



Trabajo Fin de Grado  
Grado en Medicina

# Nefrectomía citorreductora del cáncer de riñón metastásico

Autor:

Eneko Alonso Mediavilla

Director:

Roberto Llarena Ibarguren

© 2017, Eneko Alonso Mediavilla.

Leioa, 27 de marzo de 2017

## INDICE

1. Resumen.....	1
2. Introducción .....	1
3. Objetivos .....	4
4. Materiales y métodos .....	4
5. Resultados .....	5
5.1. Nefrectomía citorreductora .....	5
5.2. Selección de pacientes.....	10
5.3. Fármacos antitumorales molecular adyuvantes y neoadyuvantes .....	12
5.4. Algoritmo de manejo del paciente.....	13
6. Conclusiones .....	15
7. Bibliografía .....	17

## 1. RESUMEN

El beneficio de la nefrectomía citorreductora en el cáncer de riñón metastásico tenía una clara evidencia científica cuando se utilizaban tratamientos con inmunoterapia. Sin embargo, en los últimos años, la cirugía ha tenido controversia debido al gran desarrollo de los tratamientos sistémicos con fármacos antitumoral molecular. Mediante este estudio se ha demostrado un aumento significativo en la supervivencia al combinar la nefrectomía citorreductora con fármacos antitumoral molecular, comparándolo respecto a administrar los fármacos sin cirugía. Con estos resultados se evidencia claramente que la cirugía es uno de los principales pilares en el tratamiento de estos pacientes. Para seleccionar a los pacientes candidatos a la cirugía se han desarrollado las escalas de riesgo MSKCC e IMDC. También se han definido las diferentes líneas actuales de fármacos antitumoral molecular y las diferencias entre aplicarlos de forma adyuvante o neoadyuvante. Finalmente, se ha propuesto un algoritmo de manejo del cáncer de riñón metastásico.

## 2. INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células renales (CCR), también llamado hipernefroma o tumor de Grawitz, es el tumor renal más frecuente, representando aproximadamente el 3% de todos los cánceres en adultos y el 90-95% de todas las neoplasias renales. La incidencia y mortalidad de la enfermedad se está incrementando un 2-3% por década.<sup>1</sup> 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.<sup>2</sup>

Entre los factores etiológicos figuran factores relacionados con los hábitos de vida como tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial. La tríada clínica clásica de dolor en la fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es poco frecuente en la actualidad (6 %-10 %). Muchas masas renales son asintomáticas y no palpables hasta las últimas fases de la enfermedad. Debido a la mayor detección de tumores mediante técnicas de imagen, como ecografía y tomografía computarizada (TC), ha aumentado el número de tumores diagnosticados de manera fortuita.<sup>2</sup> En el momento del diagnóstico más de 30% de los pacientes debutan con enfermedad metastásica y casi el 95% de ellos tienen múltiples focos de metástasis.<sup>3</sup> Los órganos

donde más frecuentemente se presentan las metástasis son pulmón, hueso, sistema nervioso central e hígado.<sup>4</sup> La mayoría de las series reflejan que después de 5 años tras el diagnóstico de CCR metastásico sólo están vivos menos del 25% de los pacientes.<sup>1</sup>

Estos tumores derivan del túbulo contorneado proximal y el subtipo histológico de células claras está presente en el 70-80% de los casos. Como es el más frecuente, la mayoría de estudios sobre este tumor se realizan con este subtipo histológico. Sin embargo, también hay subtipos histológicos de no-células claras como el papilar, cromóforo, medular/ductos colectores y sarcomatoide, los cuales al ser menos frecuentes se han estudiado menos y por ello el manejo terapéutico es más complejo.<sup>5</sup>

El CCR es un tumor resistente a la quimioterapia y radioterapia. La mayoría de pacientes tienen un pronóstico muy desfavorable.<sup>3</sup> Exceptuando casos muy seleccionados, el estadio metastásico no tiene un tratamiento curativo. La única posibilidad terapéutica es la combinación de cirugía con tratamientos sistémicos, todo ello con un objetivo paliativo para disminuir la sintomatología y mejorar la calidad de vida. La cirugía tiene un papel fundamental en dos aspectos: la nefrectomía citorreductora para eliminar el tumor primario renal en presencia de enfermedad metastásica conocida y la metastasectomía para eliminar focos metastásicos a distancia.<sup>4</sup> Las posibilidades terapéuticas y los beneficios en los pacientes han mejorado mucho con el cambio de los tipos de tratamientos sistémicos a lo largo de los últimos años. A partir de 2005 se ha producido un cambio drástico en este aspecto. Hasta ese año se utilizaba inmunoterapia como tratamiento sistémico, concretamente interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) e interleucina-2 (IL-2). Sin embargo, en los últimos años los fármacos antiangiogénicos han suplantado a la inmunoterapia, demostrando una eficacia muy superior tanto en el tumor primario como en los focos de metástasis. Actualmente se utilizan 3 grupos de fármacos como antiangiogénicos. Unos de los más empleados son los inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs) como sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib. Otro de los grupos son los anticuerpos monoclonales inhibidores del VEGF (vascular endothelial growth factor) como el bevacizumab. El otro grupo de fármacos son los inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin) como el

temsirolimus y el everolimus.<sup>5</sup> En 2016 la Asociación Europea de Urología (AEU) añadió dos nuevos fármacos a los que previamente estaban aprobados, el nivolumab, un nuevo anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada 1 (PD1) y el cabozantinib, un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa (TKI).<sup>6</sup>

En la era de la inmunoterapia había una clara evidencia científica sobre el papel de la nefrectomía citorreductora seguida de IFN- $\alpha$  o IL-2. Esto se demostró en los dos siguientes ensayos clínicos aleatorizados en fase III.<sup>7</sup> En el estudio SWOG (Southwest Oncology Group) aleatorizaron 246 pacientes tratando a un grupo con nefrectomía citorreductora seguida de interferón- $\alpha$  y a otro grupo sólo con interferón- $\alpha$ . La nefrectomía previa a la administración de inmunoterapia demostró un aumento estadísticamente significativo en la supervivencia global (media de 11 vs. 8 meses, respectivamente).<sup>8</sup> En el estudio de la EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) aleatorizaron 85 pacientes tratando a un grupo con nefrectomía citorreductora seguida de interferón- $\alpha$  y a otro grupo sólo con interferón- $\alpha$ . Demostraron beneficios en la supervivencia libre de enfermedad (media 5 vs. 3 meses) y en la supervivencia global (17 vs. 7 meses).<sup>9</sup> Un meta-análisis combinó los resultados de estos dos ensayos clínicos en fase III, concluyendo que la media de supervivencia global era superior en el grupo en el que se llevaba a cabo la cirugía (13.6 vs 7.8 meses), con una reducción del riesgo de muerte del 31% en los pacientes en los que se realizaba nefrectomía citorreductora ( $p = 0.002$ ).<sup>10</sup>

