéticas más constantes son las trisomías de los cromosomas 3q, 7, 8, 12, 16, 17 y la pérdida del cromosoma Y
• De células 4-5% cromóforas (CRcr)	45%	Las células del CRcr tienen un citoplasma granular pálido o eosinófilo. El crecimiento se produce generalmente en láminas sólidas	La característica genética es una combinación de pérdida de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17

### 3.5 Conclusión

La proporción de tumores renales pequeños y fortuitos ha aumentado significativamente en la mayoría de los países, aunque un número elevado de pacientes con CR sigue consultando por síntomas clínicos, tales como masa palpable, hematuria y síntomas para neoplásicos y metastásicos (grado de comprobación científica:

3). Una estadificación exacta del CR mediante TAC o RNM de tórax y abdomenes obligatoria (grado de comprobación científica: 3). La TAC de tórax es el método más sensible para la estadificación torácica. La gammagrafía ósea o la TAC cerebral sistemáticas carecen de utilidad en el estudio clínico habitual de los pacientes asintomáticos.

**Tabla 6: Recomendaciones**

	GR	NE
TAC abdominal simple y contrastado y RNM son recomendados para pacientes con CCR y se consideran equivalentes para diagnóstico y estadificación.	B	3
TAC abdominal simple y contrastado y RNM son las modalidades imagenológicas apropiadas para caracterización y estadiaje de tumores renales previo a cirugía.	C	3
TAC de tórax se recomienda para estadificación pulmonar y del mediastino.	C	3
Gammagrafía ósea no se recomienda de rutina.	C	3
Biopsia de masa renal se recomienda previo a terapia ablativa y terapia sistémica cuando no existe patología previa.	C	3
Biopsia percutánea se recomienda en pacientes candidatos a vigilancia activa.	C	3
Biopsia renal percutánea debe obtenerse mediante técnica coaxial.	C	3



## BIBLIOGRAFÍA

11. Jayson M., Sanders H. (1998). Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology* Feb;51(2):203-5.
12. Novara G., Ficarra V., Antonelli A., et al. (2010). Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol* Oct;58(4):588-95.
13. Lee C. T., Katz J., Fearn P. A., et al. (2002). Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* Jul-Aug;7(4):135-40.
14. Patard J. J., Leray E., Rodriguez A., et al. (2003). Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* Aug;44(2):226-32.
15. Kim H. L., Belldegrun A. S., Freitas D. G., et al. (2003). Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* Nov;170(5):1742-6.
16. Motzer R. J., Bacik J., Murphy B. A., et al. (2002). Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* Jan 1;20(1):289-96.
17. Sufrin G., Chasan S., Golio A., et al. (1989). Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* Aug;7(3):158-71.
18. Fan L., Lianfang D., Jinfang X., et al. (2008). Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* Jun;27(6): 875-85.
19. Correas J. M., Tranquart F., Claudon M. (2009). [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008.] *J Radiol* Jan;90(1 Pt 2):123-38.
20. Mitterberger M., Pelzer A., Colleselli D., et al. (2007). Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol* Nov;64(2):231-8.
21. Israel G. M., Bosniak M. A. (2008). Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* Sep-Oct;28(5):1325-38.
22. Ferda J., Hora M., Hes O., et al. (2007). Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT angiography. *Eur J Radiol* May;62(2):295-301.
23. Shao P., Tang L., Li P., et al. (2012). Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dualsource computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *Eur Urol* Dec;62(6):1001-8.
24. Hora M., Stránský P., Trávníček I., et al. (2012). Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours-a surgical perspective. *World J Urol* Apr 19. [Epub ahead of print] Hora M., Stránský P., Trávníček I., et al. (2012). Three-tesla MRI biphasic angiography: a method for preoperative assessment of the vascular supply in renal tumours-a surgical perspective. *World J Urol* Apr 19. [Epub ahead of print]
25. Adey G. S., Pedrosa I., Rofsky N. M., et al. (2008). Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* Jan;71(1):47-51. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242363>
26. Janus C. L., Mendelson D. S. (1991). Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging*;32(2):69-118.
27. Krestin G. P., Gross-Fengels W., Marincek B. (1992). [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe*;32(3):121-6. [Article in German] Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>
28. Mueller-Lisse U. G., Mueller-Lisse U. L. (2010). Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol* Jun;28(3):253-61.
29. Kabala J. E., Gillatt D. A., Persad R. A., et al. (1991). Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*;64(764):683-9.
30. Putra L. G., Minor T. X., Bolton D. M., et al. (2009). Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* Sep;74(3):535-9.
31. Uzzo R. G., Novick A. C. (2001). Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* Jul;66(1):6-18.
32. Huang W. C., Levey A. S., Serio A. M., et al. (2006). Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* Sep;7(9):735-40.

33. Bechtold R. E., Zagoria R. J. (1997). Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*; 24(3):507-22.
34. Heidenreich A., Ravery V. (2004). European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*;22(5):307-15.
35. Sheth S., Scatarige J. C., Horton K. M., et al. (2001). Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics*;21 Spec No:S237-54.
36. Miles K. A., London N. J., Lavelle J. M., et al. (1991). CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol*;13(1):37-42.
37. Lim D. J., Carter M. F. (1993). Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*;150(4):1112-4.
38. Koga S., Tsuda S., Nishikido M., et al. (2001). The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol Dec*;166(6):2126-8.
39. Marshall M. E., Pearson T., Simpson W., et al. (1990). Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology Oct*;36(4):300-2.
40. Henriksson C., Haraldsson G., Aldenborg F., et al. (1992). Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol*;26(4):363-6.
41. Seaman E., Goluboff E. T., Ross S., et al. (1996). Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol*;48(5):692-5.
42. Isbarn H., Karakiewicz P. I. (2009). Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol May*;19(3):247-57.
43. Raj G. V., Thompson R. H., Leibovich B. C., et al. (2008). Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol Jun*;179(6):2146-51; discussion 2151.
44. Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., et al (eds) (2004). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press..
45. Pignot G., Elie C., Conquy S., et al. (2007). Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology Feb*;69(2):230-5.
46. Delahunt B., Eble J. N., McCredie M. R., et al. (2001). Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol Jun*;32(6):590-5.

## 4. CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

### 4.1 Clasificación

En general, el sistema TNM de clasificación en estadios se recomienda para uso clínico y científico. (47)

**Tabla 7: Clasificación TNM año 2009 (47).**

<b>T – Tumor Primario</b>
TX Tumor primario no puede ser establecido.
T0 Sin evidencia de tumor primario.
T1 Tumor ≤7 cm limitado al riñón.
T1a Tumor ≤4 cm limitado al riñón.
T1b Tumor >4 cm limitado al riñón.
T2 Tumor >7 cm limitado al riñón.
T2a Tumor >7 cm pero ≤10 cm.
T2b Tumor >10 cm limitado al riñón.
T3 Tumor que se extiende hacia los vasos mayores o invade directamente la glándula adrenal o tejidos perinéfricos pero no más allá de fascia de Gerota.
T3a Tumor que se extiende a la vena renal a segmentarias o invade senos renales o perirrenales pero no va más allá de la fascia de Gerota.
T3b Tumor que se extiende hasta la vena cava por debajo del diafragma.
T3c Tumor que se extiende hasta la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava.
T4 Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluye extensión hacia la glándula adrenal ipsilateral).



<b>N – Nodos linfáticos regionales</b>			
Nx No puede ser establecido.			
N0 Sin metástasis a nodos linfáticos regionales.			
N1 Metástasis a nodo linfático regional único.			
N2 Metástasis en más de un nodo linfático regional.			
<b>M – Metástasis a distancia</b>			
M0 Sin metástasis a distancia.			
M1 Con metástasis a distancia.			
<b>Estadio</b>			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
Estadio IV	T1,T2,T3	N1	M0
	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Los factores que influyen en el pronóstico pueden clasificarse en: anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares.

#### 4.2.1 Factores anatómicos

Los factores anatómicos comprenden: tamaño del tumor, invasión venosa, invasión de la cápsula renal, afectación suprarrenal y metástasis ganglionares y a distancia. Estos factores se agrupan habitualmente en el sistema de estadiación TNM de uso universal.

#### 4.2.2 Factores histológicos

Los factores histológicos comprenden: grado de Fuhrman, subtipo de CR, características sarcomatoides, invasión micro vascular, necrosis tumoral e invasión del sistema colector. El grado nuclear de Fuhrman es el sistema de graduación histológica más aceptado en el CR (48) (Grado de comprobación científica: 3).

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen tres subtipos histológicos principales de CR: convencional (de células claras) (80% - 90%), papilar (10% - 15%) y de células cromóforas (4% - 5%). En un análisis unifactorial se constató una tendencia a un mejor pronóstico de los pacientes con CR de células cromóforas con respecto al papilar y de este respecto al convencional (de células claras) CR. Sin embargo, la información pronóstica proporcionada por el subtipo de CR desaparece cuando se estratifica en función del estadio tumoral

(49,50) (grado de comprobación científica: 3).

Entre los CR papilares se han identificado dos subgrupos con evoluciones diferentes: el tipo I son tumores de grado bajo con citoplasma cromófilo y un pronóstico favorable. El tipo II son tumores en su mayor parte de alto grado con citoplasma eosinófilo y una tendencia importante a presentar metástasis (51) (grado de comprobación científica: 3).

La clasificación en tipos del CR se ha confirmado a escala molecular mediante análisis cito genéticos y genéticos (52-55) (grado de comprobación científica: 2b).

#### 4.2.3 Factores clínicos

Los factores clínicos comprenden: estado funcional del paciente, síntomas localizados, caquexia, anemia y recuento de plaquetas (56-59) (grado de comprobación científica: 3).

#### 4.2.4 Factores moleculares

Entre los numerosos marcadores moleculares en investigación figuran: anhidrasa carbónica IX (CaIX), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor inducible por la hipoxia (HIF), Ki67 (proliferación), p53, PTEN (homólogo de la fosfatasa y tensina) (ciclo celular), cadherina E y CD44 (adherencia celular) (grado de comprobación científica: 3). Hasta la fecha, no se ha demostrado que ninguno de estos marcadores mejore la exactitud predictiva de los sistemas pronósticos actuales, por lo que no se recomienda su uso en la práctica habitual. (60-63)

Por último, aunque parece que la determinación de perfiles de expresión génica es un método prometedor, hasta ahora no ha ayudado a identificar nuevos factores pronósticos relevantes.

#### 4.2.5 Sistemas y nomogramas pronósticos

Se han desarrollado y validado externamente sistemas y nomogramas pronósticos postoperatorios que combinan factores pronósticos independientes. (64-70) Es posible que estos sistemas sean más exactos que el estadio TNM o el grado de Fuhrman aislado para predecir la supervivencia (grado de comprobación científica: 3). Una ventaja importante de los nomogramas es su capacidad para medir la Exactitud Predictiva (EP), lo que permite evaluar objetivamente todos los parámetros predictivos nuevos. Antes de ser adoptado, cada variable o sistema pronóstico nuevo tiene que demostrar que su EP es superior a la de sistemas histopronósticos postoperatorios convencionales. Recientemente, se han diseñado nuevos nomogramas preoperatorios con EP excelentes.

