

Euskal Herriko Unibertsitatea /Universidad del País Vasco.

Programa de Doctorado Medicina y Cirugía.

Dpto. de Cirugía y Radiología y Medicina Física

**Tesis Doctoral**



**Experiencia de la OSI Donostialdea en el manejo de cáncer renal metastásico entre los años 2001-2012. Análisis retrospectivo, estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia.**

Laura Basterretxea Badiola

2017



Euskal Herriko Unibertsitatea /Universidad del País Vasco

Programa de Doctorado Medicina y Cirugía.

Dpto. de Cirugía y Radiología y Medicina Física

Tesis Doctoral

**Experiencia de la OSI Donostialdea en el manejo de cáncer renal metastásico entre los años 2001-2012. Análisis retrospectivo, estudio epidemiológico descriptivo y análisis de supervivencia.**



Director: Dr. Juan Pablo Sanz Jaka

Tutor: Dr. Xabier Altuna Mariezcurrena

Nere familia eta lagunei,  
Nere Aitari, gurekin egotea gustatuko litzaiolako,  
Gorkari,  
Eskerrik asko aurrera egiteko aukera emateagatik eta beti nere ondoan egoteagatik.  
Asko maite zaituztet.



## AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar quisiera dar especialmente las gracias y recordar al difunto Miguel Sanchez Parra que fue con quien empecé a dar mis primeros pasos en el manejo del cáncer renal. Siempre me acordaré de ti.

A la Dra. Cristina Sarasqueta, por su tiempo y dedicación, que ha permitido que este trabajo se vea finalmente terminado.

A la Dra. Nerea Larrañaga y al Dr. Manuel Manrique por aportarme datos que han permitido actualizar el trabajo.

Al Dr. Juan Pablo Sanz Jaka, director de esta tesis, por su tiempo, muchas gracias por sus consejos, la crítica constructiva y corrección de errores.

Al Dr. Xabier Altuna Mariezcurrena, tutor de esta tesis, por su colaboración en este trabajo y su disponibilidad.

Quiero dar las gracias a mis compañeros del servicio de Oncología Médica de la OSI Donostialdea porque todos en mayor o menor medida han contribuido para que este trabajo se haya completado.

Finalmente quisiera dar gracias desde el corazón a mi marido e hijos (Aitor, Mainer y Leire) por su paciencia y por el tiempo que he dejado de dedicarles y especialmente a mi madre, por hacerme la vida más fácil y porque todo lo que soy y pueda llegar a ser se lo debo a ella.

Gracias.



## ÍNDICES





- ÍNDICE DE TABLAS DE LA INTRODUCCION.
  - **Tabla 1** Epidemiología.....46
  - **Tabla 2** Síndromes hereditarios.....55
  - **Tabla 3** Probable origen topográfico de los subtipos de carcinoma renal.....61
  - **Tabla 4** Grado nuclear de Fuhrman.....71
  - **Tabla 5** TNM AJCC UICC 2017.....85
  - **Tabla 6** ESTADIO.....86
  - **Tabla 7** Escala de valoración funcional Karnofsky .....87
  - **Tabla 8** Criterios adversos MSKCC.....88
  - **Tabla 9** Grupos de riesgo pronostico.....89
  - **Tabla 10** Guías clínicas europeas 2017 de la ESMO.....119
- ÍNDICE DE TABLAS DEL ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.
  - **Tabla 11** Tabla supervivencia global.....162
  - **Tabla 12** SG por edad.....164
  - **Tabla 13** SG en función de mayor o menor de 70 años.....164
  - **Tabla 14** Supervivencia global por sexo.....165
  - **Tabla 15** Supervivencia por unidad renal.....166
  - **Tabla 16** Supervivencia global por año de diagnóstico.....166
  - **Tabla 17** Supervivencia global por 1º síntoma.....167
  - **Tabla 18** SG en función de si hay cirugía del tumor 1º.....168
  - **Tabla 19** SG por tipo de cirugía.....169
  - **Tabla 20** SG por tipo histológico.....169
  - **Tabla 21** SG por estadio.....170
  - **Tabla 22** SG por grado histológico.....171

○ <b>Tabla 23</b>	SG por componente sarcomatoide.....	172
○ <b>Tabla 24</b>	SG por riesgo pronostico.....	173
○ <b>Tabla 25</b>	SG por riesgo pronostico por años.....	174
○ <b>Tabla 26</b>	SG por tratamiento.....	175
○ <b>Tabla 27</b>	SG por suspender tratamiento por toxicidad.....	176
○ <b>Tabla 28</b>	SG por radioterapia.....	177
○ <b>Tabla 29</b>	Análisis multivariante 1.....	178
○ <b>Tabla 30</b>	SLP por edad.....	179
○ <b>Tabla 31</b>	SLP en función de mayor o menor de 70 años.....	180
○ <b>Tabla 32</b>	SLP estadio IV por edad.....	181
○ <b>Tabla 33</b>	SLP por sexo.....	181
○ <b>Tabla 34</b>	SLP por año.....	182
○ <b>Tabla 35</b>	SLP por Charlson.....	183
○ <b>Tabla 36</b>	SLP por 1º síntoma.....	183
○ <b>Tabla 37</b>	SLP si cirugía del 1º o no.....	184
○ <b>Tabla 38</b>	SLP por tipo histológico.....	185
○ <b>Tabla 39</b>	SLP por estadio.....	185
○ <b>Tabla 40</b>	SLP por riesgo pronostico.....	186
○ <b>Tabla 41</b>	SLP por grado.....	187
○ <b>Tabla 42</b>	SLP por componente sarcomatoide.....	188
○ <b>Tabla 43</b>	SLP por afectación vascular.....	188
○ <b>Tabla 44</b>	SLP por tipo de tratamiento de 1º línea.....	189
○ <b>Tabla 45</b>	SLP por tipo de tratamiento de 1º línea (2 cat).....	190
○ <b>Tabla 46</b>	Tabla población pre y post 2006.....	196
○ <b>Tabla 47</b>	Características post 2006, SPAZO e IMDC. ....	203
○ <b>Tabla 48</b>	Tabla de aprobación de medicamentos por la EMA..	204

○ <b>Tabla 49</b>	Factores dependientes del paciente que modifican la supervivencia.....	209
○ <b>Tabla 50</b>	Factores dependientes del tumor que modifican la supervivencia.....	210
○ <b>Tabla 51</b>	Factores dependientes del tratamiento que modifican la supervivencia.....	211
○ <b>Tabla 52</b>	Tabla comparativa con publicación SPAZO e IMDC .....	212
• <b>ÍNDICE DE TABLAS DE VARIABLES ESTUDIADAS.</b>		
○ <b>Tabla A</b>	Variables demográficas.....	128
○ <b>Tabla B</b>	Comorbilidades.....	128
○ <b>Tablas C</b>	Manifestaciones clínicas, estadiaje y características del tumor 1º.....	129
○ <b>Tabla D</b>	Histología, cirugía del tumor 1º y estadio IV.....	129
○ <b>Tabla E</b>	Riesgo pronostico MSKCC.....	130
○ <b>Tabla F</b>	Tratamiento sistémico.....	130
○ <b>Tabla G</b>	Seguimiento.....	131
• <b>ÍNDICE DE IMÁGENES.</b>		
○ <b>Imagen 1</b>	Incidencia mundial.....	45
○ <b>Imagen 2</b>	Incidencia europea.....	46
○ <b>Imagen 3</b>	Mortalidad mundial.....	49
○ <b>Imagen 4</b>	Mortalidad europea.....	49
○ <b>Imagen 5</b>	Mortalidad europea.....	49
○ <b>Imagen 6</b>	Prevalencia España.....	50
○ <b>Imagen 7</b>	Diagnóstico molecular en tumores hereditarios.....	56
○ <b>Imagen 8</b>	Esquema protooncogén Met.....	57
○ <b>Imagen 9</b>	Aspecto característico del CCRclaras.....	62
○ <b>Imagen 10</b>	Aspecto característico del CCRpapilares tipo I.....	64

- **Imagen 11** Aspecto característico del carcinoma cromóforo.....65
- **Imagen 12** Aspecto característico del oncocitoma.....67
- **Imagen 13** Aspecto característico del carcinoma de los conductos colectores.....68
- **Imagen 14** Aspecto de los grado nuclear de Fuhrman.....71
- **Imagen 15** Supervivencia por estadios para cáncer renal.....86
- **Imagen 16** Vías moleculares.....91
- **Imagen 17** Las vías biológicas y objetivo terapéutico.....110