Sin embargo, actualmente, en la era de los fármacos antidiaria molecular antiangiogénicos, existe controversia sobre el beneficio que produce la nefrectomía citorreductora en la supervivencia de estos pacientes. Hay debate sobre que pacientes deberían beneficiarse de la cirugía debido a la morbilidad y mortalidad que lleva asociada esta intervención quirúrgica. También hay conflicto sobre en que momento de la enfermedad deberían ser tratados con cirugía y en que momento deberían ser administrados los antiangiogénicos. En la era de la inmunoterapia los tratamientos sistémicos se administraban siempre después de la nefrectomía citorreductora, de forma adyuvante. Actualmente surge la duda en “cuándo” aplicar las terapias dirigidas antiangiogénicas, si hacerlo de forma adyuvante o neoadyuvante respecto a la cirugía.<sup>3</sup>

### **3. OBJETIVOS**

La finalidad principal de este estudio es determinar el impacto de la nefrectomía citorreductora en la supervivencia global del cáncer renal metastásico en la actual era de las terapias dirigidas antiangiogénicas. Los objetivos secundarios son definir una estrategia para seleccionar de forma adecuada a los pacientes que podrían beneficiarse de la cirugía, establecer las diferentes líneas de fármacos antiadiviana molecular y analizar las diferencias entre utilizarlos como adyuvantes o neoadyuvantes. Finalmente se establecerá un algoritmo de manejo terapéutico del cáncer renal metastásico, adaptando a cada paciente la necesidad y el momento de la nefrectomía citorreductora.

### **4. MATERIALES Y MÉTODOS**

Inicialmente se realizó una búsqueda bibliográfica en Pubmed, una base de datos del NCBI (National Center for Biotechnology Information), para acceder a la base de datos MEDLINE de artículos de investigación biomédica. Se definió una estrategia de búsqueda introduciendo los siguientes términos: “metastatic renal cell carcinoma”, “cytoreductive nephrectomy”, “targeted therapy”, “adjuvant”, “neoadjuvant” y “overall survival”. Se llevaron a cabo varias búsquedas combinando los términos anteriores y se introdujeron los filtros de estudios realizados exclusivamente en humanos y publicados en los últimos 10 años. Tras analizar todas las búsquedas obtenidas se seleccionaron 37: 20 artículos, 14 reviews y 3 meta-análisis. También se utilizó como fuente de información una revisión retrospectiva del Servicio de Urología del Hospital de Cruces de 45 pacientes diagnosticados de cáncer renal metastásico entre 2005 y 2015, la cual fue presentada en 2016 en el Congreso Nacional de Urología Oncológica. Para complementar el estudio se consultaron las guías de manejo clínico-quirúrgico del cáncer de riñón de la Asociación Española de Urología (AEU), Asociación Europea de Urología (EAU), Asociación Americana de Urología (AUA) y Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA

Cuando se utilizaba inmunoterapia (IFN- $\alpha$  o IL-2) en el tratamiento del cáncer de riñón metastásico había una clara evidencia científica de aumento de supervivencia cuando se combinaba con nefrectomía citorreductora.<sup>10</sup> Actualmente los fármacos antidiaria molecular antiangiogénicos han demostrado una mayor efectividad en comparación con la inmunoterapia del pasado. Sin embargo, hay controversia en los beneficios de la nefrectomía citorreductora en combinación con los antiangiogénicos.<sup>11</sup>

Actualmente sólo hay estudios retrospectivos que analicen el papel de la nefrectomía citorreductora en combinación con los tratamientos sistémicos con terapias dirigidas antiangiogénicas (**Tabla 1**).<sup>7,12,13</sup> Choueri et al.<sup>14</sup> publicaron el primer estudio retrospectivo sobre este tema en 2011, incluyendo 314 pacientes de varios países tratados con sunitinib, sorafenib o bevacizumab. En un grupo incluyeron 201 pacientes tratados con nefrectomía citorreductora + antiangiogénicos, y en otro grupo 113 pacientes tratados sólo con antiangiogénicos, obteniendo unos resultados en la supervivencia global de 19.8 vs 9.4 meses respectivamente ( $p < 0.01$ ). Conti et al.<sup>15</sup> publicaron en 2014 el estudio con mayor número de pacientes que existe actualmente sobre la nefrectomía en la era de los antiangiogénicos. Incluyeron 20104 pacientes diagnosticados de cáncer de riñón metastásico entre 1993 y 2010, obteniendo los datos de la base de datos SEER (Surveillance Epidemiology and End Results). En el grupo tratado con nefrectomía + terapias dirigidas (6915 pacientes) la media de supervivencia global fue de 19 meses, mientras que en el grupo que no recibió cirugía (13189 pacientes) la media fue de 4 meses ( $p < 0.05$ ). Heng et al.<sup>16</sup> realizaron en 2014 un estudio incluyendo 1658 pacientes de varios países diagnosticados entre 2005 y 2013. Utilizaron como fármacos antidiaria molecular el sunitinib, sorafenib, axitinib, bevacizumab, temsirolimus, pazopanib o everolimus. En un grupo incluyeron 982 pacientes tratados con cirugía + antiangiogénicos, obteniendo una media de supervivencia global de 20.6 meses. En el otro grupo incluyeron 676 pacientes tratados sólo con los antiangiogénicos, obteniendo una media de 9.6 meses. En el grupo donde se aplicaba cirugía también obtuvieron una mayor supervivencia