#### 4.3 Conclusión

En los pacientes con CR debe identificarse el estadio TNM, el grado nuclear según Fuhrman y el subtipo de CR (OMS, 2004), ya que aportan información pronóstica importante (grado de comprobación científica: 2). Los sistemas pronósticos deberían utilizarse actualmente en un contexto metastásico y continúan en investigación en la enfermedad localizada (grado de comprobación científica: 2).

#### BIBLIOGRAFÍA

47. Sobin L. H., Gospodariwicz M., Wittekind C. (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
48. Fuhrman S. A., Lasky L. C., Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63.
49. Patard J. J., Leray E., Rioux-Leclercq N., et al. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2763-71.
50. Capitanio U., Cloutier V., Zini L., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
51. Delahunt B., Eble J. N., Mc Credie M. R., et al. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5.
52. Klatte T., Streubel B., Wrba F., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol* 2012 May;137(5):761-8.
53. Yang X. J., Tan M. H., Kim H. L., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul;65(13):5628-37.
54. Linehan W. M., Vasselli J., Srinivasan R., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.

**Tabla 8: Recomendaciones GR**

	GR	NE
Se recomienda el uso de sistema de clasificación TNM.	B	2
Se recomienda el uso de sistemas de graduación y de clasificación de los subtipos de CCR según OMS.	B	2
Sistemas pronósticos deben usarse en enfermedad metastásica.	B	2
En enfermedad localizada, el uso de sistemas pronósticos integrados o nomogramas no se recomienda de forma rutinaria, a menos que estos sistemas puedan ofrecer justificación para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos.	C	3
Marcadores pronósticos moleculares no se recomiendan para uso clínico de rutina.	C	3

55. Furge K. A., Tan M. H., Dykema K., et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007 Feb;26(9):1346-50.
56. Bensalah K., Leray E., Fergelot P., et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63.
57. Kim H. L., Beldegrun A. S., Freitas D. G., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6.
58. Kim H. L., Han K. R., Zisman A., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May;171(5):1810-3.
59. Patard J. J., Leray E., Cindolo L., et al. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep;172(3):858-62.
60. Sim S. H., Messenger M. P., Gregory W. M., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2012 Sep 25;107(7):1131-7
61. Sabatino M., Kim-Schulze S., Panelli M. C., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(16):2645-52.
62. Li G., Feng G., Gentil-Perret A., et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug;180(2):510-3; discussion 513-4.
63. Zhao H., Ljungberg B., Grankvist K., et al. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan;3(1):e13.
64. Sorbellini M., Kattan M. W., Snyder M. E., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan;173(1):48-51.
65. Zisman A., Pantuck A. J., Dorey F., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 Mar;19(6):1649-57.
66. Frank I., Blute M. L., Cheville J. C., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2395-400.
67. Leibovich B. C., Blute M. L., Cheville J. C., et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Apr;97(7):1663-71.
68. Patard J. J., Kim H. L., Lam J. S., 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 Aug;22(16):3316-22.
69. Karakiewicz P. I., Briganti A., Chun F. K., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 Apr;25(11):1316-22.
70. Zigeuner R., Hutterer G., Chromecki T., et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 2010 Jan;57(1):102-9.

## 5. OTROS TUMORES RENALES

Estudios morfológicos detallados, con uso de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares contemporáneas, han dado lugar a la clasificación actual de las neoplasias epiteliales renales, tal como se describe en la monografía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004. Los tipos habituales de CR de células claras (CRc), papilar (CRp) y de células cromóforas (CRcr) constituyen

aproximadamente el 85% - 90% de los tumores renales malignos. El 10% - 15% de tumores renales restantes comprende diversos carcinomas esporádicos y familiares infrecuentes, algunos de ellos recientemente descritos, y un grupo de carcinomas no clasificados. (71)

### 5.1 Carcinoma canalicular de Bellini (carcinoma de conductos colectores)

El carcinoma de conductos colectores es un tipo muy raro de CR, que debuta a menudo en un estadio avanzado de la enfermedad. Hasta el 40% de los pacientes presenta diseminación metastásica en el momento de presentación

inicial y la mayoría fallece en los primeros 1-3 años después del diagnóstico principal. Hasta la fecha, la serie más extensa de casos (n = 81) en que se ha investigado la evolución indicó la existencia de metástasis ganglionares regionales en el 44% de los pacientes en el momento del diagnóstico y de metástasis a distancia en el 32%. La supervivencia fue del 48% a los 5 años y del 14% a los 10 años. La respuesta a terapias dirigidas es pobre. (72,73)

### **5.2 Carcinoma renal sarcomatoide**

El CR sarcomatoide representa una transformación de alto grado de diferentes tipos de CR, sin que se trate de una entidad histológica distinta. Los cambios sarcomatoideos en el CR conllevan un peor pronóstico y una pobre respuesta a la terapia sistémica. (74,75).

### **5.3 Carcinoma renal no clasificado**

El CR no clasificado es una categoría diagnóstica que aluce al CR que no puede asignarse a ninguna otra categoría. (71)

### **5.4 Carcinoma renal quístico multilocular (CRc multilocular)**

No existen criterios histopatológicos estrictos para este subtipo. (71) En la clasificación de la OMS de 2004, el CRc multilocular es una entidad independiente, aunque se trata básicamente de un CRc bien diferenciado. Este subtipo llega a representar el 3,5% de los tumores renales tratados quirúrgicamente. Hasta la fecha, no se han descrito metástasis de este tumor. Según la clasificación de Bosniak, que se basa en criterios de imagen, el CRc multilocular se manifiesta como una lesión quística tipo II o III de Bosniak. Sin embargo, este tipo de lesión de Bosniak también puede deberse a un Tumor Epitelial y Estromal Mixto del Riñón (TEEMR), un nefroma quístico o un quiste multilocular, todos ellos lesiones benignas. En muchos casos, una biopsia preoperatoria y un análisis intraoperatorio de cortes congelados no dan lugar a un diagnóstico correcto. Afortunadamente, todos estos tumores se tratan con la misma estrategia quirúrgica. Por este motivo, en caso de ser técnicamente posible, una nefrectomía parcial es la técnica de elección cuando se observa una masa renal multiquística compleja de densidad aumentada (76-77) (grado de comprobación científica: 3) (grado de recomendación: B).

### **5.5 Adenoma papilar**

Los adenomas papilares son tumores con una estructura papilar o tubular, de grado nuclear bajo y de 5 mm de diámetro o menos. Dado que son muy pequeños, solo se identifican de manera fortuita en una pieza de nefrectomía. (71)

### **5.6 Carcinoma medular renal**

El carcinoma medular renal es una neoplasia maligna devastadora que afecta principalmente a varones jóvenes con rasgo drepanocítico. También es muy raro, de modo que supone en torno al 2% de todos los tumores renales primarios en personas jóvenes entre 10 y 20 años de edad. En el 95% de los casos se observa enfermedad metastásica en el momento de presentación.

### **5.7 Carcinoma por translocación**

Los carcinomas por translocación renales son tumores infrecuentes, que suelen aparecer en niños y adultos jóvenes. En la mayor parte de los carcinomas por translocación (alrededor del 90%) interviene el factor de transcripción E3 (TFE3) localizado en Xp11.2 y parece que siguen una evolución relativamente inactiva, a pesar de encontrarse a menudo en un estadio avanzado en el momento de presentación. (78)

### **5.8 Carcinoma mucinoso y tubular de células fusiformes**

Este tumor guarda relación con el asa de Henle. La mayoría de los carcinomas mucinosos y tubulares de células fusiformes se comportan como tumores de bajo grado. (71,79)

### **5.9 Carcinoma asociado a nefropatía terminal**

Los cambios degenerativos quísticos, nefropatía quística adquirida (NQA) y una mayor incidencia de CR son características típicas de la nefropatía terminal (NT). La incidencia de NQA ronda el 50% en los pacientes sometidos a diálisis, pero también depende de la duración de la diálisis, el sexo (tres veces más frecuente en los varones) y los criterios diagnósticos del método de evaluación. Se identifican CR de riñones terminales naturales en aproximadamente el 4% de los pacientes. El riesgo durante toda la vida de padecer un CR es, como mínimo, 10 veces mayor que el de la población general. En comparación con los CR esporádicos, los CR



asociados a NT y NQA se caracterizan por ser multicéntricos y bilaterales, por aparecer en pacientes más jóvenes (principalmente varones) y por un comportamiento menos agresivo. En los pacientes trasplantados, sin embargo, suele ser bastante agresivo, probablemente como resultado de la inmuno supresión. Aunque el espectro histológico de tumores en la NQA es similar al observado en el CR esporádico, la forma predominante es el CRp, presente en el 41% - 71% de los CR asociados a NQA frente al 10% en el CR esporádico. El resto de tumores son en su mayor parte CRc. Tickoo y cols. han descrito recientemente dos nuevos tumores renales asociados a NT: CR asociado a poliquistosis adquirida y CRp de células claras. Hasta ahora, estas entidades no han sido aceptadas de forma general. El potencial maligno de los CR en la NT sigue siendo motivo de debate en comparación con los CR esporádicos. Los pacientes con NT deben someterse a una evaluación ecográfica anual de los riñones. (80-84)

### 5.10 Tumores metanéfricos

Los tumores metanefricos se dividen en adenoma metanéfrico, adenofibroma y tumores del estroma metanéfrico. Se trata de tumores benignos muy raros y su extirpación quirúrgica resulta suficiente. (71)

### 5.11 Tumores epiteliales y estromales renales

Los tumores epiteliales y estromales renales (TEER) representan un nuevo concepto que combinados tumores mesenquimatosos y epiteliales mixtos benignos: nefroma quístico y tumores epiteliales y estromales mixtos. Los estudios de imagen revelan que la mayoría de las lesiones quísticas de TEER corresponden al tipo III de Bosniak y, con menor frecuencia, al tipo II o IV. Aunque se ha descrito un comportamiento agresivo en muy pocos casos, ambas neoplasias suelen considerarse benignas y su extirpación quirúrgica resulta curativa.

### 5.12 Oncocitoma

Los oncocitomas renales son tumores benignos que representan cerca del 3% - 7% de todos los tumores renales. Las características de imagen aisladas son poco fiables para diferenciar entre

oncocitoma y CR. El diagnóstico histopatológico sigue siendo el método de referencia. Aunque tan solo una biopsia percutánea puede dar lugar a un diagnóstico preoperatorio, presenta una especificidad baja para oncocitoma porque también se identifican células oncocitosis en el CRc, la variante de células granulares de CR y la variante eosinofila de CRp (tipo 2). En determinados casos de oncocitomas confirmados histológicamente puede contemplarse una actitud expectante, las alternativas de manejo incluyen nefrectomía parcial y terapias mínimamente invasivas (71,85,86) (grado de comprobación científica: 3) (grado de recomendación: C).