• <b>ÍNDICE DE GRÁFICAS .</b>	Pag
• <b>GRÁFICA DE LA ESTADISTICA DESCRIPTIVA.</b>	
○ Gráfico 1 Datos del registro de cáncer poblacional de la CAV para tumores malignos de riñón en hombres.....	47
○ Gráfico 2 Datos del registro de cáncer poblacional de la CAV para tumores malignos de riñón en mujeres.....	48
○ Gráfico 3 Nuevos casos 2020 por edad.....	50
○ Gráfico 4 Nuevos casos 2020 por sexo.....	50
○ Gráfico 5 Distribución por año de 1 visita en CCEE de Oncología Médica.....	137
○ Gráfico 6 Distribución por sexos.....	137
○ Gráfico 7 Distribución por sexos.....	138
○ Gráfico 8 Edad diagnostico neoplasia renal.....	138
○ Gráfico 9 Edad diagnostico neoplasia renal.....	138
○ Gráfico 10 Edad diagnóstico neoplasia estadio IV.....	139
○ Gráfico 11 Hábito tabáquico.....	139
○ Gráfico 12 Hábito tabáquico.....	139
○ Gráfico 13 Hábito tabáquico por sexo.....	139
○ Gráfico 14 Hábito tabáquico por edad.....	140
○ Gráfico 15 HTA.....	140
○ Gráfico 16 HTA por sexo.....	140
○ Gráfico 17 HTA por edad.....	140
○ Gráfico 18 Índice de Charlson.....	141
○ Gráfico 19 Charlson agrupado.....	141
○ Gráfico 20 Sexo y comorbilidades.....	142
○ Gráfico 21 Edad y comorbilidades.....	142
○ Gráfico 22 Motivo de consulta.....	142

○ Gráfico 23	Motivo de consulta.....	143
○ Gráfico 24	Motivo de consulta-estadio IV debut.....	143
○ Gráfico 25	Cirugía tumor primario.....	143
○ Gráfico 26	Lado del tumor.....	143
○ Gráfico 27	Tipo de cirugía. ....	144
○ Gráfico 28	Cirugía tumor primario estadio IV por años. ....	144
○ Gráfico 29	T.....	144
○ Gráfico 30	N.....	144
○ Gráfico 31	Estadio.....	145
○ Gráfico 32	Tipo histológico.....	145
○ Gráfico 33	Tipo histológico.....	145
○ Gráfico 34	Grado histológico.....	146
○ Gráfico 35	Componente sarcomatoide.....	146
○ Gráfico 36	Afectación vascular.....	146
○ Gráfico 37	Estadio IV debut.....	147
○ Gráfico 38	Estadio IV debut por años.....	147
○ Gráfico 39	Cirugía tumor 1º estadio IV.....	147
○ Gráfico 40	Cirugía tumor 1º estadio IV por pronostico.....	147
○ Gráfico 41	Cirugía tumor 1º estadio IV por años.....	148
○ Gráfico 42	Tiempo diagnostico metástasis.....	148
○ Gráfico 43	Localización metastásica.....	148
○ Gráfico 44	Cirugía de las metástasis.....	149
○ Gráfico 45	Grupo pronostico.....	149
○ Gráfico 46	Grupo pronostico por años.....	150.
○ Gráfico 47	Tratamiento 1º línea.....	150
○ Gráfico 48	Tratamiento 1º línea por años.....	151

- Gráfico 49 Tratamiento 1º línea por riesgo pronostico.....151
  - Gráfico 50 Tratamiento 1º línea por r. pronostico pre 2006.....152
  - Gráfico 51 Tratamiento 1º línea por r. pronostico post 2006.....152
  - Gráfico 52 Tratamiento 1º línea por histología.....153
  - Gráfico 53 Tratamiento 2º línea.....153
  - Gráfico 54 Tratamiento 2ª línea por años.....153
  - Gráfico 55 Respuestas a 1º línea.....154
  - Gráfico 56 Respuesta en función del grupo pronostico.....155
  - Gráfico 57 Beneficio clínico. ....156
  - Gráfico 58 Respuestas a 1º línea por tipo de tratamiento.....156
  - Gráfico 59 Respuestas a 2º línea.....157
  - Gráfico 60 Respuestas a 2º línea por tipo de tratamiento.....157
  - Gráfico 61 Respuestas a 3º línea. ....158
  - Gráfico 62 Respuestas a 3º línea por tipo de tratamiento.....158
  - Gráfico 63 Radioterapia.....159
  - Gráfica 64 Tipo de radioterapia.....159
- **GRÁFICOS DEL ANALISIS DE SUPERVIVENCIA.**
    - Gráfico 65 Año de 1º visita.....161
    - Gráfico 66 Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal metastásico.....162
    - Gráfico 67 Función de SG para las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico.....162
    - Gráfico 68 Función de SG desde estadio IV.....163
    - Gráfico 69 Función de SG por edad al diagnóstico.....164
    - Gráfico 70 Función de SG por edad (70años) al diagnóstico....165
    - Gráfico 71 Función de SG por sexo.....165
    - Gráfico 72 Función de SG por año de diagnostico .....166



○ Gráfico 73	Función de SG por 1º síntoma.....	167
○ Gráfico 74	Función de SG si cirugía del tumor primario o no...	168
○ Gráfico 75	Función de SG estadio IV debut y cirugía .....	168
○ Gráfico 76	Función de SG por tipo de intervención. ....	169
○ Gráfico 77	Función de SG por tipo histológico.....	170
○ Gráfico 78	Función de SG por estadio.....	170
○ Gráfico 79	Función de SG por grado.....	172
○ Gráfico 80	Función de SG por componente sarcomatoide.....	172
○ Gráfico 81	Función de SG por riesgo pronostico.....	173
○ Gráfico 82	Función de SG por riesgo pronostico post2006.....	174
○ Gráfico 83	Función de SG por riesgo pronostico pre 2006.....	174
○ Gráfico 84	Función de SG por tratamiento de 1º línea.....	175
○ Gráfico 85	Función de SG post 2006 tratados con ITKs.....	176
○ Gráfico 86	Función SG si se suspende tratamiento por toxicidad.....	176
○ Gráfico 87	Función de SG si reciben radioterapia o no.....	177
○ Gráfico 88	Función de SLP.....	179
○ Gráfico 89	Función de SLP por edad al diagnóstico.....	180
○ Gráfico 90	Función de SLP por edad (70años) al diagnóstico. .....	180
○ Gráfico 91	Función de SLP por edad al diagnóstico estadio IV.....	181
○ Gráfico 92	Función de SLP por sexo.....	181
○ Gráfico 93	Función de SLP por año de diagnóstico.....	182
○ Gráfico 94	Función de SLP por índice de Charlson.....	183
○ Gráfico 95	Función de SLP por 1º síntoma.....	184

o Gráfico 96	Función de SLP si cirugía del tumor primario o no.	184
o Gráfico 97	Función de SLP por tipo histológico.....	185
o Gráfico 98	Función de SLP por estadio.....	186
o Gráfico 99	Función de SLP por riesgo pronostico.....	187
o Gráfico 100	Función de SLP por riesgo pronostico post 2006....	187
o Gráfico 101	Función de SLP por grado.....	187
o Gráfico 102	Función de SLP por componente sarcomatoide.....	188
o Gráfico 103	Función de SLP por afectación vascular.....	189
o Gráfico 104	Función de SLP por tipo de tratamiento de 1º línea.....	189
o Gráfico 105	Función de SLP por tipo de tratamiento de 1º línea por 2 categorías.....	190
o Gráfico 106	Función de SLP post 2006 tratado con ITKs.....	190
Gráfico 107	Función de SLP 1º línea , estadio IV debut en función de cirugía .....	191



- **GLOSARIO DE ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.**

AJCC	American joint Comité on cancer
AEU	Asociación Europea de Urología
BHD	Birt-Hogg-Dubé
CCEE	Consultas externas
CCR	Carcinoma de células renales
CCRclaras	Carcinoma de células claras renal
CCRpapilar	Carcinoma de células papilares renal
Ca	Calcio
EAU	European Association of Urology
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
IMDC	International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium
IC	Intervalo de confianza
ITK	Inhibidor de tirosina Kinasa
IL-2	Interleuquina 2
HB	Hemoglobina
HR	Hazard ratio
IFNa	Interferón alfa
KPS	Karnofsky Performance Scale
LDH	Lactato deshidrogenasa sérica
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	mammalian Target of Rapamycin
NR	Nefrectomía radical
NRA	Nefrectomía radical abierta

NRL	Nefrectomía radical laparoscópica
NP	Nefrectomía parcial
OMS	Organización mundial de la salud
PET	Tomografía de emisión de positrones
PD-1	Programmed cell death protein 1
Qt	Quimioterapia
RMN	Resonancia magnética nuclear
RR	Riesgo relativo
SEER	Base de datos de vigilancia, epidemiología y resultado
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
SG	Supervivencia global
SLP	Supervivencia libre de progresión
TAC	Tomografía axial computarizada
VHL	Von Hippel Lindau

<b>1</b>	<b>INTRODUCCION.</b>	
1.1	<b>Epidemiología.....</b>	<b>45</b>
1.1.1	Incidencia.	
1.1.2	Mortalidad.	
1.1.3	Cribado.	
1.2	<b>Factores de riesgo.....</b>	<b>51</b>
1.2.1	<b>Factores de riesgo adquiridos.....</b>	<b>51</b>
1.2.1.1	<i>Tabaco</i>	
1.2.1.2	<i>Dieta</i>	
1.2.1.3	<i>HTA</i>	
1.2.1.4	<i>Cálculos renales</i>	
1.2.1.5	<i>Obesidad</i>	
1.2.1.6	<i>Alcohol</i>	
1.2.1.7	<i>Analgésicos</i>	
1.2.1.8	<i>Exposiciones laborales y químicos</i>	
1.2.1.9	<i>Enfermedades raras</i>	
1.2.1.10	<i>Enfermedad quística adquirida del riñón</i>	
1.2.2	<b>Factores de riesgo genéticos.....</b>	<b>54</b>
1.2.2.1	<i>Síndromes hereditarios.</i>	
1.2.2.1.1	Enfermedad renal poliquística	
1.2.2.1.2	Carcinoma renal papilar hereditario, HPRC	
1.2.2.1.3	Cáncer renal asociado con mutaciones en el ciclo del ácido tricarboxílico.	
1.2.2.1.4	Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD)	
1.2.2.1.5	Esclerosis Tuberosa	
1.2.2.1.6	Von Hippel-Lindau (VHL)	
1.3	<b>Clasificación Anatómo-patológica. ....</b>	<b>61</b>