libre de progresión respecto al otro grupo ( $p < 0.0001$ ). Aizer et al.<sup>17</sup> analizaron los datos de 591 pacientes, obtenidos de la base de datos SEER entre 2000 y 2009. Incluyeron sólo los que tenían una histología confirmada de no-células claras, es decir, los subtipos histológicos menos frecuentes y considerados más complejos de tratar. Incluyeron las histologías papilar, cromóforo y medular/ductos colectores, excluyendo el subtipo sarcomatoide. Los 377 pacientes que trataron con cirugía + antiangiogénicos tuvieron una media de supervivencia global de 14 meses. Sin embargo, los tratados con antiangiogénicos de forma aislada (214 pacientes) obtuvieron una media de 6 meses ( $p < 0.001$ ). Bamias et al.<sup>18</sup> realizaron un análisis de 186 pacientes diagnosticados entre 2006 y 2011, utilizando una base de datos internacionales. Se administró sunitinib como terapia dirigida. En el grupo (109 pacientes) donde se realizó nefrectomía + terapias dirigidas la media de supervivencia global fue 23.9 meses, pero en el grupo (18 pacientes) donde no se aplicaba cirugía la supervivencia fue de 9 meses ( $p < 0.001$ ). Mathieu et al.<sup>19</sup> publicaron en 2015 un estudio analizando los datos de 351 pacientes diagnosticados entre 1999 y 2009. Los datos se obtuvieron de bases de datos de varios países. Utilizaron como fármacos antidiaria molecular sunitinib, sorafenib, temsirolimus y bevacicumab. En un grupo de 298 pacientes se llevó a cabo nefrectomía citorreductora + terapias antiangiogénicas y en el otro grupo de 53 pacientes sólo se administraron antiangiogénicos. La media de supervivencia global fue 38.1 meses en el grupo donde se aplicó cirugía y 16.4 meses en el grupo donde solo se administraron antiangiogénicos ( $p < 0.001$ ). Stroup et al.<sup>20</sup> publicaron en 2013 un estudio retrospectivo sobre 35 pacientes diagnosticados entre 2005 y 2009. En el grupo 1 (17 pacientes) se aplicó nefrectomía citorreductora + sunitinib adyuvante. En el grupo 2 (18 pacientes) se administró sunitinib neoadyuvante previo a la cirugía. Cuando continuó el estudio en 11 pacientes de este grupo 2 sí se aplicó cirugía, pero en 7 de ellos sólo se administró el sunitinib. Las medias de supervivencia global en los grupos fueron las siguientes: 28.5 meses en el grupo 1, 28.7 meses en el grupo 2 con cirugía y 4.6 en el grupo 2 sólo con sunitinib ( $p = 0.021$ ). De Groot et al.<sup>21</sup> realizaron en 2016 un estudio incluyendo 227 pacientes. Obtuvieron los datos del Registro Holandés de Cáncer y fueron seleccionados pacientes diagnosticados entre 2008 y 2010. Utilizaron como fármaco antidiaria molecular el sunitinib. En un grupo



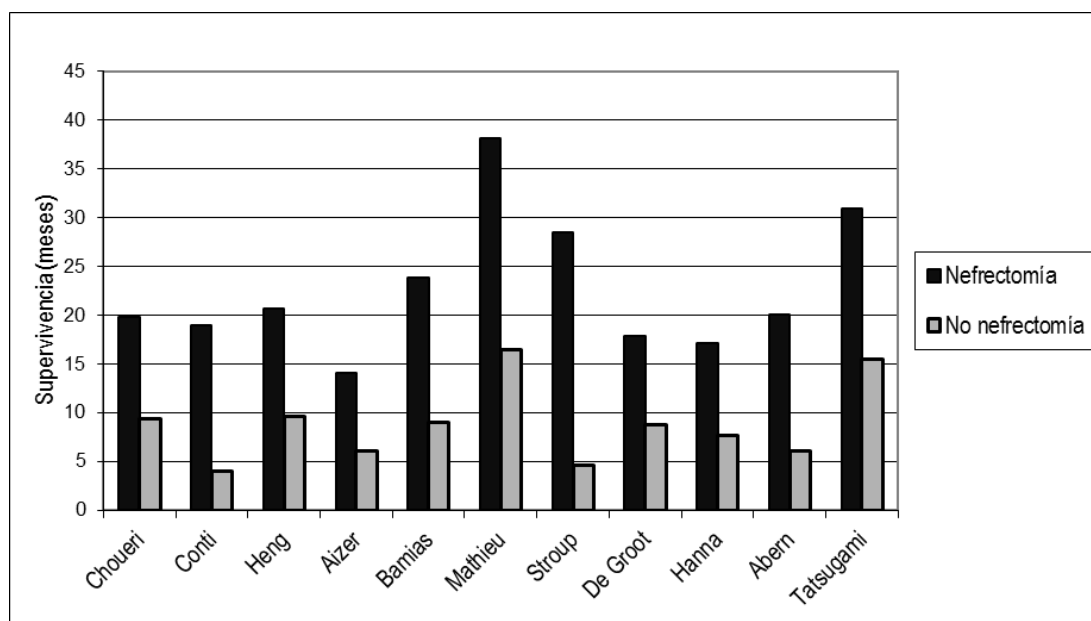
de 74 pacientes se realizó nefrectomía citorreductora con sunitinib adyuvante y en otro grupo de 151 pacientes sólo se administró sunitinib. La media de supervivencia global en el grupo donde se aplicaba cirugía fue de 17.9 meses, mientras que en el otro grupo fue de sólo 8.8 meses ( $p < 0.05$ ). Hanna et al.<sup>22</sup> realizaron en 2016 un estudio retrospectivo con 15390 pacientes diagnosticados entre 2006 y 2013. Los datos se obtuvieron de una base de datos nacional americana. En un grupo de 5374 pacientes se realizó nefrectomía citorreductora con antiangiogénicos adyuvantes, obteniendo una media de supervivencia global de 17.1 meses. En otro grupo de 10016 pacientes sólo se administraron antiangiogénicos, obteniendo una media de supervivencia global de 7.7 meses ( $p < 0.001$ ). Abern et al.<sup>23</sup> publicaron en 2014 un estudio con 2382 pacientes diagnosticados entre 2005 y 2009. Obtuvieron los datos de la base de datos SEER. En el grupo de 5374 pacientes donde se realizó nefrectomía citorreductora seguida de fármacos antitumoral molecular la media de supervivencia global fue de 20 meses. En el grupo de 861 pacientes donde no se realizó cirugía la media fue de 6 meses ( $p < 0.001$ ). Tatsugami et al.<sup>24</sup> realizaron en 2015 un estudio con 128 pacientes exclusivamente japoneses, diagnosticados entre 2001 y 2010. En un grupo de 103 realizaron cirugía con fármacos antitumoral molecular, obteniendo una media de supervivencia global de 30.9 meses. En el otro grupo de 25 pacientes sólo se administraron antiangiogénicos, obteniendo una supervivencia de 15.5 meses ( $p = 0.023$ ).