### 5.13 Tumores renales hereditarios

Pueden identificarse tumores renales hereditarios como parte de las siguientes entidades: sindrómicas como Von Hippel-Lindau, CRp hereditario, síndrome de Birt-Hogg-Dube, leiomiomatosis hereditaria, esclerosis tuberosa y translocación constitucional del cromosoma 3. (71)

### 5.14 Tumores mesenquimatosos T2

Los tumores mesenquimatosos incluyen diferentes tipos de sarcomas y son relativamente raros, excepto el angiomiolipoma.

#### 5.14.1 Angiomiolipoma T3

El angiomiolipoma (AML) es un tumor mesenquimatoso benigno constituido por una proporción variable de tejido adiposo, células musculares lisas fusiformes y epiteloides y vasos sanguíneos de pared gruesa anómalos. Puede aparecer de forma esporádica, lo cual es cuatro veces más probable en las mujeres. También surge en la esclerosis tuberosa, en cuyo caso es múltiple, bilateral, de mayor tamaño y con probabilidad de causar hemorragias espontáneas. Representa en torno al 1% de los tumores extirpados quirúrgicamente. La ecografía, TAC y RNM confirman a menudo el diagnóstico debido a la presencia de tejido adiposo. La biopsia rara vez resulta útil. De forma preoperatoria, puede ser difícil diferenciar entre tumores formados principalmente por células musculares lisas y tumores epiteliales. El AML epiteloides es una variante potencialmente maligna de AML.

Las principales complicaciones del AML renal son la hemorragia retroperitoneal y la hemorragia en el sistema colector urinario, que puede ser



potencialmente mortal. La tendencia hemorrágica tiene que ver con el componente angiogénico del tumor que incluye vasos sanguíneos irregulares y aneurismáticos. Los principales factores de riesgo de hemorragia son el tamaño del tumor, el grado del componente angiogénico del tumor y la presencia de esclerosis tuberosa. (71-87)

Las indicaciones primarias de intervención comprenden síntomas tales como dolor, hemorragia o sospecha de neoplasia maligna. Una intervención profiláctica es justificable en caso de:

- Tumores grandes (el umbral recomendado de intervención es  $\geq 4$  cm de ancho). (87,90)
- Mujeres en edad fértil.
- Pacientes en los que el seguimiento o el acceso a asistencia de urgencias no es adecuado (grado de comprobación científica: 3) (grado de recomendación: C).

La mayoría de los casos de AML pueden tratarse mediante técnicas conservadoras de nefrectomía parcial, aunque algunos casos de AML precisan una nefrectomía radical (grado de comprobación científica: 3). De entre las intervenciones quirúrgicas habituales, puede emplearse embolización arterial selectiva (EAS) y ablación por radiofrecuencia (ARF). Aunque la EAS resulta eficaz para controlar la hemorragia en el contexto agudo, tiene una utilidad limitada en el tratamiento a largo plazo del AML. (87-90)

### 5.15 Nuevas entidades histológicas

Recientemente se han descrito nuevas entidades histológicas, para las que por ahora existen muy pocos datos clínicos. Entre ellas figuran:

- Tumor/carcinoma folicular pseudotiroideo del riñón.
- CR asociado a neuroblastoma.
- Tumor angiomiadenomatoso renal.
- Carcinoma tubuloquístico.
- CRp de células claras.
- CRp oncocítico.

- Carcinoma renal folicular.
- CR leiomiomatoso.

### 5.16 Resumen

Existen diversos tumores renales, de los que en torno al 15% son benignos. Todas las lesiones renales deben examinarse (por ejemplo, estudios de imagen, biopsia, etc.) y juzgarse en relación con la probabilidad de comportamiento maligno.

### BIBLIOGRAFÍA

71. Eble J. N., Sauter G., Epstein J. I., et al (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004: p. 9-87.
72. Keegan K. A., Schupp C. W., Chamie K., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol* 2012 Aug;188(2):391-7.
72. Husillos A., Herranz-Amo F., Subirá D., et al. [Collecting duct renal cell carcinoma]. *Actas Urol Esp* 2011 Jun;35(6):368-71. Artículo en español.
73. de Peralta-Venturina M., Moch H., Amin M., et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* 2001 Mar;25(3):275-84.
74. Molina A. M., Tickoo S. K., Ishill N., et al. Sarcomatoid-variant renal cell carcinoma: treatment outcome and survival in advanced disease. *Am J Clin Oncol* 2011 Oct;34(5):454-9.
75. Kuroda N., Ohe C., Mikami S., et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2012 Aug;27(8):969-74.
76. Webster W. S., Thompson R. H., Chevillat J. C., et al. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Nov;70(5):900-4. Discussion 904.
77. Gong K., Zhang N., He Z., et al. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008 Apr;134(4):433-7.

78. Ishihara A., Yamashita Y., Takamori H., et al. Renal carcinoma with (6;11)(p21;q12) translocation: report of an adult case. *Pathol Int* 2011 Sep;61(9):539-45.
79. Hes O., Hora M., Perez-Montiel D. M., et al. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathol* 2002 Dec; 41:549-55.
80. Hora M., Hes O., Reischig T., et al. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008 Dec;40(10): 3354-8.
81. Neuzillet Y., Tillou X., Mathieu R., et al; Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie; Comité de Cancérologie de l'Association Française d'Urologie. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol* 2011 Aug;60(2):366-73.
82. Gigante M., Neuzillet Y., Patard J. J., et al. The members of the Comité de Cancerologie de l'Association Française d'Urologie (CCAFU) and Comité de Transplantation de l'Association Française d'Urologie (CTAFU). Renal cell carcinoma (RCC) arising in native kidneys of dialyzed and transplant patients: are they different entities? *BJU Int* 2012 Jun 22.
83. Tickoo S. K., de Peralta-Venturina M. N., Harik L. R., et al. Spectrum of epithelial neoplasm in end-stage renal disease: an experience from 66 tumor-bearing kidneys with emphasis on histological pattern distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006 Feb;30(2):141-53.
84. Aydin H., Chen L., Cheng L., et al. Clear cell tubulopapillary renal cell carcinoma: a study of 36 distinctive low-grade epithelial tumors of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2010 Nov;34(11):1608-21.
85. Kurup A. N., Thompson R. H., Leibovich B. C., et al. Renal oncocytoma growth rates before intervention. *BJU Int* 2012 Nov; 110(10):1444-8.
86. Kawaguchi S., Fernandes K. A., Finelli A., et al. Most renal oncocytomas appear to grow: observations of tumor kinetics with active surveillance. *J Urol* 2011 Oct;186(4):1218-22.
87. Mues A. C., Palacios J. M., Haramis G., et al. Contemporary experience in the management of angiomyolipoma. *J Endourol* 2010 Nov;24(11):1883-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20919915>
88. Ramon J., Rimon U., Garniek A., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1155-61.
89. Nelson C. P., Sanda M. G. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002 Oct;168 (4 Pt 1):1315-25.
90. Oesterling J. E., Fisham E. K., Goldman S. M., et al. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986 Jun;135(6):1121-4. [No abstract available].

## 6. TRATAMIENTO DEL CR LOCALIZADO

### 6.1 Nefrectomía parcial

Con base en los resultados oncológicos y de calidad de vida disponibles, la evidencia actual sugiere que en el CR localizado se maneja mejor con nefrectomía parcial (NP) y no con nefrectomía radical (NR), con independencia del abordaje quirúrgico. Estudios que comparan la nefrectomía parcial abierta con la nefrectomía radical abierta demuestran que la tasa estimada de supervivencia cáncer específica (SCE) a los 5 años fue comparable. (91-94) Por primera vez, este hallazgo ha sido confirmado recientemente por estudios prospectivos, comparando la nefrectomía radical con la nefrectomía parcial en el tumor renal T1-2 N0M0 solitario <5 cm con la función del riñón contralateral normal. Después de 9,3 años de seguimiento, 198 pacientes (72,5%) estaban vivos después de la nefrectomía radical y 173 (64,4%) después de NP. El SCE fue de 98,5 vs. 97%, respectivamente. La recidiva local se produjo en un paciente en el grupo de NR y en seis en el grupo NP. (95)

Una serie de estudios comparó NR vs. NP (abierta o laparoscópica) para CR < 4cm. (96-100) Los resultados mostraron que la nefrectomía radical se asoció con mayor mortalidad por cualquier causa después de ajustar por las características del paciente. En los estudios de análisis de los CR de 4-7 cm, no se muestran las diferencias

de SCE entre la nefrectomía parcial y nefrectomía radical.

Adicionalmente, cuando la nefrectomía parcial laparoscópica se comparó con la nefrectomía radical laparoscópica en CR > 4 cm, no hubo diferencia en la supervivencia global (SG), SCE y las tasas de supervivencia libre de recidiva (SLR). Además, análisis retrospectivos en pacientes de edad avanzada reportaron una SCE de 98% para la nefrectomía parcial vs. 95% para la nefrectomía radical.

Otros estudios han comparado diversos aspectos de la calidad de vida y la seguridad de nefrectomía abierta parcial y radical abierta. Los resultados no mostraron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, las tasas de hemorragia y/o transfusión sanguínea. (101,102)

Un estudio encontró que el tiempo operatorio promedio fue mayor para el grupo de NP abierta, pero otras investigaciones no encontraron tal diferencia. Tres estudios informaron consistentemente peor función renal después de la nefrectomía radical en comparación con NP. (94)

Una revisión de base de datos que compara NP con NR laparoscópica en los CR de 4-7 cm encontró un incremento más bajo de los niveles de creatinina después de la NP. (103) Otro estudio que comparó la NR laparoscópica vs. NP laparoscópica encontró que la TFG estimada disminuyó menos en el grupo de NP, mientras que el grupo de nefrectomía radical tenía una proporción significativamente mayor de pacientes con un aumento de dos etapas en la ERC. (104)

Dos estudios informaron la calidad de vida después de la cirugía para el CR. Los pacientes que se sometieron a nefrectomía parcial reportaron mejores resultados en muchos aspectos de la calidad de vida. (105) Los que se sometieron a nefrectomía radical informaron un mayor grado de temor asociado a vivir con un solo riñón. Independientemente de la intervención, los pacientes con CCR <4 cm y un riñón contralateral normal mostraron los puntajes más altos de calidad de vida después del tratamiento, después de comparar sus puntajes pre-diagnóstico. Los pacientes que tenían mayores tasas de complicaciones tenían puntuaciones de calidad de vida más bajas.