1.3.1	Carcinoma de células claras	
1.3.2	Carcinoma papilar	
1.3.3	Carcinoma cromóforo	
1.3.4	Oncocitoma.	
1.3.5	Carcinomas de los tubos colectores (conducto de Bellini	
1.3.6	Carcinoma renal inclasificable	
1.3.6.1	<i>Carcinomas renales anaplásicos o sarcomatoides puros</i>	
1.3.6.2	<i>Carcinomas híbridos</i>	
1.3.6.3	<i>Subtipos histológicos no reconocidos por la OMS</i>	
1.3.7	Grado histológico	
1.4	<b>Clínica.....</b>	<b>73</b>
1.4.1	Afectación local	
1.4.2	Enfermedad sistémica	
1.5	<b>Historia Natural.....</b>	<b>76</b>
1.6	<b>Diagnóstico.....</b>	<b>80</b>
1.6.1	Diagnóstico por imagen	
1.6.2	Diagnóstico histológico	
1.7	<b>Estatificación tumoral. ....</b>	<b>84</b>
1.8	<b>Factores pronósticos de enfermedad diseminada.....</b>	<b>86</b>
1.8.1	Factores Clínicos	
1.8.2	Factores Moleculares	
1.9	<b>Tratamiento de la enfermedad localizada.....</b>	<b>92</b>
1.9.1	<b>Cirugía.....</b>	<b>92</b>
1.9.1.1	Nefrectomía radical	
1.9.1.2	Nefrectomía parcial	
1.9.1.3	Papel de la linfadenectomía	

1.9.1.4	Suprarrenalectomía	
1.9.1.5	Tratamiento del tumor con trombo tumoral en vena renal y cava inferior	
1.9.2	<b>Vigilancia activa.....</b>	<b>96</b>
1.9.3	<b>Terapias ablativas.....</b>	<b>96</b>
1.9.3.1	<i>Embolización arterial</i>	
1.9.3.2	<i>Ablación térmica</i>	
1.10	<b>Enfermedad localmente avanzada no resecable quirúrgicamente o enfermedad metastásica.....</b>	<b>98</b>
1.10.1	<b>Cirugía.....</b>	<b>99</b>
1.10.1.1	<i>Cirugía de la recidiva local</i>	
1.10.1.2	<i>Nefrectomía citorreductora</i>	
1.10.1.3	<i>Nefrectomía paliativa</i>	
1.10.1.4	<i>Metastasectomía</i>	
1.10.1.4.1	Consideraciones específicas de órgano	
1.10.1.5	<i>La enfermedad residual después de la terapia sistémica</i>	
1.10.1.6	<i>Linfadenectomía retroperitoneal en enfermedad sistémica</i>	
1.10.2	<b>Radioterapia.....</b>	<b>106</b>
1.10.3	<b>Tratamiento sistémico del carcinoma renal diseminado.</b>	
1.10.3.1	<b>Tratamiento sistémico del carcinoma de células claras. ....</b>	<b>107</b>
1.10.3.1.1	Inmunoterapia.....	107
1.10.3.1.1.1	<i>Interleuquina 2</i>	
1.10.3.1.1.2	<i>Nivolumab</i>	
1.10.3.1.1.3	<i>Interferón</i>	
1.10.3.1.2	Terapia dirigida molecularmente.....	109
1.10.3.1.2.1	<i>Antiangiogénicos.....</i>	<i>109</i>
1.10.3.1.2.1.1	<i>Pequeñas moléculas ITK</i>	
1.10.3.1.2.1.1.1	Pazopanib	



1.10.3.1.2.1.1.2	Sunitinib	
1.10.3.1.2.1.1.3	Cabozantinib	
1.10.3.1.2.1.1.4	Axitinib	
1.10.3.1.2.1.1.5	Sorafenib	
1.10.3.1.2.1.2	<i>Anticuerpo monoclonal</i>	115
1.10.3.1.2.2	<i>Inhibidores de mTOR</i>	116
1.10.3.1.2.2.1	<i>Temsirolimus</i>	
1.10.3.1.2.2.2	<i>Everolimus</i>	
<b>1.10.3.1.3</b>	<b>Quimioterapia y terapia hormonal.</b>	<b>117</b>
<b>1.10.3.1.4</b>	<b>Enfoque general del tratamiento.</b>	<b>118</b>
1.10.4	Carcinoma no de células claras.	119
1.10.5	Tratamiento adyuvante y Neoadyuvante en el cáncer renal.	120
1.10.5.1	<i>Tratamiento adyuvante.</i>	
1.10.5.2	<i>Tratamiento Neoadyuvante</i>	
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS DEL TRABAJO</b>	<b>123</b>
<b>3</b>	<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>127</b>
3.1	Obtención de datos	
3.2	Descripción de las variables estudiadas	
3.3	Recogida de datos	131
3.4	Población a estudio: pérdidas y exclusiones	132
3.5	Análisis estadístico	133
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b>	
4.1	<b>Análisis de la serie. Estadística descriptiva</b>	<b>137</b>
4.1.1	<b>Distribución por año de 1º visita en consultas de Oncología médica.</b>	
4.1.2	Factores demográficos.	

4.1.2.1 <i>Distribución por sexos.</i>	137
4.1.2.2 <i>Distribución por edad</i>	138
4.1.3 Hábito tabáquico	139
4.1.3.1 <i>Por sexo</i>	
4.1.3.2 <i>Por edad</i>	
4.1.4 Enfermedades asociadas en la población a estudio. Comorbilidades	140
4.1.4.1 <i>HTA</i>	
4.1.4.1.1 <i>Por sexo</i>	
4.1.4.1.2 <i>Por edad</i>	
4.1.4.2 <i>Nº de comorbilidades. Índice de Charlson</i>	
4.1.4.2.1 <i>Por sexo</i>	
4.1.4.2.2 <i>Por edad</i>	
4.1.5 Manifestaciones clínicas al diagnóstico	146
4.1.6 Factores quirúrgicos	143
4.1.7 Factores anatomo- patológicos	145
4.1.7.1 <i>Distribución en función del tipo histológico</i>	
4.1.7.1.1 <i>2 categorías: células claras y no células claras</i>	
4.1.7.2 <i>Distribución en función del grado</i>	
4.1.7.3 <i>Distribución en función del componente sarcomatoide</i>	
4.1.7.4 <i>Distribución en función de la afectación vascular</i>	
4.1.8 Enfermedad metastásica	146
4.1.8.1 <i>Estadio IV de debut</i>	146
4.1.8.1.1 <i>En función de años de diagnóstico.</i>	
4.1.8.1.2 <i>Cirugía del tumor 1º. Debut/no debut.</i>	
4.1.8.1.3 <i>Cirugía tumor 1º en estadio IV de debut por riesgo pronostico.</i>	
4.1.8.1.4 <i>Cirugía tumor 1º en estadio IV de debut por año diagnóstico.</i>	

4.1.8.2	<i>Tiempo desde el diagnóstico a enfermedad estadio IV en meses.</i>	
4.1.8.3	<i>Localización de la metástasis.</i>	
4.1.8.4	<i>Cirugía de las metástasis.</i>	
4.1.8.5	<i>Distribución de estadio IV de debut.</i>	
4.1.9	Clasificación pronóstica. ....	149
4.1.9.1	<i>Por año diagnóstico.</i>	
4.1.10	Tratamientos sistémicos. ....	150
4.1.10.1	<i>1º línea</i> .....	150
4.1.10.1.1	Tipo de tratamiento.	
4.1.10.1.2	Por años.	
4.1.10.1.3	Por categorías pronósticas.	
4.1.10.1.4	Histología.	
4.1.10.2	<i>2º línea y 3º línea</i> .....	153
4.1.10.3	<i>Respuestas</i> .....	153
4.1.10.3.1	Respuestas al tratamiento de 1º línea.....	154
4.1.10.3.1.1	<i>En función de categoría pronóstica.</i>	
4.1.10.3.1.2	<i>Beneficio clínico.</i>	
4.1.10.3.1.3	<i>En función del tratamiento recibido.</i>	
4.1.10.3.2	Respuestas al tratamiento de 2º línea.....	157
4.1.10.3.2.1	<i>En función del tratamiento recibido.</i>	
4.1.10.3.3	Repuestas al tratamiento de 3º línea.	
4.1.10.3.3.1	<i>En función del tratamiento recibido.</i>	
4.1.11	Radioterapia. ....	159
4.1.11.1	<i>Tipo de RT.</i>	
4.2	<b>Análisis de Supervivencia.</b> .....	<b>161</b>
4.2.1	Análisis de Supervivencia Global. ....	161