Los resultados de los estudios retrospectivos mostrados previamente evidencian que la nefrectomía citorreductora asociada a fármacos antitumoral molecular aumenta de forma significativa la supervivencia global de los pacientes, comparándolo con los pacientes que sólo se tratan con fármacos antitumoral (**Figura 1**).

Si las características del paciente y de la carga tumoral lo permiten se utiliza la vía de acceso laparoscopia. En comparación con el abordaje vía abierta ha demostrado una reducción significativa de la morbilidad y estancia hospitalaria, manteniendo los mismos resultados en la supervivencia. Es decir, con la vía laparoscópica se favorece la evolución postoperatoria del paciente, sin influir de forma negativa en la supervivencia de la enfermedad.<sup>25</sup>

Autor, año	Total pacientes (n)	NC+	NC-	SG en NC+ (meses)	SG en NC- (meses)	Significación estadística (p)
Choueri, 2011	314	201	113	19,8	9,4	<0,01
Conti, 2014	20104	6915	13189	19	4	<0,05
Heng, 2014	1658	982	676	20,6	9,6	<0,0001
Aizer, 2014	591	377	214	14	6	<0,001
Bamias, 2014	186	109	18	23,9	9	<0,001
Mathieu, 2015	351	298	53	38,1	16,4	<0,001
Stroup, 2013	35	17	7	28,5	4,6	=0,021
De Groot, 2016	227	74	151	17,9	8,8	<0,05
Hanna, 2016	15390	5374	10016	17,1	7,7	<0,001
Abern, 2014	2382	1521	861	20	6	<0,001
Tatsugami, 2015	128	103	25	30,9	15,5	=0,023

**Tabla 1. Estudios retrospectivos comparando la supervivencia global entre nefrectomía citorreductora y no nefrectomía.** Abreviaturas: NC+ = nefrectomía citorreductora; NC- = no nefrectomía citorreductora; SG = supervivencia global.



**Figura 1. Comparación del tiempo de supervivencia global (meses) entre los grupos de nefrectomía citorreductora y no nefrectomía.**

Hay que insistir en que todos los estudios mostrados son retrospectivos. Actualmente a nivel mundial sólo hay dos ensayos clínicos internacionales aleatorizados en fase III, CARMENA y SURTIME, los cuales todavía están en curso. El estudio CARMENA tiene como objetivo analizar el papel de la nefrectomía citorreductora en la actual era de los fármacos antidiaria molecular. Para ello han realizado un grupo donde se aplica nefrectomía citorreductora + sunitinib y otro grupo donde sólo se administrara sunitinib. A diferencia de todos los estudios mencionados previamente, en este se analizarán los resultados de supervivencia global de forma prospectiva. En el estudio SURTIME se pretende demostrar cual es el mejor momento para realizar la nefrectomía citorreductora, respecto a la administración de los fármacos antidiaria molecular. Para ello han realizados un grupo donde se administra sunitinib neoadyuvante previo a la cirugía y otro grupo donde se administra sunitinib adyuvante después de la cirugía. Los resultados de estos dos estudios prospectivos serán esenciales para definir protocolos en el tratamiento del cáncer de riñón metastásico.<sup>12</sup>

Los resultados de los estudios previamente mencionados coinciden con los obtenidos en el Hospital de Cruces. En 2016 se presentó en el Congreso Nacional de Urología Oncológica una revisión retrospectiva de una serie de 45 pacientes del Hospital de Cruces. Se analizaron los resultados obtenidos en pacientes diagnosticados entre enero de 2005 y enero de 2015 de cáncer de células renales metastásico. De los 45 pacientes diagnosticados a 24 se les realizó nefrectomía citorreductora y a 21 se les administraron terapias sistémicas. Con un seguimiento medio de 16 meses, se observó que la supervivencia en el grupo de pacientes a los que se les había realizado la nefrectomía era del 21.6 meses, respecto a los 12.7 meses en el grupo de aquellos pacientes que no habían sido intervenidos quirúrgicamente. Estos resultados evidencian que la cirugía aumenta de forma significativa la supervivencia de estos pacientes.

A pesar de que no se conoce con exactitud la razón por la cual la nefrectomía citorreductora aumenta la supervivencia de los pacientes, se han propuesto dos mecanismos que explican estos resultados. En primer lugar, el tumor puede actuar como un receptor inmunológico que atrae y agota gran parte de los anticuerpos

circulantes, células del sistema inmune y fármacos sistémicos. La nefrectomía radical evita este proceso y permite que un mayor volumen de factores inmunológicos y de fármacos lleguen a los focos metastásicos de forma más efectiva. Otro de los mecanismos propuestos es que las células tumorales secretan factores de crecimiento proangiogénicos, como VEGF, PDGF, factor de crecimiento fibroblástico y factor transformante  $\beta 1$ . Al quitar el tumor primario disminuyen estos factores y disminuye la formación de nuevos focos metastásicos. Estos mecanismos explican el aumento en la supervivencia tras la escisión del tumor primario.<sup>1</sup>

En pacientes seleccionados, a parte de realizar la resección del tumor primario, se puede realizar una metastasectomía agresiva que permita eliminar todos los focos de metástasis. En los pacientes en los que esta cirugía es posible se logran unos periodos prolongados de supervivencia libre de enfermedad. La metastasectomía completa es efectiva tanto en metástasis sincrónicas como metacrónicas. Los beneficios en la supervivencia, incluso con múltiples focos de metástasis, son de 4.8 años de media de supervivencia cáncer específica en los casos con resección completa y 1.3 años en los casos de resección incompleta de las metástasis. Estos datos evidencian que la supervivencia aumenta de forma considerable cuando se realiza una cirugía agresiva de las metástasis.<sup>4</sup>