No hay estudios comparativos prospectivos que informen sobre los resultados oncológicos para terapias mínimamente invasivas en comparación con la nefrectomía radical. Un ensayo informó sobre la ablación por radiofrecuencia vs. nefrectomía radical o parcial para CR T1a, encontrando SCE de 100% para cada una de las tres modalidades de tratamiento. (106)

De acuerdo a las características de los pacientes y del tumor, la evidencia actual sugiere resultados oncológicos satisfactorios para CR manejados con NP. La NP es tan buena como la nefrectomía radical abierta y debería ser la opción preferida cuando sea técnicamente posible.

Sin embargo, en algunos pacientes con RCC localizado, NP no es adecuada debido a:

- Tumor localmente avanzado;
- Resección parcial no es técnicamente viable porque el tumor se encuentra en una ubicación desfavorable;
- Deterioro importante de la salud general del paciente.

En estas situaciones, el tratamiento curativo sigue siendo la nefrectomía radical. La resección completa del tumor primario ya sea por cirugía abierta o laparoscópica ofrece una posibilidad razonable de curar la enfermedad.

### **6.1.1. Suprarrenalectomía**

Estudios prospectivos compararon los resultados de la nefrectomía radical o parcial con o sin, adrenalectomía ipsilateral. El análisis multivariado mostró que la ubicación del polo superior no era predictivo de compromiso suprarrenal, aunque el tamaño del tumoral si lo fue. No hubo diferencias en la supervivencia global (SG) a los 5 o 10 años, con o sin la adrenalectomía. La suprarrenalectomía se justificaba en criterios basados en hallazgos radiográficos o intraoperatorios. Sólo 48 de 2.065 pacientes fueron sometidos a adrenalectomía ipsilateral concurrente de los cuales 42 presentaban lesiones benignas. (107)

### 6.1..2 Linfadenectomía

El papel de la linfadenectomía resulta controversial. La evaluación clínica de los ganglios linfáticos se basa en los hallazgos de la TC o RNM o en la evaluación intraoperatoria por palpación directa. Solo menos del 20% de ganglios clínicamente positivos se confirmaron metastásicos en el momento de la patología.

La RNM no permite la detección de pequeñas metástasis en ganglios de tamaño normal, y la linfadenectomía extendida sigue siendo la única modalidad para evaluar correctamente el compromiso nodal. (108,109)

En presencia de ganglios clínicamente positivos (cN+) la linfadenectomía parece estar siempre justificada. Sin embargo, la extensión de la misma sigue siendo un motivo de controversia. Series retrospectivas apoyan la hipótesis de que la linfadenectomía puede ser útil en pacientes de alto riesgo (108) (tamaño tumoral mayor a 10 cm, T3-T4, Fuhrman de alto grado y la presencia de características sarcomatoides). Sin embargo, en el estudio aleatorizado EORTC solo el 4% de los pacientes tenían ganglios linfáticos positivos en la patología final, lo que sugiere que la linfadenectomía representa sobretratamiento en la mayoría de los casos. (108)

Estudios clínicos de más baja calidad sugieren que la linfadenectomía debería incluir los ganglios periféricos al hilio renal ipsilateral, la región interaortocava desde cercanías al diafragma hasta la iliaca común. (108-111)

### 6.1..3 Embolización

La práctica de una embolización tumoral antes de la nefrectomía carece de beneficios. En los pacientes que no son candidatos a la cirugía, o que presentan una enfermedad inoperable, la embolización puede controlar síntomas tales como hematuria macroscópica o dolor en el flanco. La embolización antes de la resección de metástasis óseas o vertebrales hipervasculares puede reducir la hemorragia intraoperatoria. En determinados pacientes con metástasis óseas o paravertebrales dolorosas, la embolización contribuye a aliviar los síntomas. (112-116)

## 6.2. Técnicas quirúrgicas en Nefrectomía Radical y Parcial

### 6.2.1. Técnicas en nefrectomía radical

Los estudios muestran resultados oncológicos similares para la nefrectomía radical laparoscópica vs. técnica abierta, sin embargo se ha documentado disminución en la estancia hospitalaria y en los requerimientos analgésicos con técnica laparoscópica. No se ha encontrado diferencia en el número de complicaciones pero el tiempo quirúrgico es significativamente menor en los pacientes manejados con nefrectomía radical abierta. (117-120)

En cuanto los abordajes retroperitoneal o transperitoneal, los resultados oncológicos son similares y no se ha encontrado diferencia significativa cuando se evalúan índices de calidad de vida. (121)

La nefrectomía mano-asistida vs. nefrectomía radical laparoscópica convencional fueron comparadas en un estudio controlado aleatorizado y en revisiones de bases de datos, encontrando que la supervivencia global, cáncer específica y la supervivencia libre de recurrencia son equivalentes a cinco años entre las dos técnicas. Sin embargo, el tiempo quirúrgico fue significativamente menor en los casos de cirugía mano asistida y la estancia hospitalaria fue menor para los casos con técnica laparoscópica convencional. (121)

La nefrectomía radical laparoscópica asistida por robot vs. nefrectomía radical laparoscópica convencional fueron comparadas en una pequeña cohorte prospectiva. No se documentaron recurrencias locales, metástasis a distancias o en los puertos de abordaje, sin embargo, la muestra fue pequeña y el seguimiento menor a 1 año. (122).

#### 6.2.1.1 Técnicas en nefrectomía parcial T4

Estudios que comparan la nefrectomía parcial laparoscópica y la nefrectomía parcial abierta no encuentran diferencia en la supervivencia global y libre de progresión entre las dos técnicas, en centros con experiencia. No se ha encontrado diferencia significativa en términos de mortalidad posoperatoria o eventos de tromboembolismo pulmonar, sin embargo, el tiempo quirúrgico

es significativamente más prolongado en el abordaje laparoscópico. (123-126)

Los tiempos de isquemia caliente son más cortos para la vía abierta e incluso algunos estudios han demostrado una mayor disminución en la TFG en el grupo de nefrectomía parcial laparoscópica. Por otro lado, otros estudios comparativos no han identificado el abordaje quirúrgico como factor predictor independiente para el desarrollo de enfermedad renal crónica posoperatoria. (123-126)

Abordajes retroperitoneales o transperitoneales en nefrectomía parcial laparoscópica son equivalentes en resultados posoperatorios. (127)

En cuanto a nefrectomía parcial asistida por robot vs. nefrectomía parcial laparoscópica, ningún estudio las compara directamente los resulta-

dos oncológicos, sin embargo, comparaciones prospectivas en tumores renales moderados a complejos muestran disminución significativa en las pérdidas sanguíneas y en el tiempo de isquemia en la nefrectomía parcial asistida por robot. (128-130)

### 6.2.2 Conclusiones T3

La nefrectomía radical laparoscópica se acompaña de una menor morbilidad que la cirugía abierta.

Las tasas de control tumoral parecen equivalentes entre cirugía radical abierta o laparoscópica para tumores T1-T2a.

Nefrectomía parcial puede ser realizada abierta, laparoscópica pura o asistida por robot teniendo en cuenta la experticia y habilidad del cirujano.

**Tabla 9: Recomendaciones GR**

	GR	NE
La cirugía se recomienda para lograr curación en CCR localizado.	B	1B
Se recomienda uso de cirugía conservadora en pacientes con tumores T1A.	A	1B
Debe preferirse cirugía conservadora sobre nefrectomía radical en pacientes con tumores T1B, siempre que sea técnicamente posible.	B	3
Adrenalectomía ipsilateral no se recomienda cuando no hay evidencia clínica de invasión de la glándula suprarrenal.	B	3
Diseción de los ganglios linfáticos no se recomienda en tumor localizado sin evidencia clínica de invasión nodal.	A	1B
En los pacientes con ganglios linfáticos comprometidos clínicamente, linfadenectomía puede ser realizada a propósito de estadificación o control local.	C	3
	GR	NE
Nefrectomía Radical Laparoscópica se recomienda para pacientes con Tumores T2 y masas renales no susceptibles de manejo con Nefrectomía Parcial.	B	3
Nefrectomía Radical Laparoscópica no debe ser realizada en pacientes con tumores T1 en quienes se indica Nefrectomía Parcial.	A	1B



## BIBLIOGRAFÍA

91. Butler B. P., Novick A. C., Miller D. P., et al. Management of small unilateral renal cell carcinomas: radical vs. nephron-sparing surgery. *Urology* 1995 Jan;45(1):34-40.
92. Gratzke C., Seitz M., Bayrle F., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Aug;104(4):470-5.
93. D'Armiento M., Damiano R., Feleppa B., et al. Elective conservative surgery for renal carcinoma vs. radical nephrectomy: a prospective study. *Br J Urol* 1997 Jan;79(1):15-9.
94. Lee J. H., You C. H., Min G. E. et al. Comparison of the surgical outcome and renal function between radical and nephron-sparing surgery for renal cell carcinomas. *Korean J Urol* 2007;48:671-676.
95. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Apr;59(4):543-52.
96. Huang W. C., Elkin E. B., Levey A. S., et al. Partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in patients with small renal tumors--is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009. Jan;181(1):55-61.
97. Zini L., Perrotte P., Capitanio U., et al. Radical vs. partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009 Apr;115(7):1465-71.
98. Thompson R. H., Boorjian S. A., Lohse C. M., et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb;179(2):468-71.
99. Patard J. J., Bensalah K. C., Pantuck A. J., et al. Radical nephrectomy is not superior to nephron sparing surgery in PT1B-PT2N0M0 renal tumours: A matched comparison analysis in 546 cases. *Eur Urol Suppl* 2008;7:194.
100. Jang H. A., Park Y. H., Hong S. H. Oncologic and functional outcomes after partial nephrectomy vs. radical nephrectomy in T1b renal cell carcinoma: a multicentre, matched case-control study in Korean patients. *J Urol* 2013 May;189(4S):e675.
101. Gratzke C., Seitz M., Bayrle F., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Aug;104(4):470-5.
102. Shekarriz B., Upadhyay J., Shekarriz H., et al. Comparison of costs and complications of radical and partial nephrectomy for treatment of localized renal cell carcinoma. *Urology* 2002 Feb; 59(2):211-15.
103. Dash A., Vickers A. J., Schachter L. R., et al. Comparison of outcomes in elective partial vs. radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma of 4-7 cm. *BJU Int* 2006 May;97(5):939-45.
104. Simmons M. N., Weight C. J., Gill I. S. Laparoscopic radical vs. partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82.
105. Poulakis V., Witzsch U., de Vries R., et al. Quality of life after surgery for localized renal cell carcinoma: comparison between radical nephrectomy and nephron-sparing surgery. *Urology* 2003 Nov;62(5): 814-20.
106. Takaki H., Yamakado K., Soga N., et al. Midterm results of radiofrequency ablation vs. nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010 Jul;28(6):460-8.
107. Lane B. R., Tiong H. Y., Campbell S. C., et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2430-6.
108. Blom J. H., Van Poppel H., Maréchal J. M., et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan;55(1):28-34.
109. Capitanio U., Becker F., Blute M. L., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011 Dec;60(6):1212-20.
110. Herrlinger A., Schrott K. M., 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 Nov;146(5):1224-7.
111. Chapin B. F., Delacroix S. E. Jr, Wood C. G. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol* 2011 Jun;16(3):186-94.
112. Maxwell N. J., Saleem Amer N., Rogers E., et al. Renal artery embolization in the palliative

- treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102.
113. Hallscheidt P., Besharati S., Noeldge G., et al. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006 Apr;178(4):391-9.
114. Lamb G. W., Bromwich E. J., Vasey P., et al. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy-natural history, complications and outcome. *Urology* 2004 Nov;64(5):909-13.
115. Kickuth R., Waldherr C., Hoppe H., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7.
116. Forauer A. R., Kent E., Cwikiel W., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
117. Hemal A. K., Kumar A., Kumar R., et al. Laparoscopic vs. open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol* 2007 Mar;177(3):862-6.
118. Brewer K., O'Malley R. L., Hayn M., et al. Perioperative and renal function outcomes of minimally invasive partial nephrectomy for T1b and T2a kidney tumors. *J Endourol* 2012 Mar;26(3):244-8.
119. Sprenkle P. C., Power N., Ghoneim T., et al. Comparison of open and minimally invasive partial nephrectomy for renal tumors 4-7 centimeters. *Eur Urol* 2012 Mar;61(3):593-9.
120. Peng B., Zheng J. H., Xu D. F., Ren J. Z. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Academic Journal of Second Military Medical University* 2006;27:1167-9.
121. Nadler R. B., Loeb S., Clemens J. Q. et al. A prospective study of laparoscopic radical nephrectomy for T1 tumors--is transperitoneal, retroperitoneal or hand assisted the best approach? *J Urol* 2006 Apr;175(4):1230-3.
122. Hemal A. K., Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):89-94.
123. Hemal A. K., Kumar A. A prospective comparison of laparoscopic and robotic radical nephrectomy for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2009 Feb;27(1):89-94.
124. Soga N., Kato M., Masui S., et al. Comparison of radical nephrectomy techniques in one center: Minimal incision portless endoscopic surgery vs. laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2008 Oct;15(11):1018-21.
125. Park Y., Lee S., Ku J et al. Laparoendoscopic single-site radical nephrectomy for localized renal cell carcinoma: comparison with conventional laparoscopic surgery. *J Endourol* 2009;23(Suppl):A19.
126. Gill I. S., Kavoussi L. R., Lane B. R., et al. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
127. Tugcu V., Bitkin A., Sonmezay E., et al. Transperitoneal vs. retroperitoneal laparoscopic partial nephrectomy: initial experience. *Arch Ital Urol Androl* 2011 Dec;83(4):175-80.
128. Masson-Lecomte A., Bensalah K., Seringe E., et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int* 2013 Feb;111(2):256-63.
129. Aboumarzouk O. M., Stein R. J., Eyraud R., et al. Robotic vs. laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012 Dec;62(6):1023-33.
130. Bi L., Zhang C., Li K., et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013 Oct;8(10):e75050.

### **6.3 Abordajes terapéuticos como alternativa a la cirugía**

#### **6.3.1 Vigilancia**

Los pacientes ancianos y con comorbilidad importante con detección incidental de masas renales pequeñas tienen un riesgo relativo bajo de mortalidad específica por carcinoma de células renales y una mortalidad significativa por otras causas. La vigilancia se define como la monitorización del tumor por imágenes abdominales seriadas (Ecografía, TC o RNM) reservando la intervención para aquellos tumores que muestran progresión clínica durante el seguimiento. (131-133)

El crecimiento de los tumores renales es bajo, y en la mayoría de los casos la enfermedad metastásica se informó en un número limitado de pacientes (1% - 2%). (134) En general, los resultados oncológicos a mediano y corto plazo indican que, en pacientes seleccionados por edad y/o comorbilidad avanzada, la vigilancia es una estrategia apropiada para el control inicial de masas renales pequeñas, seguida del tratamiento quirúrgico en los casos de progresión. Algunos estudios evaluaron calidad de vida encontrando que los dominios de depresión y ansiedad no se vieron afectados de forma negativa durante los periodos de vigilancia. (135-140)

### **6.3.2 Terapias ablativas**

Entre las alternativas propuestas al tratamiento quirúrgico del CR figuran técnicas percutáneas y mínimamente invasoras guiadas por imagen, por ejemplo, ablación por radiofrecuencia (ARF) percutánea, crioablación, ablación con microondas, ablación con láser y ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad (HIFU) (grado de comprobación científica: 2b).

Las posibles ventajas de estas y otras técnicas comprenden una menor morbilidad, el tratamiento ambulatorio y la capacidad de tratar a candidatos quirúrgicos de alto riesgo (grado de comprobación científica: 2b).

#### *6.3.2.1 Ablación por radiofrecuencia y crioablación*

La crioablación se puede realizar utilizando una vía percutánea o por vía laparoscópica sin encontrar diferencia significativa en las tasas de complicaciones. (141) Otra comparación similar de la técnica no informó diferencias significativas en la supervivencia global, cáncer específica y libre de recaída. Adicionalmente, los estudios han encontrado una diferencia no significativa en el cambio de la TFG estimada, con una disminución promedio de 3,7 ml/ min en 172 pacientes manejados por vía laparoscópica vs. 6,6 ml/ min en 123 pacientes manejados con abordaje percutáneo. El único hallazgo significativo fue un promedio más corto de duración de la estancia hospitalaria con la técnica percutánea (2,1 días) frente a la técnica laparoscópica (3,5 días) ( $p < 0,01$ ) (141-143).

No hay estudios que comparen las estrategias de vigilancia con los procedimientos de ablación. Los datos sobre la crioablación laparoscópica versus nefrectomía parcial laparoscópica obtenidos a partir de una revisión de base de datos reportaron tres muertes de 78 pacientes tratados, en comparación con ninguno de los pacientes tratados con NP laparoscópica. Otros estudios que comparan crioablación no informan acerca de la recurrencia con cada uno de los métodos terapéuticos, aunque el seguimiento es menor 12 meses. Cabe señalar que los estudios también incluyen tumores benignos y los datos deben ser tratados con precaución.

En revisiones de bases de datos no se encontraron diferencias en los resultados peri-operatorios, los tiempos de recuperación, las tasas de complicación postoperatoria o los niveles de creatinina sérica entre crioablación laparoscópica y la nefrectomía parcial laparoscópica. La pérdida de sangre fue menor y el tiempo quirúrgico fue más rápido en el grupo de crioablación. Comparaciones entre crioablación laparoscópica y NP abierta no informan recurrencias o metástasis locales en ninguno de los grupos. La duración de la estancia hospitalaria era más corto y la pérdida media de sangre fue significativamente menor en el grupo de crioablación laparoscópica, pero hubo diferencia en el número de pacientes que requieren transfusiones de sangre o en la duración de la cirugía. Sin embargo, estos estudios sólo contaban con 20 pacientes en cada brazo y el tiempo de seguimiento fue corto. (144,145)

Estudios que comparan la nefrectomía parcial laparoscópica (48 pacientes) con crioablación laparoscópica (30 pacientes), no encontraron diferencia en la supervivencia global, pero las diferencias significativas en la supervivencia cáncer específica se observaron a los 3,5 y 7 años. La supervivencia cáncer específica fue del 100% en todo momento para el grupo de nefrectomía parcial laparoscópica, en comparación con el 93%, 88% y 82% para el grupo de crioablación laparoscópica ( $p = 0,027$ ). Otros resultados oncológicos significativos a favor de la nefrectomía parcial laparoscópica incluido supervivencia libre de enfermedad, la recidiva local y metástasis. (146-148)

La ablación por radiofrecuencia se puede realizar por vía laparoscópica o por vía percutánea. Los estudios han comparado pacientes con tumores T1a con radiofrecuencia por vía laparoscópica o percutánea. Las complicaciones ocurrieron en hasta el 29% de los pacientes, pero eran en su mayoría de baja relevancia. (149-151) Las tasas de complicaciones fueron similares en los pacientes tratados por vía laparoscópica o percutánea. Un estudio con un número limitado de pacientes (n = 47) encontró una mayor tasa de ablación incompleta en los pacientes tratados por vía percutánea. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la recurrencia o SCE.

La calidad de la evidencia con respecto a la radiofrecuencia para el tratamiento de CR localizado es baja. La mayoría de las publicaciones son estudios de cohorte retrospectivos con escaso número de pacientes y seguimiento limitado. Con un seguimiento medio de 6,3 años, no hubo diferencia en la SG y SCE.

Un equipo de Japón revisó de forma retrospectiva 105 pacientes tratados con radiofrecuencia percutánea (n = 51) o nefrectomía radical (n = 54). La media del tamaño del tumor eran 2,4 cm en el grupo radiofrecuencia y 2,8 cm en el

grupo de nefrectomía. La SCE fue del 100% en ambos grupos. Sin embargo, los pacientes tratados con cirugía eran más jóvenes (57,6 vs. 70 años). (152,153)

Un estudio monocéntrico de Francia comparó 34 pacientes manejados con radiofrecuencia y 16 manejados con NP abierta, encontrando una mayor tasa de complicaciones y transfusiones en el grupo de nefrectomía parcial, aunque los tumores eran mayores en los pacientes llevados a NP y las tasas de progresión fueron las mismas (0%) para ambos grupos. (152,153)

En los pacientes con tumores pequeños o comorbilidad importante que no son candidatos a la cirugía debe contemplarse la práctica de una técnica de ablación, por ejemplo, crioterapia o ablación por radiofrecuencia y como norma, ha de realizarse una biopsia previa al tratamiento. Otras técnicas percutáneas y mínimamente invasoras guiadas por imagen, como la ablación con microondas, la ablación con láser y la ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad, siguen siendo de carácter experimental.