<b>4.2.1.1</b>	<b><i>Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos.....</i></b>	<b>163</b>
4.2.1.1.1	Edad.	
4.2.1.1.2	Sexo.	
4.2.1.1.3	Unidad renal.	
4.2.1.1.4	Año de diagnóstico de enfermedad.	
4.2.1.1.5	1º síntoma.	
4.2.1.1.6	Cirugía tumor 1º.	
4.2.1.1.7	Tipo cirugía.	
4.2.1.1.8	Tipo histológico 2 categorías.	
4.2.1.1.9	Estadaje al diagnóstico.	
4.2.1.1.10	Grado.	
4.2.1.1.11	Componente sarcomatoide.	
4.2.1.1.12	Riesgo pronostico.	
4.2.1.1.12.1	<i>Riesgo pronostico por años.</i>	
4.2.1.1.13	Tratamiento 1º línea en 4 categorías.	
4.2.1.1.14	Stop por toxicidad.	
4.2.1.1.15	Radioterapia. .	
<b>4.2.1.2</b>	<b><i>Análisis multivariante de Factores Pronósticos Clásicos.....</i></b>	<b>177</b>
<b>4.2.2</b>	<b>Análisis de SLP.....</b>	<b>179</b>
4.2.2.1	<i>Edad.</i>	
4.2.2.2	<i>Sexo.</i>	
4.2.2.3	<i>Año de enfermedad.</i>	
4.2.2.4	<i>Comorbilidades.</i>	
4.2.2.5	<i>1º síntoma.</i>	
4.2.2.6	<i>Cirugía tumor 1º.</i>	
4.2.2.7	<i>Tipo histológico.</i>	

- 4.2.2.8 *Estadía*.
- 4.2.2.9 *Riesgo pronóstico*.
- 4.2.2.10 *Grado*.
- 4.2.2.11 *Componente sarcomatoide*.
- 4.2.2.12 *Afectación vascular*.
- 4.2.2.13 *Tratamiento 1º línea*.

## **5 DISCUSIÓN.**

<b>5.1</b>	<b>Análisis de la serie.....</b>	<b>195</b>
5.1.1	Año de 1º visita.....	195
5.1.2	Datos demográficos.....	197
5.1.2.1	<i>Sexo</i> .	
5.1.2.2	<i>Edad</i> .	
5.1.2.3	<i>Tabaco</i> .	
5.1.3	Comorbilidades.....	197
5.1.4	Manifestaciones clínicas.....	199
5.1.5	Factores quirúrgicos.....	<b>201</b>
5.1.5.1	<i>Cirugía</i> .	
5.1.5.2	<i>TNM</i> .	
5.1.6	Factores anatomo-patológicos.....	201
5.1.7	Enfermedad metastásica.....	<b>201</b>
5.1.7.1	<i>Grupo pronóstico</i> .	
5.1.8	Tratamiento sistémico.....	201
<b>5.2</b>	<b>Análisis de supervivencia.....</b>	<b>207</b>
5.2.1	Factores dependientes del paciente que modifican la supervivencia.	
5.2.2	Factores dependientes del tumor que modifican la supervivencia.	
5.2.3	Factores dependientes del tratamiento que modifican la supervivencia.	

<b>6</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>215</b>
<b>7</b>	<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>217</b>



# **I. INTRODUCCIÓN**





# 1 INTRODUCCIÓN.

## 1.1 Epidemiología.

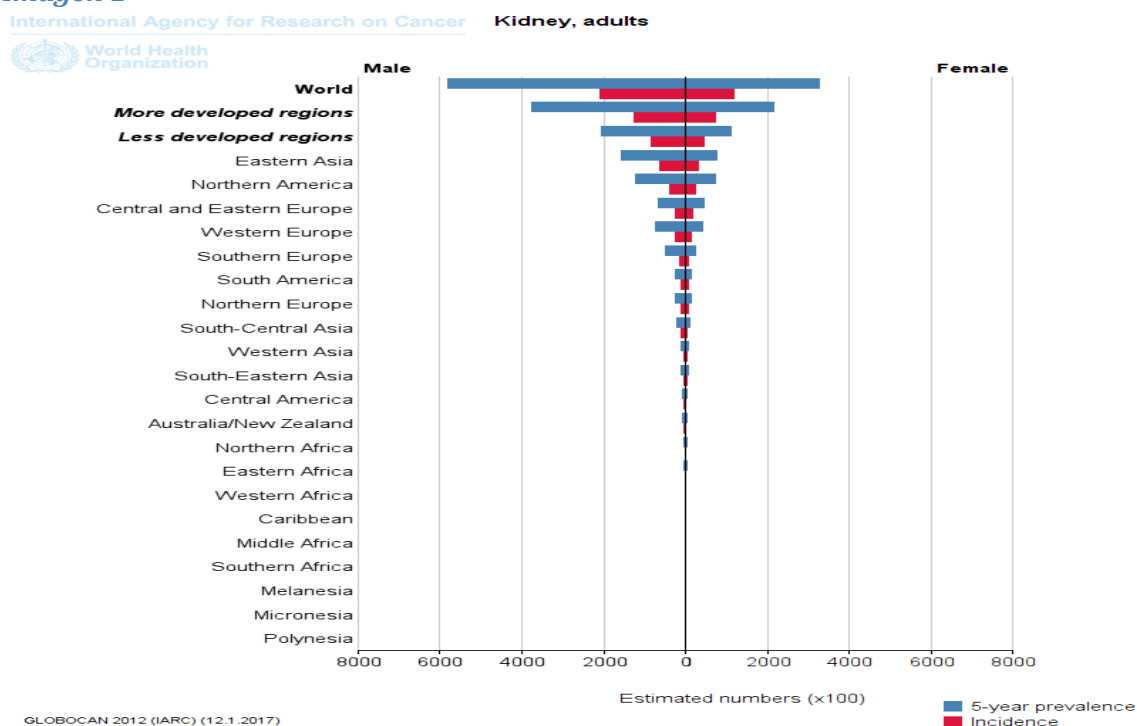
### 1.1.1 Incidencia.

El carcinoma renal representa alrededor del 3% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto.

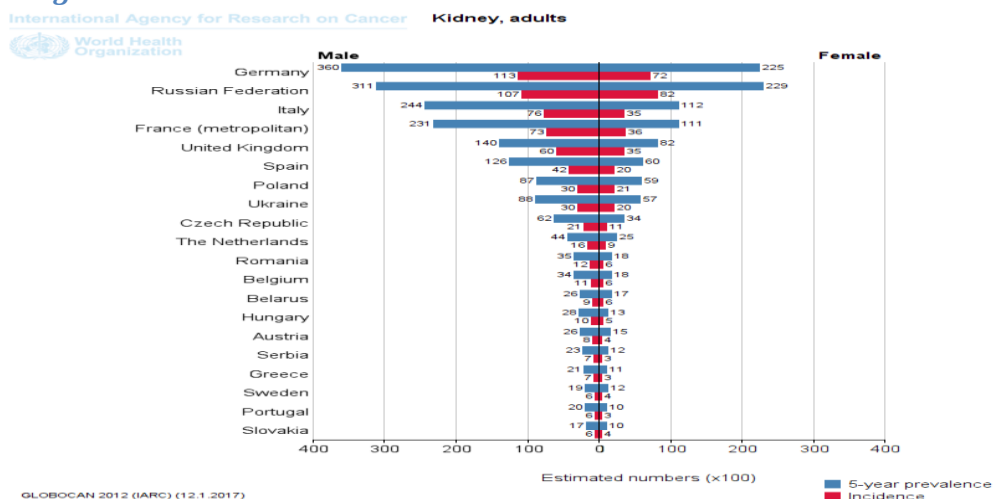
A nivel mundial, la incidencia de carcinoma de células renales (CCR) varía mucho de una región a otra (1). Las tasas más altas se observan en la República Checa y el norte de América (2). En la Unión Europea, en 2012 había aproximadamente 84.000 casos de CCR y 35.000 muertes por cáncer de riñón (3).

Las tasas de incidencia del carcinoma de riñón varían internacionalmente, lo que sugiere que el papel de los factores externos es importante en el riesgo de desarrollarlo. Dentro de los Estados Unidos, los americanos asiáticos e isleños del Pacífico tienen la menor incidencia de cáncer renal en comparación con los indios americanos, nativos de Alaska, hispanos, blancos o los afroamericanos (7).

### Imagen 1



## Imagen 2



El CCR es aproximadamente 50 por ciento más frecuente en los hombres que en las mujeres (4). El pico de incidencia máxima está entre la quinta y séptima década de la vida. El hallazgo incidental en personas asintomáticas ha pasado de un 13% en la década de los setenta a casi el 60% en los noventa. Algunos autores consideran que ese fenómeno se puede explicar por la mejoría en las técnicas de diagnóstico por imagen y su uso extendido en la población pero otros autores consideran que el incremento en la incidencia del CCR no puede ser atribuido exclusivamente a un avance radiológico. (5)

Tabla 1

EPIDEMIOLOGIA	
3º Tumor en Incidencia	Máxima incidencia 6º década.
7º Tumor más común en hombres	Relación hombre-mujer 1.5/1.
9º Tumor más común en mujeres	Factores riesgo: Obesidad Tabaco HTA
Supervivencia a 5 años: 70%	

(3) (6)

Los datos del registro SEER (de 2002 hasta 2008) muestran un aumento en la incidencia de la enfermedad localizada (51-77 por ciento) y una reducción en la incidencia de enfermedad regional (21 a 14 por ciento) y metastásica (28 a 16 por ciento) (7).