## **5.2. SELECCIÓN DE PACIENTES**

La nefrectomía citorreductora es una intervención quirúrgica que lleva asociada una morbilidad y mortalidad perioperatorias, por lo que no todos los pacientes con cáncer de riñón metastásico podrían beneficiarse de la cirugía, teniendo en cuenta que por su enfermedad de base son pacientes graves. Comparando estos pacientes con los que no tienen enfermedad metastásica se ha evidenciado un aumento en la mortalidad perioperatoria (0.5 vs. 3%), reintervención quirúrgica (2.1 vs. 4%), complicaciones pulmonares (1.9 vs. 4.3%), sangrado requiriendo transfusión (13.3 vs. 30.8%), tromboembolismo venoso (1.2 vs. 2.7%) y aumento del tiempo de ingreso hospitalario (31.6 vs. 44.9%).<sup>26</sup>

Para seleccionar los pacientes más susceptibles en beneficiarse de la cirugía se han desarrollado unas escalas de riesgo que predicen la supervivencia postoperatoria, en función de la presencia o ausencia de varios factores. La más utilizada es la escala de

riesgo MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center), la cual se diseñó en la era de la inmunoterapia y actualmente está validada con las terapias antidiana molecular. Inicialmente se constata la presencia o ausencia de cinco factores: estado funcional de Karnofsky ( $< 80\%$ ), tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento ( $< 12$  meses), hemoglobina ( $<$  límite inferior del intervalo de laboratorio), lactato deshidrogenasa ( $> 1,5$  veces el límite superior de laboratorio) y calcemia corregida ( $> 10,0$  mg/dl o  $> 2,4$  mmol/l). En función de cuantos factores de riesgo tiene el paciente se le clasifica en tres grupos: riesgo bajo (0 factores de riesgo), riesgo intermedio (1-2 factores de riesgo) y riesgo alto ( $\geq 3$  factores de riesgo). Otra de las escalas más utilizadas actualmente es la IMDC (Internacional Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium), muy similar a la anterior. Esta incluye los siguientes factores: plaquetas elevadas (por encima del límite superior), neutrófilos elevados (por encima del límite superior), estado funcional de Karnofsky ( $< 80\%$ ), tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento ( $< 1$  año), hemoglobina baja ( $<$  límite inferior del intervalo de laboratorio) y calcemia corregida elevada (por encima del límite superior). Clasifica a los pacientes en 3 grupos con el mismo criterio de puntuación que la escala anterior: riesgo bajo, intermedio o alto. Tras aplicar cualquiera de las dos escalas anteriores se considera que sólo se pueden beneficiar de la nefrectomía citorreductora los pacientes con un riesgo MSKCC o IMDC bajo o intermedio, excluyendo de la cirugía a los pacientes con riesgo alto debido a la morbi-mortalidad perioperatoria. Cuantos más factores de riesgo presentan los pacientes menor es la supervivencia global tras aplicar cirugía.<sup>2,27</sup>

Además de clasificar al paciente en riesgo bajo, intermedio o alto, hay que tener en cuenta una serie de aspectos para individualizar a cada paciente la posibilidad terapéutica. Se ajustará el tratamiento valorando aspectos como la edad, comorbilidades, estado general, histología tumoral, síntomas de la enfermedad en el momento del diagnóstico incluyendo la pérdida de peso, capacidad para recibir tratamientos sistémicos, volumen de tumor metastásico y su relación con el volumen tumor primario, resecabilidad del tumor primario y de los focos metastásicos y la probabilidad de lograr una completa resección de todas las lesiones.<sup>3</sup>

### 5.3. FÁRMACOS ANTIDIANA MOLECULAR ADYUVANTES Y NEOADYUVANTES

La cirugía de forma aislada no puede lograr la paliación ni curación de los pacientes con enfermedad metastásica, por lo que se debe realizar un manejo multimodal que combine cirugía con tratamientos sistémicos.<sup>3</sup> La inmunoterapia ha sido sustituida por los fármacos antidiagna molecular con acción antiangiogénica. Los avances de la biología molecular han permitido desarrollar tres grupos de fármacos: inhibidores de la tirosina quinasa (TKIs), anticuerpos monoclonales inhibidores del VEGF (vascular endothelial growth factor) y los inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin).<sup>2</sup> En 2016 la Asociación Europea de Urología (AEU) añadió dos nuevos fármacos a los que previamente estaban aprobados, el nivolumab, un nuevo anticuerpo monoclonal que se une al receptor de muerte programada 1 (PD1) y el cabozantinib, un nuevo inhibidor de la tirosina quinasa (TKI). Tras las introducción de estos nuevos fármacos establecieron unas recomendaciones para determinar las líneas de tratamientos antidiagna molecular (**Tabla 2**).<sup>6</sup>

Primera línea	Segunda línea	Tercera línea
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitinib</li> <li>• Pazopanib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nivolumab</li> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Axitinib</li> <li>• Everolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib (si previo Nivolumab o Axitinib)</li> <li>• Nivolumab (si previo Cabozantinib o Axitinib)</li> <li>• Everolimus/Axitinib (si previo Nivolumab o Cabozantinib o Axitinib)</li> </ul>

**Tabla 2. Fármacos antidiagna molecular de primera, segunda y tercera línea en el tratamiento de cáncer de riñón metastásico basado en las directrices de la Asociación Europea de Urología (AEU) en 2016.**

Los antiangiogénicos se utilizan en monoterapia. La combinación simultánea de estos fármacos no mejora los resultados, sólo aumenta los efectos adversos. El fármaco más utilizado actualmente como primera línea de tratamiento es el sunitinib y el segundo más utilizado es el pazopanib. El sunitinib, a pesar de tener grandes

resultados, tiene como efecto adverso más frecuente las reacciones cutáneas. El pazopanib se tolera mejor en muchos pacientes ya que presentan menos reacciones cutáneas, disnea, estomamatitis y mucosistis.<sup>28</sup>