### 6.3.2.2 Recomendaciones GR

**Tabla 10: Recomendaciones GR**

	GR	NE
Debido a la baja calidad de datos disponibles no es posible realizar recomendaciones sobre ablación por radiofrecuencia y crioablación.	C	3
En pacientes ancianos y/o con comorbilidad y masa renal pequeña y expectativa de vida limitada, la vigilancia activa, radiofrecuencia o crioablación pueden ser ofrecidas.	C	3

## BIBLIOGRAFÍA

131. Lane B. R., Abouassaly R., Gao T., et al. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer* 2010 Jul;116(13):3119-26.
132. Hollingsworth J. M., Miller D. C., Daignault S., et al. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: a population-based competing risk analysis. *Cancer* 2007 May;109(9):1763-8.
133. Volpe A., Panzarella T., Rendon R. A., et al. The natural history of incidentally detected small renal masses. *Cancer* 2004 Feb;100(4):738-45.
134. Jewett M. A., Mattar K., Basiuk J., et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol* 2011 Jul;60(1):39-44.
135. Patel N., Cranston D., Akhtar M. Z., et al. Active surveillance of small renal masses offers short-term oncological efficacy equivalent to radical and partial nephrectomy. *BJU Int* 2012 Nov;110(9):1270-5.
136. Abou Youssif T., Kassouf W., Steinberg J., et al. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007 Sep;110(5):1010-4.
137. Abouassaly R., Lane B. R., Novick A. C.. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008 Aug;180(2):505-8;discussion 8-9.
138. Crispen P.L., Viterbo R., Boorjian S. A., et al. Natural history, growth kinetics, and outcomes of untreated clinically localized renal tumors under active surveillance. *Cancer* 2009 Jul;115(13):2844-52.
139. Rosales J. C., Haramis G., Moreno J., et al. Active surveillance for renal cortical neoplasms. *J Urol* 2010 May;183(5):1698-702.
140. Pierorazio P., Mc Kiernan J., Allaf M. Quality of life on active surveillance for small renal masses vs. immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol* 2013;189(3S):e259
141. Sisul D. M., Liss M. A., Palazzi K. L., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology* 2013 Apr;81(4):775-80.
142. Kim E. H., Tanagho Y. S., Bhayani S. B., et al. Outcomes of laparoscopic and percutaneous cryoablation for renal masses. *J Urol* 2013 May;189(4S):e492.
143. Goyal J., Verma P., Sidana A., et al. Single-center comparative oncologic outcomes of surgical and percutaneous cryoablation for treatment of renal tumors. *J Endourol* 2012 Nov;26(11):1413-9.
144. O'Malley R. L., Berger A. D., Kanofsky J. A., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007 Feb; 99(2):395-8.
145. Ko Y. H., Park H. S., Moon du G., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2008 Dec;40(4):184-9.
146. Haber G. P., Lee M. C., Crouzet S., et al. Tumor in solitary kidney: laparoscopic partial nephrectomy vs. laparoscopic cryoablation. *BJU Int* 2012 Jan;109(1):118-24
147. Guillotreau J., Haber G. P., Autorino R., et al. Robotic partial nephrectomy vs. laparoscopic cryoablation for the small renal mass. *Eur Urol* 2012 May;61(5):899-904.
148. Klatte T., Mauermann J., Heinz-Peer G., et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol* 2011 Jun;25(6):991-7.
149. Lian H., Guo H., Zhang G., et al. Single-center comparison of complications in laparoscopic and percutaneous radiofrequency ablation with ultrasound guidance for renal tumors. *Urology* 2012 Jul;80(1):119-24.
150. Young E. E., Castle S. M., Gorbatiy V., et al. Comparison of safety, renal function outcomes and efficacy of laparoscopic and percutaneous radio frequency ablation of renal masses. *J Urol* 2012 Apr;187(4):1177-82.
151. Kim S. D., Yoon S. G., Sung G. T. Radiofrequency ablation of renal tumors: four-year follow-up results in 47 patients. *Korean J Radiol* 2012 Sep-Oct;13(5):625-33
152. Arnoux V., Descotes J. L., Sengel C., et al. [Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. *Prog Urol* 2013 Feb;23(2):99-104. [Article in French]
153. Atwell T. D., Schmit G. D., Boorjian S. A., et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring



3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. *AJR Am J Roentgenol* 2013 Feb;200(2):461-6.

#### 6.4 Tratamiento adyuvante

Los indicios actuales de que la terapia antitumoral adyuvante podría mejorar la supervivencia libre de progresión en subgrupos seleccionados de pacientes sometidos a una nefrectomía por carcinomas renales T3, han de confirmarse resultados en relación con su repercusión en la supervivencia global (grado de comprobación científica: 1b). Algunos estudios en desarrollo en fase III evalúan terapias adyuvantes con sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, y everolimus, en espera de los resultados de estos estudios, hasta el momento no hay evidencia para el uso de terapia adyuvante con inhibidores de VEGF-R o mTOR. (154 -157)

##### 6.4.1 Recomendación

Salvo en ensayos clínicos controlados, no hay indicaciones del tratamiento adyuvante después de la cirugía (grado de recomendación: A).

### BIBLIOGRAFÍA

154. Galligioni E., Quaia M., Merlo A., et al. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guerin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996 Jun;77(12):2560-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>
155. Figlin R. A., Thompson J. A., Bukowski R. M., et al. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2521-9. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318>
156. Clark J. I., Atkins M. B., Urba W. J., et al. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*

2003 Aug;21(16):3133-40. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>.

157. Atzpodien J., Schmitt E., Gertenbach U., et al; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferonalpha2abased chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005 Mar;92(5):843-6. Revisado el: XX-XX-XX. Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>

#### 6.5 Tratamiento quirúrgico del CR metastásico (nefrectomía por tumor)

La nefrectomía por tumor solo es curativa cuando pueden extirparse todos los focos tumorales durante la intervención. En la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, la nefrectomía por tumor es paliativa y resultan necesarios otros tratamientos sistémicos. En un meta-análisis de dos estudios aleatorizados, en los que se comparó la nefrectomía combinada con inmunoterapia con la inmunoterapia aislada, se constató una mayor supervivencia a largo plazo en los pacientes sometidos a una nefrectomía por tumor. (158) En la actualidad se encuentran pendientes los resultados de estudios aleatorizados fase III que informaran acerca de nefrectomía citoreductiva en combinación con terapia dirigida como sunitinib y sorafenib, entre otros.

La nefrectomía en pacientes con metástasis está indicada en aquellos que son adecuados para la cirugía y tienen un buen estado funcional.

##### 6.5.1 Conclusiones

La nefrectomía por tumor en combinación con interferón-alfa (IFN-alfa) mejora la supervivencia de los pacientes con CR metastásico (CRm) y buen estado funcional (grado de comprobación científica: 1b).

La nefrectomía citoreductiva con resección simultánea de metástasis únicas u oligometástasis podrían mejorar la supervivencia y retrasar la terapia sistémica.

**Tabla 11.**

	GR	NE
Nefrectomía citoreductora se recomienda en pacientes adecuadamente seleccionados con CCR metastásico.	C	3

## BIBLIOGRAFÍA

158. Flanigan R. C., Mickisch G., Sylvester R., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. J Urol 2004 Mar;171(3):1071-6.

## 7. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CR METASTÁSICO

### 7.1 Quimioterapia

Dado que los CR se desarrollan a partir de los túbulos proximales, presentan grados elevados de expresión de la proteína de multirresistencia farmacológica, la glicoproteína P, por lo que son resistentes a la mayoría de las quimioterapias. (159)

#### 7.1.1 Conclusión

La quimioterapia en monoterapia no se considera eficaz en los pacientes con CRm

### 7.2 Inmunoterapia

#### 7.2.1 Interferón alfa en monoterapia y combinado con bevacizumab

El IFN-alfa deparó una tasa de respuesta del 6% - 15%, junto con una disminución del 25% del riesgo de progresión tumoral y un efecto beneficioso modesto sobre la supervivencia de 3-5 meses en comparación con un equivalente de placebo. (160,161) Sin embargo, otros estudios, que incluyen pacientes con enfermedad de riesgo intermedio, no confirmaron estos resultados. (162)

El efecto positivo del IFN-alfa es especialmente importante en los pacientes con CRm con una histología de células claras, con criterios de riesgo favorable de Motzer y exclusivamente con metástasis pulmonares. (161)

En un estudio aleatorizado prospectivo, el IFN-alfa fue equivalente en cuanto a eficacia a la combinación de IFN-alfa + IL2 + 5FU (163). La eficacia moderada de la inmunoterapia fue confirmada en un meta-análisis de Cochrane que incluye 42 estudios. (164)

Una combinación de bevacizumab + IFN-alfa ha deparado recientemente mayores tasas de respuesta y supervivencia sin progresión en el tratamiento de primera línea en comparación con la monoterapia con IFN-alfa (165). Todos los estudios aleatorizados recientes en que se han comparado medicamentos antiangiogénicos en un contexto de primera línea con la monoterapia con IFN-alfa han demostrado la superioridad de sunitinib, bevacizumab + IFN-alfa o temsirolimus. (165-168)

**Tabla 12: Criterios del MSKCC (Motzer) para predecir la supervivencia de los pacientes con CR avanzado (160)**

<b>Factores de riesgo<sup>1</sup></b>	<b>Punto de corte utilizado</b>
Estado funcional de Karnofsky	< 8
Tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento con IFN- $\alpha$	< 12
Hemoglobina	< límite inferior del intervalo de referencia del laboratorio
Lactato deshidrogenasa	> 1,5 veces el límite superior del intervalo del laboratorio
Calcemia corregida	> 10,0 mg/dl (2,4 mmol/l)

La monoterapia con IFN-alfa ya no se recomienda como tratamiento de primera línea del CR (grado de comprobación científica: 1b).

### 7.2.2 Interleucina-2

La interleucina-2 (IL-2) se ha utilizado para tratar el CRm desde 1985 con tasas de respuesta variables entre el 7% y 27%. El régimen óptimo de IL-2 no está claro, pero se han logrado respuestas completas a largo plazo (>10 años) con bolos de IL-2 en dosis altas. La toxicidad de IL-2 es mucho mayor que la del IFNalfa.

Tan solo el CR de células claras responde a la inmunoterapia. El uso de IL-2 no se ha validado en estudios aleatorizados y controlados en comparación con el mejor tratamiento sintomático. (169-171)

### 7.2.3 Conclusiones

Interferon alfa como monoterapia es inferior a terapias dirigidas en CCRm.

IL-2 como monoterapia podría tener utilidad en pacientes seleccionados (Buen estado general, tipo células claras, solo con metástasis pulmonares).

La combinación de Bevacizumab con Interferon alfa es más efectiva que Interferon alfa en monoterapia en tumores de riesgo bajo e intermedio sin tratamientos previos.

## 7.3 Medicamentos inhibidores de la angiogénesis

Los avances recientes en la biología molecular han conducido al desarrollo de varios medicamentos novedosos para el tratamiento del CRm.

En el CR de células claras esporádico, la acumulación de Factor Inducido por la Hipoxia (FIH) debida a una inactivación del gen VHL (von Hippel Landau) provoca una hiperexpresión de VEGF y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), que estimulan la neoangiogenia. Este proceso contribuye considerablemente al desarrollo y la progresión del CR. (172-174) En la actualidad, varios medicamentos dirigidos han sido aprobados en los Estados Unidos y en Europa para el tratamiento del CRm:

- sorafenib (NexavarR).
- sunitinib (SutentR).
- bevacizumab (AvastinR) en combinación con IFN-alfa.