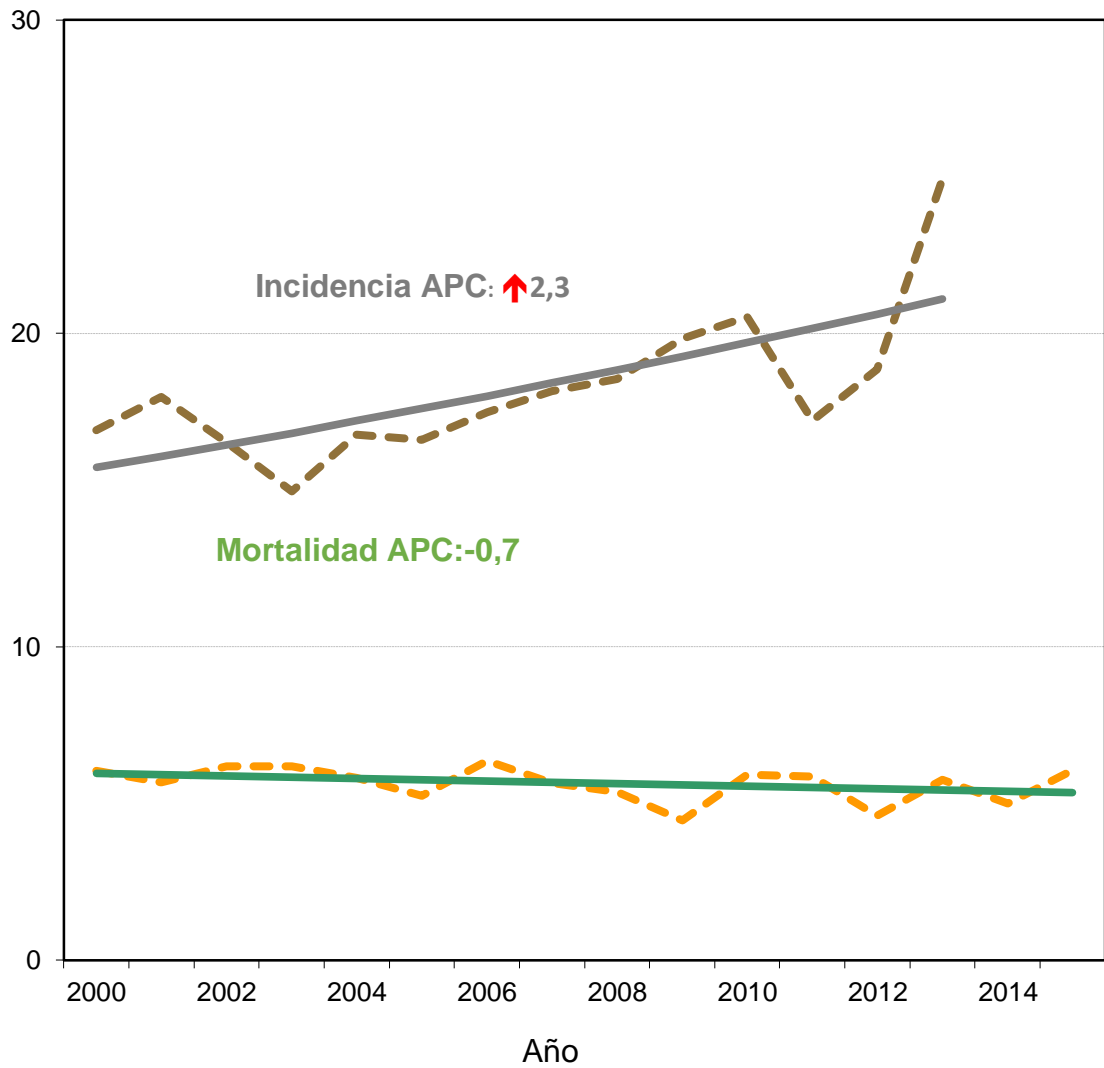
Los datos de registro de la comunidad autónoma vasca muestran un aumento en la incidencia del cáncer renal en la comunidad tanto en hombres como en mujeres entre los años 2000 y 2014. Los datos del registro hospitalario de tumores también nos

demuestran ascenso en el número de pacientes diagnosticados de CCR en la OSI Donostialdea entre los años 2001 y 2012. En el año 2001 se registraron 20 casos, en el 2005 49 casos, en el 2008 69 casos y en el 2012 95 casos.

**Gráfica 1**

Datos del registro de cáncer poblacional de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) para tumores malignos de riñón en hombres. APC: annual percentage change. ↑ Aumento estadísticamente significativo    ↓ Disminución estadísticamente significativa

**Riñón (ICD10: C64) hombres**



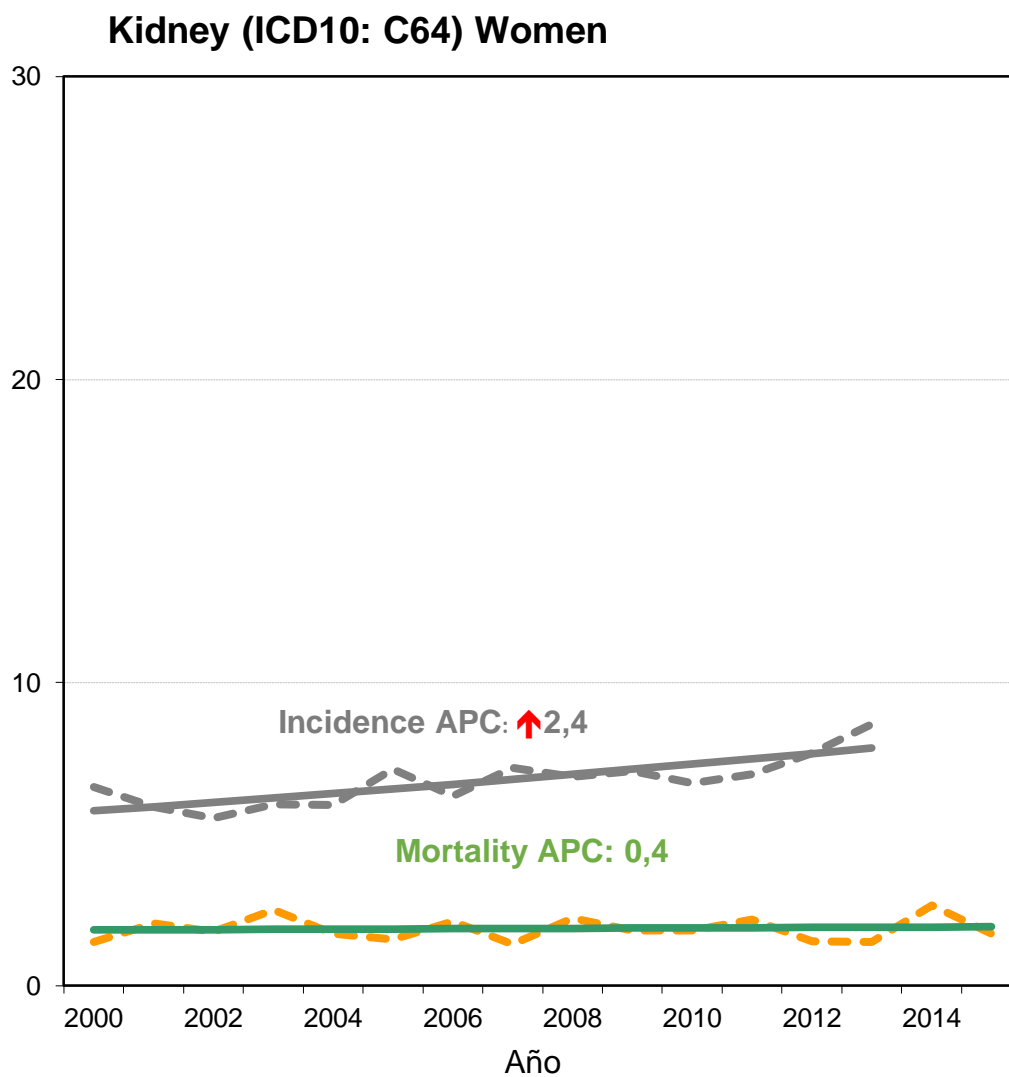
Hombres										
<b>Riñón (Incidencia)</b>	2000	-	2013		↑2,3	(	0,9	-	3,7	)
<b>Riñón (Mortalidad)</b>	2000	-	2015		-0,7	(	-1,8	-	0,4	)

## Gráfica 2

Datos del registro de cáncer poblacional de la Comunidad Autónoma Vasca (CAV) para tumores malignos de riñón en mujeres.