En la práctica clínica habitual y en la mayoría de los estudios realizados, estos fármacos se aplican de forma adyuvante respecto a la cirugía. Los resultados que evidencian un aumento en la supervivencia combinando nefrectomía citorreductora con estos fármacos, se producen al administrarlos de forma adyuvante.<sup>7</sup> Actualmente surgen tendencias que pretenden cambiar el manejo y aplicar una neoadyuvancia respecto a la cirugía. Hay varias razones por las que se propone la neoadyuvancia. Puede ser útil para seleccionar que pacientes son candidatos a la cirugía. Con la neoadyuvancia se identifica a los pacientes que son sensibles a estos fármacos, siendo candidatos a la cirugía y posterior adyuvancia. Si por el contrario el tumor no responde a los fármacos, el paciente no se operaría ya que la cirugía de forma asilada no aumenta la supervivencia. Otra de las razones para aplicar neoadyuvancia es disminuir el volumen tumoral y permitir operar a pacientes que previamente no son operables, disminuyendo el riesgo quirúrgico y permitiendo procedimientos quirúrgicos mínimamente invasivos.<sup>1</sup> También sería útil en pacientes monorrenos y tumores bilaterales sincrónicos, disminuyendo la carga tumoral y permitiendo realizar una nefrectomía parcial.<sup>11</sup> Aunque la neoadyuvancia no aumenta el riesgo de complicaciones mayores respecto a la adyuvancia, sí que se ha evidenciado un aumento significativo de dehiscencias de la herida quirúrgica y un aumento de infecciones.<sup>29</sup> Habría que individualizar la elección de adyuvancia o neoadyuvancia en función de las características de cada paciente, teniendo en cuenta que la mayoría de evidencia científica de aumento de supervivencia proviene de estudios que aplican los fármacos de forma adyuvante.<sup>7</sup>

#### **5.4. ALGORITMO DE MANEJO DEL PACIENTE**

Finalmente, se propone un algoritmo de manejo del cáncer de riñón metastásico (**Figura 2**), modificando el algoritmo propuesto por Thomas y Campell en 2011.<sup>30</sup> Inicialmente se clasifica al paciente en uno de los 3 grupos de riesgo bajo, intermedio

o alto, según las escalas de riesgo MSKCC o IMDC que se han explicado previamente.

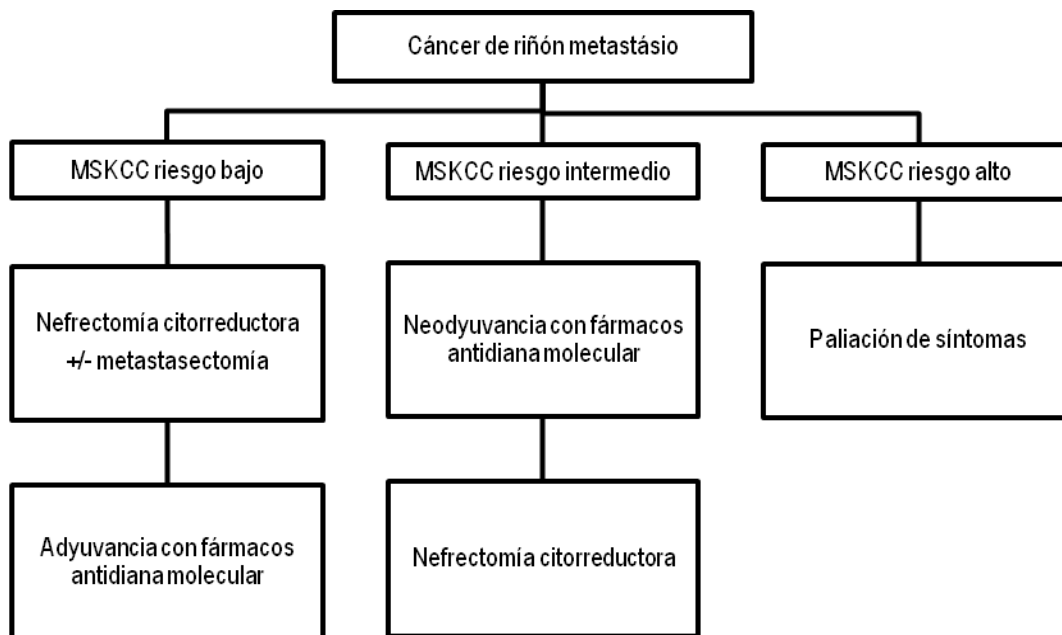
Al grupo de riesgo bajo se le realiza inicialmente una nefrectomía citorreductora, utilizando una vía de acceso laparoscópica si el volumen y disposición tumoral lo permiten. Si los focos metastásicos son accesibles quirúrgicamente y el paciente tiene un buen estado general se completa la cirugía con una metastasectomía lo más agresiva posible. Tras la cirugía se administran terapias antitumorales adyuvantes. El grupo de bajo riesgo es el único perfil de pacientes en los que en casos muy seleccionados se puede llegar a lograr una curación de la enfermedad. En los que no se pueda lograr este objetivo, se aplicarán los mismos procedimientos terapéuticos con el objetivo de aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en la medida de lo posible.

En el grupo de riesgo intermedio se administran los fármacos antitumorales de forma neoadyuvante. De este modo se disminuye la carga tumoral, permitiendo operar con una cirugía más sencilla a pacientes que previamente no eran operables, bien por el gran volumen tumoral o por sus comorbilidades de base. Con la neoadyuvancia también se comprueba si el tumor responde a los fármacos, seleccionando para cirugía sólo a los pacientes que responden adecuadamente. De esta forma se evita la cirugía en los pacientes que no responden previamente a los fármacos antitumorales. Tras la neoadyuvancia se realiza la nefrectomía citorreductora.

Los pacientes clasificados como alto riesgo no son candidatos a la cirugía, ya que esta intervención no aumenta la supervivencia en este grupo de pacientes. Sólo se aplicaran medidas paliativas, evitando cualquier tipo de medida agresiva, ya que el pronóstico de estos pacientes es muy grave a corto plazo. El tratamiento sistémico con fármacos antiangiogénicos se evitará en la medida de lo posible.

Finalmente, hay que tener en cuenta que las decisiones terapéuticas han de ser tomadas siempre por un equipo multidisciplinar, individualizando a cada paciente la estrategia terapéutica en función de los síntomas y carga tumoral.