- pazopanib (VotrientR).
- temsirolimus (ToriselR).
- everolimus (AfinitorR).
- Axitinib (Inlyta).

En los estudios fase III que incluyen los agentes aprobados, los pacientes fueron estratificados de acuerdo al modelo MSKCC (Criterios de Motzer). Dado que los criterios de Motzer se desarrollaron durante la era de las citoquinas, un consorcio de base de datos internacional ha establecido y validado un modelo de riesgo que puede llevar a un pronóstico más preciso para los pacientes tratados en la era de la terapia dirigida. Este modelo es conocido como el modelo DCM (Database Consortium Model), he incluye neutrofilia y trombocitosis a la lista de factores de riesgo MSKCC, mientras que LDH ha sido eliminado como factor pronóstico. (175)

El DCM ha sido validado y comparado con los modelos de riesgo de la Cleveland Clinic Foundation (CCF), el modelo francés, y el modelo International Kidney Cancer Working Group (IKCWG), mostrando un nivel de concordancia óptimo, que no difiere de los otros modelos y permite predecir pronóstico basado en factores clínicos. (176,177)

### 7.3.1 Inhibidores de Tirocin Cinasa

#### 7.3.1.1 Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor de varias cinasas por vía oral con actividad frente a Raf 1 serina/treonina cinasa, B-Raf, receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), tirosina cinasa afín a FMS 3 (FLT-3) y c-KIT.

En un ensayo en fase III se comparó sorafenib con placebo después del fracaso de una inmunoterapia sistémica previa o en pacientes que no eran aptos para recibir inmunoterapia. En dicho ensayo se comunicó una mejora de la supervivencia sin progresión de 3 meses a favor de sorafenib. (178) La media de sobrevida libre de progresión fue de 5,5 meses en el grupo de Sorafenib y 2,8 meses en el grupo placebo (HR:0,44; 95% IC:0,35 – 0,55; p<0.01). (179)

#### 7.3.1.2 Sunitinib

Sunitinib es un inhibidor de la oxindol tirosina cinasa (TC). Inhibe selectivamente PDGFR,

VEGFR, c-KIT y FLT-3 y tiene actividad anti-neoplásica y antiangiogénica. En ensayos en fase II con sunitinib en monoterapia de segunda línea en pacientes con CRm se constató una respuesta parcial en el 34% - 40% de ellos y una enfermedad estable > 3 meses en el 27% - 29%. (180)

En un ensayo en fase III reciente de tratamiento en monoterapia de primera línea en el que se comparó sunitinib con IFN-alfa, sunitinib logró una mayor supervivencia sin progresión que el IFN-alfa (11 frente a 5 meses,  $p < 0,000001$ ). Los resultados indicaron que la monoterapia con IFN-alfa fue inferior a sunitinib en los pacientes de riesgo bajo e intermedio con CRm. La supervivencia global fue de 26,4 y 21,8 meses en los grupos de sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ( $p = 0,05$ ). En los pacientes que pasaron de IFN-alfa a sunitinib ( $n = 25$ ), la mediana de la supervivencia fue de 26,4 en comparación con 20,0 meses con sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ( $p = 0,03$ ). En los pacientes que no recibieron tratamiento después del estudio, la mediana de la supervivencia global fue de 28,1 meses en el grupo de sunitinib en comparación con 14,1 meses en el de IFN-alfa ( $p = 0,003$ ). (181)

### 7.3.1.3 Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de la angiogenia por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT.

En un ensayo aleatorizado prospectivo de pazopanib comparado con placebo en pacientes con CRm no tratados previamente y pacientes tratados con citocinas se constató una mejora significativa de la supervivencia sin progresión y la respuesta del tumor (9,2 frente a 4,2 meses). (182)

Estudios aleatorizados fase III de no inferioridad compararon Pazopanib con Sunitinib (COMPARZ) indicando que Pazopanib es otra opción de primera línea. Demostró que Pazopanib no se asocia con una peor supervivencia global o libre de progresión al compararse con Sunitinib. Los dos medicamentos tienen perfil de toxicidad diferente, sin embargo, índices de calidad de vida tienen mejores resultados con Pazopanib. (183)

### 7.3.1.4 Axitinib

Es un inhibidor oral selectivo de segunda generación de VEGFR-1, -2, de vida media corta.

Axitinib se evaluó por primera vez como un tratamiento de segunda línea. En el ensayo aleatorizado de fase III de axitinib vs. sorafenib (AXIS) en pacientes con tratamiento de citoquinas o terapias dirigidas previas fallidas, muestra una mejora del 40% en la mediana de la Supervivencia libre de progresión de 5 meses a 7 meses en los pacientes asignados al azar para recibir axitinib. (184)

Sorafenib fue elegido como parámetro de comparación porque en el momento del ensayo no se contaba con un estándar de tratamiento de segunda línea tras el fracaso de un VEGF. Con 723 pacientes, la mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 6,7 meses para los pacientes en el grupo de axitinib vs. 4,7 meses para aquellos en el grupo de sorafenib (HR: 0,67; IC del 95%: 0,54 - 0,81).

En el ensayo AXIS, axitinib mostró toxicidad con diarrea en un 11%, hipertensión arterial en el 16%, y la fatiga en 11%. Náuseas se registró en el 32%, vómitos en el 24% y astenia en el 21%. El análisis final de OS no mostró diferencias significativas entre axitinib y sorafenib en el tratamiento de segunda línea. (185,186)

Axitinib se ha investigado en dos estudios de primera línea publicados. La primera fue una fase II de un estudio doble ciego aleatorizado y controlado, que investigó la eficacia y seguridad de Axitinib en pacientes no tratados previamente. La mediana de la supervivencia libre de progresión en los subgrupos de pacientes era 14,5 meses en el grupo de axitinib (IC del 95%: 9,2 a 24,5) y 15,7 meses (IC del 95%: 8,3 a 19,4) en el grupo de titulación placebo, y 16,6 meses (IC94%: 11,2 a 22,5) en los no aleatorizados. Esto apoya la hipótesis de que el aumento de la dosis se asocia con una mayor tasa de respuesta. (187)

### 7.3.2 Anticuerpos Monoclonales

#### 7.3.2.1 Bevacizumab en monoterapia y bevacizumab + interferón-alfa

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-



A. Bevacizumab, 10 mg/kg cada 2 semanas, en pacientes resistentes a la inmunoterapia aumentó la respuesta global (10%) y la supervivencia sin progresión en comparación con placebo. En un reciente ensayo en fase III doble ciego (n = 649) en el CRm se comparó bevacizumab + IFN-alfa con la monoterapia con IFN-alfa. La mediana de la respuesta global fue del 31% en el grupo de bevacizumab+ IFN-alfa y del 13% en el tratado exclusivamente con IFN-alfa (p < 0,0001). La mediana de la supervivencia sin progresión aumentó significativamente de 5,4 meses con IFN-alfa a 10,2 meses con bevacizumab + IFN-alfa (p < 0,0001), pero solo en los pacientes de riesgo bajo e intermedio.

No se observó ningún efecto beneficioso en los pacientes de alto riesgo. (188)

### **7.3.3 Inhibidores de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos)**

#### **7.3.3.1 Temsirolimus**

Temsirolimus es un inhibidor específico de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos). Se aleatorizó a pacientes con CRm de alto riesgo a recibir tratamiento de primera línea con temsirolimus o IFN-alfa en monoterapia o en combinación. En el grupo de temsirolimus, la supervivencia global fue de 10,9 meses frente a 7,3 meses en el de IFN-alfa (p < 0,0069). Sin embargo, la supervivencia global en el grupo de temsirolimus + IFN-alfa no mejoró significativamente. (189)

#### **7.3.3.2 Everolimus**

Everolimus es un inhibidor de mTOR por vía oral. En un estudio en fase III reciente se comparó everolimus más el mejor tratamiento sintomático (MTS) con placebo más el MTS en pacientes en que había fracasado un tratamiento previo con anti-VEGF-R. La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 4 meses con everolimus y de 1,9 meses con placebo (p < 0,001).

En el estudio RECORD-1, 124 pacientes recibieron sunitinib como único tratamiento previo con una supervivencia libre de progresión de 4 meses (95% IC: 3,7-5,5 meses). Este estudio incluye además pacientes con falla terapéutica a múltiples líneas de terapia dirigida, soportando su uso como tercera o cuarta línea. (190)

### **7.4 Estrategias Terapéuticas y Recomendaciones (Terapia Secuencial)**

Para pacientes con CCRm tipo células claras, que no han recibido tratamiento, Sunitinib y Bevacizumab más IFN alfa son opciones de tratamiento de primera línea cuando existe riesgo bajo o intermedio. El estudio COMPARZ demostró que Pazopanib y Sunitinib tienen una eficacia similar con diferentes perfiles de toxicidad, y por lo tanto, Pazopanib se considera otra opción de primera línea para este tipo de pacientes.

Axitinib y Tivozanib no están aprobados para el tratamiento del CCRm sin tratamiento previo.

Después de la progresión con terapia anti VEGF de primera línea, el estudio RECORD-1 estableció Sunitinib seguido de Everolimus secuencial como una de las opciones de tratamiento para los pacientes con CCRm. El estudio AXIS es el único ensayo aleatorizado fase III que compara Inhibidores de TC, tras el fracaso de una TC anterior. La comparación de los datos de los estudios RECORD-1 y AXIS no se recomienda debido a diferencias en las poblaciones de los pacientes.

Hasta el momento no se pueden hacer recomendaciones claras sobre la mejor secuencia en terapia dirigida, más allá de la recomendación de que la terapia VEGF dirigida debe ser utilizada en pacientes de riesgo bajo o intermedio.

En cuanto a la terapia ideal posterior a progresión después de uso de inhibidores de la MTOR, los datos son limitados, según opinión de expertos debería realizarse un cambio a terapia anti-VEGF. Sunitinib en este escenario parece tener utilidad y por lo tanto es una opción atractiva para el tratamiento.

En pacientes con progresión después del tratamiento con citoquinas, Sorafenib, Axitinib o Pazopanib logran una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,5, 12,1, y 7,4 meses, respectivamente.

En cuanto a la combinación de agentes dirigidos, actualmente no hay combinaciones que puedan recomendarse, debido a que estudios fase II y fase III demuestran un aumento en la toxicidad y ningún beneficio en términos de supervivencia global y libre de progresión.