APC: annual percentage change. ↑ Aumento estadísticamente significativo

ê Disminución estadísticamente significativa



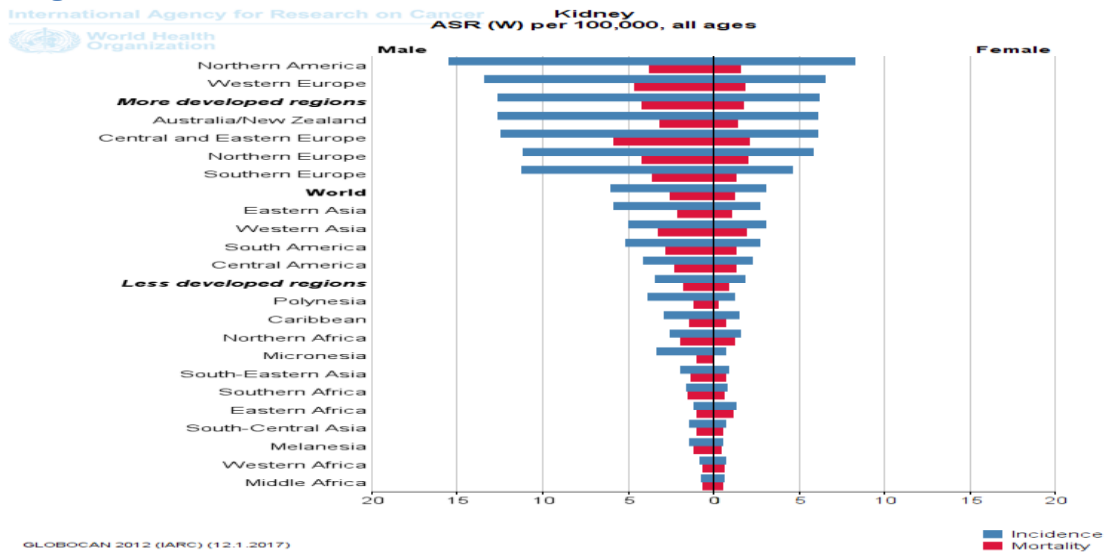
Mujeres							
<b>Riñón (incidencia)</b>	2000	-	2013	↑2,4	(	1,3	- 3,5 )
<b>Riñón (mortalidad)</b>	2000	-	2015	0,4	(	-2,1	- 2,9 )

### 1.1.2 Mortalidad.

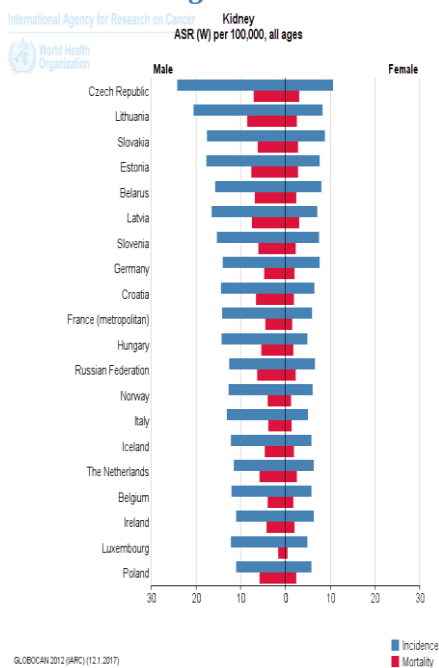
La tasa de mortalidad en la CAV entre los años 2000 y 2014 no ha presentado variaciones estadísticamente significativas.

La incidencia de CCR ha aumentado tres veces más que la tasa de mortalidad (10). La tasa de supervivencia a cinco años de los pacientes con cáncer de riñón se ha duplicado en los últimos 50 años, desde el 34 por ciento en 1954 al 62 por ciento en 1996, y al 71 por ciento en 2008 (8) .

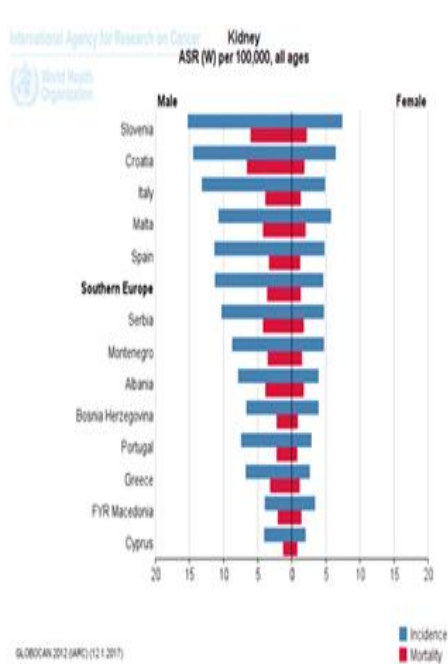
**Imagen 3**



**Imagen 4**



**Imagen 5**



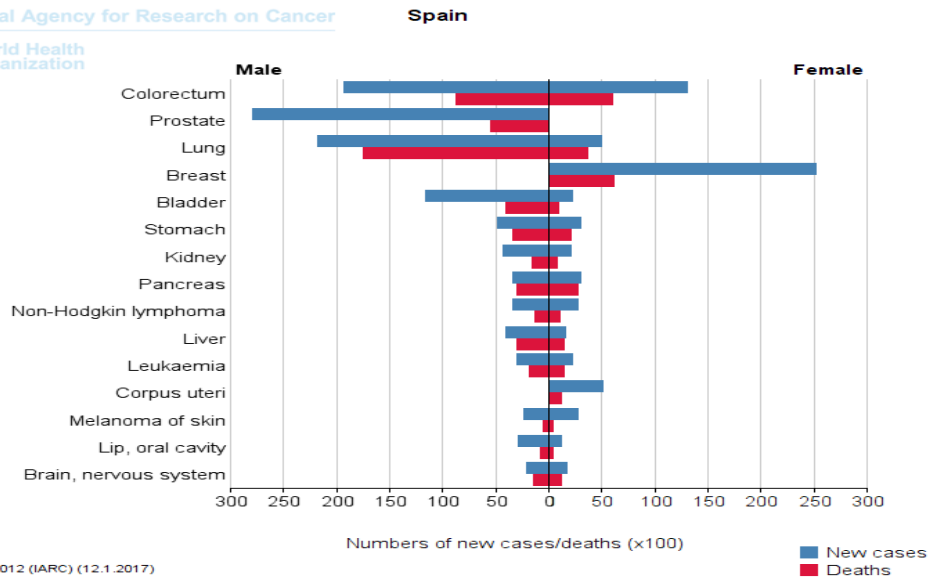
Datos de España Incidencia y mortalidad para todas las edades. Prevalencia a 5 años sólo en población adulta. Proporciones por 100.000 (11)

**Imagen 6**

International Agency for Research on Cancer



World Health Organization



**Gráfica 3**

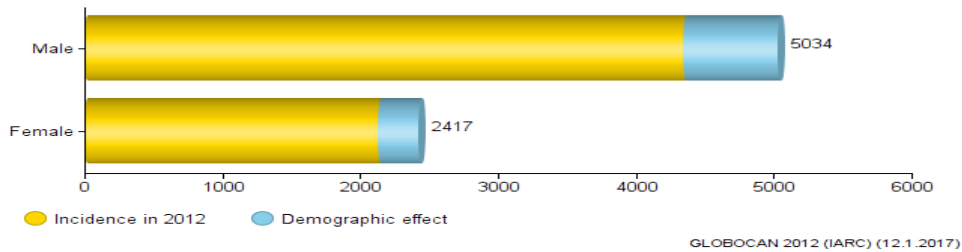
International Agency for Research on Cancer



Spain

Kidney

Number of new cancers in 2020 (all ages)



**Gráfica 4**

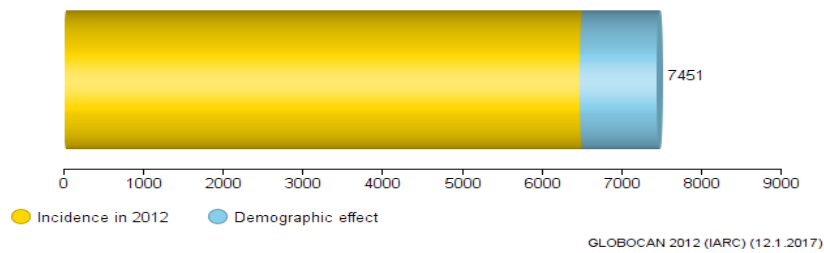
International Agency for Research on Cancer



Spain

Kidney

Number of new cancers in 2020 (all ages) - Both sexes



### 1.1.3 Cribado.

La intención del cribado es identificar enfermedades de manera temprana dentro de una comunidad. Esto permite la rápida gestión e intervención con la esperanza de que se reduzcan los efectos (dolor, fallecimiento) provocados por la enfermedad.

El cribado en cáncer renal en individuos asintomáticos no es recomendable debido a la baja prevalencia de CCR en la población general. Sin embargo, los individuos con alto riesgo de desarrollo de CCR deben ser sometidos a una vigilancia periódica con estudios de imagen, principalmente con ecografía, para detectar la enfermedad de manera temprana.

Los candidatos para el cribado incluyen pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones:(9)

-Síndrome de Von Hippel-Lindau y esclerosis tuberosa.