**Figura 2. Algoritmo de manejo terapéutico del cáncer de riñón metastásico (modelo de Thomas y Campell<sup>30</sup> modificado).** Abreviaturas: MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC = Internacional Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium.

## 6. CONCLUSIONES

La nefrectomía citorreductora ha tenido un papel controvertido en los últimos años. Esto empezó a ocurrir desde que los tratamientos sistémicos con fármacos antidiana molecular sustituyeron a la antigua tendencia a utilizar inmunoterapia, ya que estos nuevos fármacos han demostrado tener grandes efectos en pacientes con enfermedad metastásica. Mediante este estudio se concluye que la combinación de nefrectomía citorreductora con los nuevos fármacos antidiana molecular aumenta de forma significativa la supervivencia de estos pacientes. El análisis de todos los estudios retrospectivos disponibles actualmente evidencia que cuando se comparan los pacientes tratados con nefrectomía citorreductora y fármacos antidiana molecular, respecto a los pacientes tratados exclusivamente con fármacos antidiana, se objetiva un aumento de supervivencia global en los que se realiza la cirugía. Sin embargo, hay que tener en cuenta que todos los estudios disponibles a día de hoy son retrospectivos. Actualmente a nivel mundial sólo hay dos ensayos clínicos

internacionales aleatorizados en fase III, CARMENA Y SURTIME, los cuales están todavía en desarrollo y no se podrán conocer los resultados hasta los próximos años.

Debido a que estos pacientes tienen una enfermedad avanzada con focos de metástasis, la cirugía se realiza para aumentar la supervivencia y disminuir la sintomatología, todo ello con un fin paliativo en la mayoría de los casos. Sin embargo, en pacientes seleccionados se puede lograr una remisión completa de la enfermedad cuando se asocia una metastasectomía agresiva a la combinación de nefrectomía citorreductora y fármacos antitumoral molecular.

Teniendo en cuenta la mortalidad y morbilidad que lleva asociada la nefrectomía citorreductora, no todos los pacientes pueden beneficiarse de la cirugía. Para seleccionar los pacientes candidatos a beneficiarse se han desarrollado escalas de riesgo que predicen la supervivencia postoperatoria. Las más utilizadas son la MSKCC y la IMDC, que clasifican a los pacientes en tres grupos: riesgo bajo, intermedio y alto.

Para el tratamiento del cáncer de riñón se utilizan 3 grupos de fármacos antitumoral molecular con efecto antiangiogénico: los inhibidores de la tirosina quinasa (sunitinib, pazopanib, sorafenib y axitinib), los anticuerpos monoclonales inhibidores del VEGF (bevacizumab) y los inhibidores de mTOR (temsirolimus y everolimus). En 2016 la Asociación Europea de Urología modificó las recomendaciones para determinar las líneas de tratamientos antitumoral molecular. Añadieron dos fármacos nuevos, Nivolumab y Cabozantinib, a los que previamente estaban aprobados para el tratamiento de esta enfermedad, estableciendo así unas líneas de tratamiento nuevas. En la mayoría de casos los fármacos antitumoral molecular se administran de forma adyuvante respecto a la cirugía, ya que la mayoría de los estudios actuales demuestran un aumento de supervivencia con la adyuvancia. Sin embargo, actualmente están surgiendo tendencias para administrarlos de forma neoadyuvante. Esto sería útil para ver la sensibilidad de los pacientes antes de la cirugía detectando cuales son candidatos, para reducir el volumen tumoral permitiendo operar a pacientes que previamente eran inoperables y también para realizar una cirugía conservadora, por ejemplo en pacientes monorrenos o con tumores sincrónicos.

Finalmente, englobando todos los datos analizados, se propone un algoritmo de manejo para el cáncer de riñón en estadio metastásico. Inicialmente se clasifica a los pacientes con las escalas de riesgo MSKCC o IMDC. Al grupo de bajo riesgo se le realiza nefrectomía citorreductora +/- metastasectomía asociadas a la administración de fármacos antidiaria molecular. En el grupo de riesgo intermedio se administran los fármacos antidiaria de forma neoadyuvante y después se realiza la nefrectomía citorreductora. Los pacientes del grupo de alto riesgo no son candidatos a la cirugía y se evitará cualquier tipo de medida agresiva.

## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Bex A, Jonasch E, Kirkali Z, Mejean A, Mulders P, Oudard S, et al. Integrating surgery with targeted therapies for renal cell carcinoma: current evidence and ongoing trials. *Eur Urol.* 2010;58(6):819-28.
2. Ljungberg B, Cowan NC, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: the 2010 update. *Eur Urol.* 2010;58(3):398-406.
3. Bex A, Powles T. Selecting patients for cytoreductive nephrectomy in advanced renal cell carcinoma: who and when. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2012;12(6):787-97.
4. Karam JA, Wood CG. The role of surgery in advanced renal cell carcinoma: cytoreductive nephrectomy and metastasectomy. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011;25(4):753-64.
5. Escudier B, Albiges L, Sonpavde G. Optimal management of metastatic renal cell carcinoma: current status. *Drugs.* 2013;73(5):427-38.
6. Powles T, Staehler M, Ljungberg B, Bensalah K, Canfield SE, Dabestani S, et al. Updated EAU Guidelines for Clear Cell Renal Cancer Patients Who Fail VEGF Targeted Therapy. *Eur Urol.* 2016;69(1):4-6.
7. Petrelli F, Coinu A, Vavassori I, Cabiddu M, Borgonovo K, Ghilardi M, et al. Cytoreductive Nephrectomy in Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With

Targeted Therapies: A Systematic Review With a Meta-Analysis. *Clin Genitourin Cancer*. 2016;14(6):465-472.

8. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, Bearman SI, Roy V, McGrath PC, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med*. 2001;345(23):1655-9.

9. Mickisch GH, Garin A, Van poppel H, De prijck L, Sylvester R. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet*. 2001;358(9286):966-70.

10. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol*. 2004;171(3):1071-6.

11. Tomita Y. Treatment strategies for advanced renal cell carcinoma: A new paradigm for surgical treatment. *Int J Urol*. 2016;23(1):13-21.