**Tabla 13. Recomendaciones**

	GR	NE
En pacientes con CCR metastásico, quimioterapia como monoterapia no se considera efectivo.	B	1B
Monoterapia con interferón alfa o IL-2 no debe recomendarse de forma rutinaria como primera línea en el tratamiento del CCR metastásico.	A	1B
	GR	NE
Terapia sistémica para CCRm debe estar basada en agentes dirigidos.	A	1B
Sunitinib y Pazopanib se recomiendan como primera línea de tratamiento para CCRm.	A	1B
Bevacizumab más IFN alfa se recomiendan como primera línea de tratamiento para CCRm en riesgo intermedio y favorable.	A	1B
Temsirolimus se recomienda como primera línea de tratamiento en pacientes de alto riesgo.	A	1B
Axitinib se recomienda como segunda línea de tratamiento en CCRm.	A	1B
Everolimus se recomienda para CCR que fallaron al tratamiento con VEGF	A	1B
Pazopanib y sorafenib son alternativas al Axitinib y se recomiendan como segunda línea de tratamiento luego de falla a tratamiento con citoquinas	B	3
Terapia secuencial con agentes dirigidos se recomienda	A	1B

## BIBLIOGRAFÍA

159. Stadler W. M., Huo D., George C., et al. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5.
160. Motzer R. J., Bacik J., Murphy B. A., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(1):289-96.
161. Coppin C., Porzolt F., Awa A., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425.
162. Negrier S., Perol D., Ravaud A., French Immunotherapy Intergroup, et al. Medroxyprogesterone, interferon alfa-2a, interleukin 2, or combination of both cytokines in patients with metastatic renal carcinoma of intermediate prognosis: results of a randomized controlled trial. *Cancer* 2007Dec;110(11):2468-77.
163. Gore M. E., Griffin C. L., Hancock B., et al. Interferon alfa-2a vs. combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb;375(9715):641-8.
164. Coppin C., Porzolt F., Awa A., et al. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425.
165. Escudier B., Pluzanska A., Koralewski P., et al; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11.
166. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P., et al. Sunitinib vs. interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):115-24.
167. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81.
168. Rosenberg S. A., Lotze M. T., Yang J. C., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85):622-32.

169. Rosenberg S. A., Lotze M. T., Yang J. C., et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85):622-32.
170. Fyfe G., Fisher R. I., Rosenberg S. A., et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995 Mar;13(3):688-96.
171. Mc Dermott D. F., Regan M. M., Clark J. I., et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 vs. subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41.
172. Patel P. H., Chadalavada R. S., Chaganti R. S., et al. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec;12(24):7215-20.
173. Yang J.C., Haworth L., Sherry R. M., et al. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(5):427-34.
174. Patard J. J., Rioux-Leclercq N., Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):633-43.
175. Heng D. Y., Xie W., Regan M. M., et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009 Dec;27(34):5794-9.
176. Harshman L. C., Xie W., Bjarnason G. A., et al. Conditional survival of patients with metastatic renal cell carcinoma treated with VEGF-targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2012 Sep;13(9):927-35.
177. Heng D. Y., Xie W., Regan M. M., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013 Feb;14(2):141-8.
178. Escudier B., Eisen T., Stadler W. M., et al; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34.
179. Bellmunt J., Négrier S., Escudier B., et al. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72.
180. Motzer R. J., Michaelson M. D., Redman B. G., et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.
181. Figlin R. A., Hutson T. E., Tomczak P., et al. Overall survival with sunitinib vs. interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
182. Sternberg C. N., Davis I. D., Mardiak J., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol* 2010 Feb;28(6):1061-8.
183. Motzer R. J., Hutson T. E., Cella D., et al. Pazopanib vs. sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013 Aug;369(8):722-31.
184. Rini B. I., Escudier B., Tomczak P., et al. Comparative effectiveness of axitinib vs. sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011 Dec;378(9807):1931-9.
185. Dror Michaelson M., Rini B. I., Escudier B. J., et al. Phase III AXIS trial of axitinib vs. sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: Updated results among cytokine-treated patients. *J Clin Oncol* 2012;30:abstr 4546.
186. Motzer R. J., Escudier B., Tomczak P., et al. Axitinib vs. sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013 May;14(6):552-62.
187. Rini B. I., Melichar B., Ueda T., et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013 Nov;14(12):1233-42.
188. Escudier B., Bellmunt J., Négrier S., et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010 May;28(13):2144-50.
189. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., et al; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or

both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81.

190. Motzer R. J., Escudier B., Oudard S., et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo controlled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug;372(9637):449-56.

## 8. VIGILANCIA DESPUÉS DE UNA NEFRECTOMÍA RADICAL O PARCIAL O DE TRATAMIENTOS DE ABLACIÓN POR CR

### 8.1 Introducción

La vigilancia después del tratamiento de un CR permite al urólogo controlar e identificar:

- Complicaciones postoperatorias.
- Función renal.
- Recidiva local tras la nefrectomía parcial o el tratamiento de ablación.
- Recidiva en el riñón contralateral.
- Aparición de metástasis.

El método y el momento de realización de las exploraciones se han abordado en numerosas publicaciones. No existe consenso sobre la vigilancia después del tratamiento del CR y, de hecho, no hay pruebas de que un diagnóstico precoz de la recidiva frente a otro más tardío mejore la supervivencia. Sin embargo, el seguimiento es importante para aumentar los conocimientos sobre el CR y debe realizarlo el urólogo, quien debe registrar el tiempo transcurrido hasta la recidiva o la aparición de metástasis.

Las complicaciones postoperatorias y la función renal se evalúan fácilmente mediante la anamnesis, la exploración física y la medición de la creatinina sérica y la FG. El control a largo plazo repetido de la FG está indicado cuando hay insuficiencia renal antes de la cirugía o un deterioro postoperatorio.

La función renal y la supervivencia sin cáncer se pueden optimizar practicando una nefrectomía parcial siempre que sea posible en caso de tumores T1 y T2 (191) (grado de comprobación científica: 3). La recidiva en el lecho tumoral es rara (2,9 %), pero su diagnóstico precoz

resulta útil porque el tratamiento más eficaz es la cirugía cito reductora. La recidiva en el riñón contralateral también es poco frecuente (1,2 %) y se relaciona con bordes positivos, multifocalidad y grado

(grado de comprobación científica: 3). (192)

El motivo de la vigilancia es identificar precozmente las recidivas locales o metástasis. Esto es especialmente importante con los tratamientos de ablación, como la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia.

La vigilancia radiológica intensiva no resulta necesaria en todos los pacientes. Por ejemplo, la evolución tras la cirugía de tumores de bajo grado T1a casi siempre es excelente. Por tanto, resulta razonable estratificar el seguimiento, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de recidivas o metástasis.

Aunque no existen datos aleatorizados, se han realizado estudios extensos en los que se han evaluado factores pronósticos con un seguimiento prolongado de los que es posible extraer ciertas conclusiones (grado de comprobación científica: 4). (193-195)

- La sensibilidad de la radiografía de tórax para detección de metástasis pequeñas es baja y la ecografía tiene limitaciones. La vigilancia no debe estar basada en esta modalidad de imágenes. En pacientes con tumores de bajo riesgo, los intervalos de vigilancia pueden ser adaptados de acuerdo al beneficio y las dosis de radiación; la RNM puede ser utilizada para disminuir las dosis de radiación.
- Cuando el riesgo de recidiva es intermedio o alto, un TC de tórax y abdomen es la prueba de elección, aunque ha de tenerse en cuenta la morbilidad importante de la dosis de radiación con las TAC repetidas.
- La vigilancia debe incluir evaluación clínica de la función renal y factores de riesgo cardiovascular.
- PET y PET-TC no son el patrón de oro en la vigilancia del CCR, dado que cuentan con baja sensibilidad y especificidad.

Existe cierta polémica acerca de la duración óptima del seguimiento. Algunos autores sostienen que el seguimiento mediante pruebas de imagen no es rentable después de 5 años;

sin embargo, las metástasis tardías tienen más probabilidades de ser aisladas y justifican un tratamiento más intensivo con intención curativa.

Además, los pacientes con tumores que aparecen el riñón contralateral pueden ser tratados mediante nefrectomía parcial si se detectan cuando son pequeños. Además, en caso de tumores < 4 cm no hay diferencias entre la nefrectomía parcial o radical en la recidiva durante el seguimiento (grado de comprobación científica: 3) (196).

Es necesario un algoritmo de vigilancia para controlar a los pacientes después del tratamiento del CR, en el que no solo se tenga en cuenta el perfil de riesgo del paciente, sino también la eficacia del tratamiento administrado. Diferentes autores han diseñado sistema de puntuación y nomogramas para cuantificar la probabilidad del desarrollo de recurrencias tumorales, metástasis y muerte, sin embargo, muchos de ellos no incluyen terapias ablativas.

**Tabla 14. Algoritmo propuesto de vigilancia tras el tratamiento del CCR De acuerdo con perfil de riesgo del paciente y la eficacia del tratamiento.**

Perfil de riesgo <sup>1</sup>	Tratamiento	Vigilancia						
		(6 meses)	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Después de 5 años
• Bajo	NR/exclusivamente	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	Alta
• Intermedio	NR/NP/crío/ARF	TC	RT y ECO	RT y ECO	TC	RT y ECO	TC	RT y ECO anuales
• Alto	NR/NP/crío/ARF	TC	TC	TC	TC	TC	TC	RT/TC a años alternos

### 8.3 Conclusiones

La vigilancia después del tratamiento del CR ha de basarse en los factores de riesgo del paciente y el tipo de tratamiento administrado. El objetivo

de la vigilancia es detectar recidivas locales o metástasis mientras el paciente sigue siendo curable desde el punto de vista quirúrgico.

**Tabla 15. Recomendación grado**

	GR	NE
Seguimiento posterior a tratamiento debe basarse en Factores de Riesgo (FR) de cada paciente y el tipo de tratamiento realizado.	C	4
Para enfermedad de bajo riesgo, TAC/RNM no debe usarse frecuentemente.	C	4
En enfermedad de riesgo intermedio, TAC/RMN deben realizarse con intervalos regulares de acuerdo a los nomogramas de riesgo.	C	4
En pacientes de alto riesgo, el seguimiento incluye de forma rutinaria TAC/RNM.	C	4
Debido al riesgo de recurrencia intrarenal en tumores >7 cm tratados con NP o en caso de margen positivo. La vigilancia debe incrementarse en estos pacientes.	C	4

### BIBLIOGRAFÍA

191. Jeldres C., Patard J. J., Capitano U., et al. Partial vs. radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology* 2009 Jun;73(6):1300-5.
192. Bani-Hani A. H., Leibovich B. C., Lohse C. M., et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005 Feb;173(2):391-4.
193. Lam J. S., Shvarts O., Leppert J. T., et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1853-62.
194. Capitano U., Cloutier V., Zini L., et al. A critical assessment of the value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
195. Scoll B. J., Wong Y. N., Egleston B. L., et al. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol* 2009 Feb;181(2):506-11.
196. Patard J. J., Shvarts O., Lam J. S., et al. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5; quiz 2435.