-Etapa terminal de la enfermedad renal, especialmente los sujetos más jóvenes sin enfermedades concomitantes graves que han estado en diálisis durante tres a cinco años o más.

-Fuerte historial familiar de CCR.

-Irradiación renal previa.

## 1.2 Factores de riesgo.

La causa precisa del origen del carcinoma de riñón es desconocida, existen múltiples factores de riesgo ambientales adquiridos, así como otros de tipo genético que se han relacionado de una forma más o menos directa con el desarrollo del mismo.

### 1.2.1 Factores de riesgo adquiridos.

#### 1.2.1.1 *Tabaco*

El tabaco se considera el factor de riesgo más relacionado con el cáncer renal. Fumar cigarrillos se asocia con un incremento del 40 % en el riesgo de desarrollar CCR (10). En un meta-análisis que incluyó datos de 24 estudios, los riesgos relativos de CCR para todos los fumadores, los fumadores actuales y ex fumadores fueron 1,30, 1,33 y 1,17, respectivamente (11). Por otra parte, el aumento de uso de cigarrillos parece estar asociada con una enfermedad más avanzada (T3 patológico, afectación



ganglionar y/o enfermedad metastásica) en el momento del diagnóstico (14). El riesgo parece descender en un 15% a los 10 años y en un 30% a 15 años desde que se abandona el consumo de tabaco. El riesgo es proporcional al número de cigarrillos consumidos al día. (12)

#### **1.2.1.2 Dieta**

Factores clínicos adicionales que pueden aumentar el riesgo de desarrollar CCR incluyen los factores dietéticos como la ingesta de nitrito de fuentes procesadas de carne (13).

#### **1.2.1.3 HTA**

La hipertensión predispone al desarrollo de CCR, lo que parece ser independiente de los medicamentos antihipertensivos o la obesidad. Niveles de tensión arterial sistólica superiores a 160 mmHg suponen un riesgo dos veces superior al de la población general para padecer cáncer renal (14). Las explicaciones biológicas subyacentes que vinculan la hipertensión al CCR siguen siendo en gran parte desconocidas. (15) (16).

#### **1.2.1.4 Cálculos renales**

La historia de cálculos renales puede estar asociada con CCR. En un meta-análisis que combinó datos de casi 63.000 pacientes con cálculos renales, la razón de riesgo de desarrollar CCR fue 1,96 (IC 95% 1,24-2,49), y el aumento del riesgo parece estar limitado en gran medida a los hombres (17).

#### **1.2.1.5 Obesidad**

El sobrepeso es un factor de riesgo para el CCR tanto en hombres como en mujeres (18). Esto se demostró en un análisis prospectivo de más de 300.000 participantes en los Institutos Nacionales de Salud y la Asociación Americana de Personas Retiradas (NIH-AARP) “La dieta y el estudio de la salud “ (19). El riesgo relativo (RR) de CCR aumentó progresivamente con el índice de masa corporal (IMC). La obesidad es una pandemia reflejada en todo el mundo occidental, pudiendo ser la causa y explicar el constante incremento en la incidencia de este tumor en nuestra sociedad (20).

Se desconocen los mecanismos involucrados en el riesgo relacionado con la obesidad, diversos estudios sugieren patrones hormonales mediados por la resistencia a la acción de la insulina y esteroides sexuales (21).

#### **1.2.1.6 Alcohol**

El consumo moderado de alcohol se asocia con un efecto protector sobre el riesgo de CCR en hombres y mujeres (22) (23).

#### **1.2.1.7 Analgésicos**

Los estudios epidemiológicos han sugerido un mayor riesgo de CCR con el uso intensivo de la aspirina, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y el paracetamol. En uno de los estudios mayores prospectivos que incluyó datos de 77.525 mujeres seguidas durante más de 16 años y 49.043 hombres seguidos a lo largo de 20 años, el riesgo de desarrollar CCR parecía variar con el agente, y el uso regular de la aspirina o el paracetamol no se asoció con el desarrollo de CCR. Por el contrario, el uso habitual de AINE se asoció con un mayor riesgo de CCR (Hazard ratio [HR] 1,51; IC del 95% 1,12-2,04), que aumentó con el uso más frecuente y período de uso más largo (24) .

#### **1.2.1.8 Exposiciones laborales y químicas**

La exposición ocupacional a compuestos tóxicos, como el cadmio, el asbesto, y derivados del petróleo, se ha asociado con un mayor riesgo de CCR. En un estudio multicéntrico internacional de más de 1.700 pacientes con CCR y 2300 controles, se observó un aumento del riesgo de cáncer en las personas expuestas al amianto (RR 1,4, IC 95% 1,1-1,8), el cadmio (RR 2,0, 95% 1,0-3,9 ), y a la gasolina (RR 1,6, IC 95% 1,2-2,0) (25). Trabajadores del cadmio que fuman pueden tener una incidencia particularmente alta de RCC (28). Los estudios sobre la exposición ocupacional a menudo son limitados por la falta de detalles específicos de exposición.

#### **1.2.1.9 Enfermedades raras**

El uso de la quimioterapia citotóxica en la infancia para tumores malignos, enfermedades autoinmunes, o trasplante de médula ósea se han asociado con el desarrollo posterior de la translocación del CCR (26).

Los pacientes con rasgo falciforme y en menor medida, la enfermedad de células falciformes corren riesgo de carcinoma medular renal.

Cuando el CCR se produce en el contexto de la enfermedad poliquística del riñón, tiene diferentes características clínicas a pesar de que no parece ocurrir con mayor frecuencia que en la población general (29). Los tumores son más a menudo bilaterales en la presentación (12 frente a 1 - 4 por ciento en esporádica CCR en la población general), multicéntricos (28 frente a 6 por ciento), y de tipo sarcomatoide (33 frente a 1 - 5 por ciento).

Al menos un estudio sugiere que los supervivientes de cáncer infantil tienen un mayor riesgo de CCR. En el informe del Childhood Cancer Survivor Study que siguió a más de 14.000 supervivientes durante una mediana de seguimiento de 24 años, los supervivientes eran más propensos a desarrollar carcinoma renal en comparación con la población general (razón de incidencia estandarizada 8,0; IC del 95%: 5,2 a 11,7). Sin embargo, la incidencia global de CCR fue baja (26 casos detectados durante el seguimiento). En el análisis multivariado, los factores de riesgo significativos para el CCR fueron el tratamiento previo con radiación de 5 Gy o dirigida al riñón (RR 3,8; IC del 95%: 1,6 a 9,3) y la exposición a cisplatino (RR 3,5, IC 95% 1,0-11,2) (27).

#### ***1.2.1.10 Enfermedad quística adquirida del riñón***

El riesgo de desarrollar CCR ha sido estimada en 30 veces mayor en los pacientes en diálisis con enfermedad poliquística del riñón adquirida que en la población general (28). La enfermedad quística adquirida se desarrolla en aproximadamente el 35 a 50 por ciento de los pacientes de diálisis crónicas y aproximadamente el 6 por ciento desarrollan CCR (29).

#### **1.2.2 Factores de riesgo genéticos.**

El riesgo de un segundo CCR metacrónico se incrementa en los pacientes que han sido tratados por un cáncer renal. Este aumento del riesgo es más pronunciado con una menor edad en el primer CCR, lo que sugiere que el cáncer renal de aparición temprana pudiera tener un componente genético (30).

Los factores que favorecen a una contribución hereditaria en pacientes sin enfermedad genética clara incluyen parientes de primer grado con un tumor de inicio antes de los 40 años, y la enfermedad bilateral o multifocal (33).

### 1.2.2.1 Síndromes hereditarios.

Cada uno de estos síndromes tiene su propia alteración molecular, las cuales se reflejan a menudo en las características histológicas distintivas y en su curso clínico diferente.

Menos de 5 por ciento de todos los casos de CCR son debidos a un síndrome hereditario (31).