12. Bex A, Ljungberg B, Van poppel H, Powles T. The Role of Cytoreductive Nephrectomy: European Association of Urology Recommendations in 2016. *Eur Urol*. 2016;70(6):901-905.

13. Hong X, Li F, Tang K, Pang S, Lin G, Li S. Prognostic value of cytoreductive nephrectomy combined with targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma: a meta-analysis. *Int Urol Nephrol*. 2016;48(6):967-75.

14. Choueiri TK, Xie W, Kollmannsberger C, North S, Knox JJ, Lampard JG, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol*. 2011;185(1):60-6.

15. Conti SL, Thomas IC, Hagedorn JC, Chung BI, Chertow GM, Wagner TH, et al. Utilization of cytoreductive nephrectomy and patient survival in the targeted therapy era. *Int J Cancer*. 2014;134(9):2245-52.

16. Heng DY, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee JL, Knox JJ, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma:

results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *Eur Urol*. 2014;66(4):704-10.

17. Aizer AA, Urun Y, McKay RR, Kibel AS, Nguyen PL, Choueiri TK. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*. 2014;113(5b):E67-74.

18. Bamias A, Tzannis K, Papatsoris A, Oudard S, Beuselinck B, Escudier B, et al. Prognostic significance of cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a European multiinstitutional study. *Clin Genitourin Cancer*. 2014;12(5):373-83.

19. Mathieu R, Pignot G, Ingles A, Crepel M, Bigot P, Bernhard JC, et al. Nephrectomy improves overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma in cases of favorable MSKCC or ECOG prognostic features. *Urol Oncol*. 2015;33(8):339.e9-15.

20. Stroup SP, Raheem OA, Palazzi KL, Liss MA, Mehrazin R, Kopp RP, et al. Does timing of cytoreductive nephrectomy impact patient survival with metastatic renal cell carcinoma in the tyrosine kinase inhibitor era? A multi-institutional study. *Urology*. 2013;81(4):805-11.

21. De groot S, Redekop WK, Sleijfer S, Oosterwijk E, Bex A, Kiemeny LALM, et al. Survival in Patients With Primary Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib With or Without Previous Cytoreductive Nephrectomy: Results From a Population-based Registry. *Urology*. 2016;95:121-7.

22. Hanna N, Sun M, Meyer CP, Nguyen PL, Pal SK, Chang SL, et al. Survival Analyses of Patients With Metastatic Renal Cancer Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study. *J Clin Oncol*. 2016;34(27):3267-75.

23. Abern MR, Scosyrev E, Tsivian M, Messing EM, Polascik TJ, Dudek AZ. Survival of patients undergoing cytoreductive surgery for metastatic renal cell carcinoma in the targeted-therapy era. *Anticancer Res*. 2014;34(5):2405-11.

24. Tatsugami K, Shinohara N, Kondo T, Yamasaki T, Eto M, Tsushima T, et al. Role of cytoreductive nephrectomy for Japanese patients with primary renal cell carcinoma in the cytokine and targeted therapy era. *Int J Urol*. 2015;22(8):736-40.
25. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, Stoller ML, Rini BI, Carroll PR, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. *J Endourol*. 2006;20(7):504-8.
26. Wallis CJ, Bjarnason G, Byrne J, Cheung DC, Hoffman A, Kulkarni GS, et al. Morbidity and Mortality of Radical Nephrectomy for Patients With Disseminated Cancer: An Analysis of the National Surgical Quality Improvement Program Database. *Urology*. 2016;95:95-102.
27. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, Rioux-Leclercq N, Bex A, KhooV, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v58-v68.
28. Choueiri TK. Clinical treatment decisions for advanced renal cell cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2013;11(5 Suppl):694-7.
29. Kenney PA, Wood CG. Integration of surgery and systemic therapy for renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2012;39(2):211-31, vii.
30. Thomas AA, Campbell SC. Consolidative surgery after targeted therapy for renal cell carcinoma. *Urol Oncol*. 2013;31(6):914-9.
31. Bex A, Powles T, Karam JA. Role of targeted therapy in combination with surgery in renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2016;23(1):5-12.
32. Agochukwu N, Shuch B. Clinical management of renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *World J Urol*. 2014;32(3):581-9.
33. Pignot G, Drai J, Patard JJ. Surgical management of locally advanced and metastatic renal cancer: neoadjuvant and adjuvant strategies. *Minerva Urol Nefrol*. 2014;66(1):49-55.
34. Thillai K, Allan S, Powles T, Rudman S, Chowdhury S. Neoadjuvant and adjuvant treatment of renal cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12(6):765-76.

35. Aizer AA, Urun Y, McKay RR, Kibel AS, Nguyen PL, Choueiri TK. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int.* 2014;113(5b):E67-74.
36. Ito H, Shioi K, Murakami T, Takizawa A, Sano F, Kawahara T, et al. C-reactive protein in patients with advanced metastatic renal cell carcinoma: usefulness in identifying patients most likely to benefit from initial nephrectomy. *BMC Cancer.* 2012;12:337.
37. Pal SK, Nelson RA, Vogelzang N. Disease-specific survival in de novo metastatic renal cell carcinoma in the cytokine and targeted therapy era. *PLoS ONE.* 2013;8(5):e63341.
38. Park I, Cho YM, Lee JL, Ahn JH, Lee DH, Song C, et al. Prognostic factors of metastatic renal cell carcinoma with extensive sarcomatoid component. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2013;139(5):817-27.
39. Warren M, Venner PM, North S, Cheng T, Venner C, Ghosh S, et al. A population-based study examining the effect of tyrosine kinase inhibitors on survival in metastatic renal cell carcinoma in Alberta and the role of nephrectomy prior to treatment. *Can Urol Assoc J.* 2009;3(4):281-289.
40. Yoon HJ, Paeng JC, Kwak C, Park YH, Kim TM, Lee SH, et al. Prognostic implication of extrarenal metabolic tumor burden in advanced renal cell carcinoma treated with targeted therapy after nephrectomy. *Ann Nucl Med.* 2013;27(8):748-55.
41. Bansal RK, Tu HY, Drachenberg D, Shayegan B, Matsumoto E, Whelan JP, et al. Laparoscopic management of advanced renal cell carcinoma with renal vein and inferior vena cava thrombus. *Urology.* 2014;83(4):812-6.