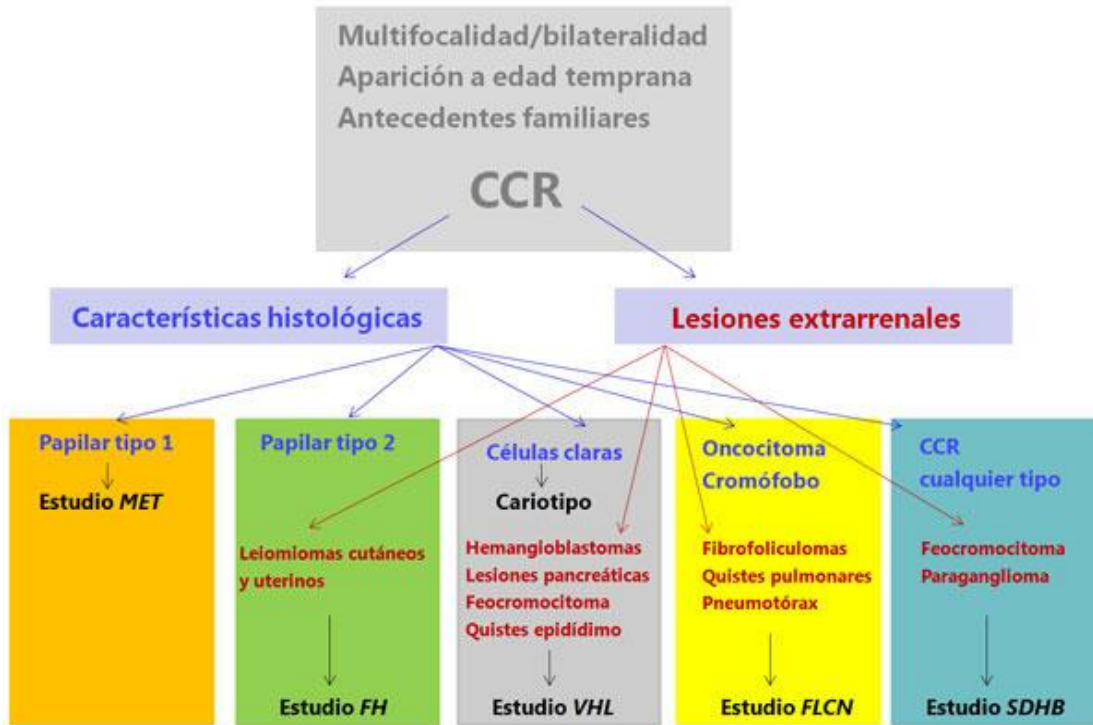
**Tabla 2**

Síndrome	Gen/proteína	Locus Cromo Soma	Via molecular	Características clínicas
<b>Carcinoma renal papilar hereditario (HPRC)</b>	C-MET	7q31	HGFR	Carcinoma renal papilar tipo 1
<b>Leiomiomatosis hereditario - cáncer de células renales (HLRCC)</b>	Fumarato hidratasa,	1Q42	Ciclo de Krebs	Carcinoma renal papilar tipo 2/ carcinomas de piel/ leiomioma uterino.
<b>Birt-Hogg-Dubé (BHD)</b>	Foliculin	17p11	mTOR	Carcinoma cromóforo / 1 oncocítico y células claras renales / lesiones dermatológicas y pulmonares.
<b>Paraganglioma y feocromocitoma hereditario</b>	Succinato deshidrogenasa	5p15	Ciclo de Krebs	Carcinoma cromóforo y de células claras renales/feocromocitoma/ paragangliomas.
<b>Esclerosis Tuberosa (TSC)</b>	TSC 1/ TSC 2	9q34/1 6p13	mTOR	Carcinoma células claras/angiomiolipomas
<b>Von Hippel-Lindau (VHL)</b>	Gen VHL	3p25	HIF-1	Hemangioblastomas /carcinomas células claras renales / feocromocitomas, /tumores del oído medio/cistoadenomas serosas / tumores neuroendocrinos de páncreas

HGFR: Receptor de factor de crecimiento hepatocitario.HIF-1 factor 1 inducido por hipoxia mTOR diana de la rapamicina en los mamíferos.

Imagen 7

## Evaluación del CCR



Diagnóstico molecular en tumores renales hereditarios. Unidad Clínica de Cáncer Familiar Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO)

La identificación de factores de riesgo genéticos en un paciente o familiar puede ser la indicación de una estrategia de tratamiento que puede minimizar o prevenir la morbilidad relacionada con la enfermedad. Sin embargo, hay que tener cuidado con el posible uso indebido de esta información genética, el potencial de causar ansiedad, y las consideraciones sociales, éticas, legales y potencialmente relacionados con la divulgación de la familia.

Las consecuencias asociadas con la detección genética pueden no comprenderse por completo. Por lo tanto, estas discusiones deben implicar un asesor genético capacitado que pueda revisar todos los problemas con los pacientes antes de proceder a realizar las pruebas genéticas.

### 1.2.2.1.1 Enfermedad renal poliquística.

Enfermedad autosómica dominante, es un trastorno frecuente, que ocurre en aproximadamente 1 de cada 400 a 1000 nacidos vivos. Se estima que menos de la mitad de estos casos se diagnostican durante la vida de un individuo, ya que la enfermedad es a menudo asintomática.

La incidencia del CCR en pacientes con enfermedad renal poliquística no parece estar aumentado en comparación con la población general (9). Sin embargo, los tumores son más a menudo bilaterales en la presentación (12 frente a 1 a 4 por ciento en esporádica CCR en la población general), multicéntricos (28 frente a 6 por ciento), y de tipo sarcomatoide (33 frente a 1 a 5 por ciento).

### 1.2.2.1.2 Carcinoma renal papilar hereditario, HPRC.

Frecuencia: Desconocida, entidad rara, pocas familias descritas.

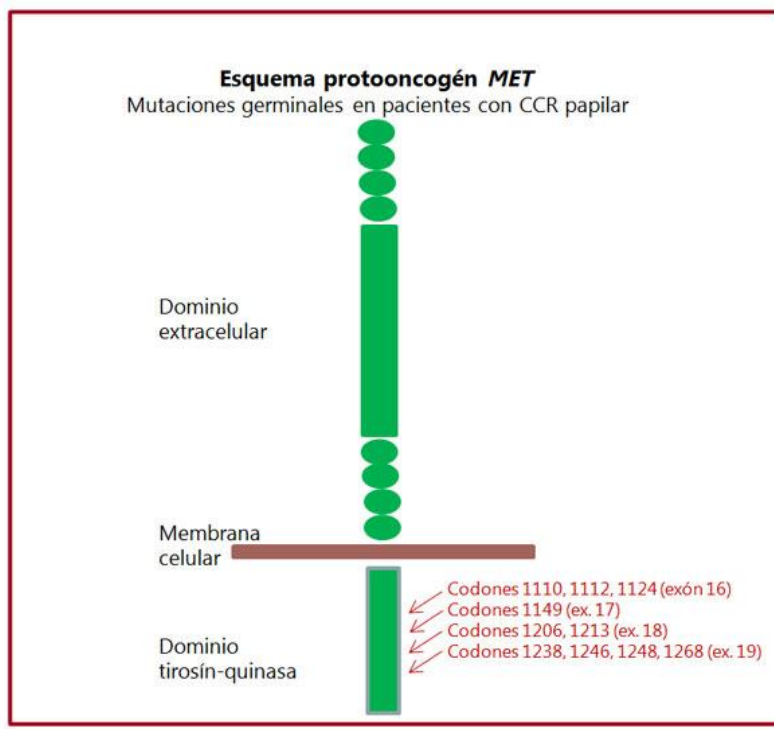
Fenotipo: Limitado al riñón, múltiples/bilaterales CCRP tipo I.

Herencia: AD.

Penetrancia: Incompleta.

Gen: MET (7q31.2).

### Imagen 8



Es una enfermedad autosómica dominante, un síndrome de cáncer familiar en la que las personas afectadas están en riesgo para el desarrollo de carcinomas de células renales papilares tipo 1 (32).

Se manifiesta principalmente por el desarrollo de tumores renales papilares, que suelen ser multifocales y bilaterales.

El protooncogén MET se encuentra en el brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica para un receptor unido a la membrana para el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) y tiene un dominio de tirosina quinasa intracelular. Las mutaciones en MET activan constitutivamente el dominio tirosina quinasa de esta proteína en pacientes con HPRC (33). En los pacientes con metástasis a distancia o enfermedad no resecable, se están desarrollando agentes dirigidos a las vías MET (34).

### **Criterios diagnósticos**

- Con historia familiar: presencia de un hemangioblastoma (retina o SNC), feocromocitoma, CCR de células claras o diagnóstico genético positivo.
- Sin historia familiar: dos o más hemangioblastomas (retina o SNC), o un hemangioblastoma y otro tumor característico del síndrome, o diagnóstico genético positivo

#### 1.2.2.1.3 Cáncer renal asociado con mutaciones en el ciclo del ácido tricarboxílico.

Las mutaciones heredadas que implican enzimas del ciclo Krebs se asocian con formas agresivas de CCR que tienen una propensión a metástasis incluso en un tamaño pequeño (<1 cm). Por lo tanto, se justifica la intervención quirúrgica temprana, incluso para tumores muy pequeños. Hasta la fecha, se han caracterizado dos mutaciones de enzimas: *fumarato hidratasa*, que causa leiomiomatosis hereditaria y CCR, y *succinato deshidrogenasa*, que se asocia con paragangliomas y feocromocitomas hereditarios, y rara vez, CCR.

La leiomiomatosis hereditaria y el cáncer de células renales (HLRCC) es un síndrome autosómico dominante en el que los miembros afectados de la familia tienen leiomiomas cutáneos y uterinos, y / o carcinomas de células renales papilares tipo 2. Este síndrome también se conoce como síndrome cutáneo y cáncer uterino

leiomiomatosis múltiple (MCUL1) o síndrome de Reed. El mecanismo por el que las alteraciones en FH conducen a HLRCC no se entiende completamente, aunque puede implicar una mayor dependencia celular de la glucólisis y pseudohipoxia (35).

Los tumores renales ocurren en un 20 a 30 por ciento de los pacientes (36). Estos carcinomas renales tienden a ser agresivos, con afectación ganglionar y diseminación a distancia, incluso si el tumor primario es relativamente pequeño y está contenido. Como ejemplo, en una serie, la mitad de los pacientes tenían metástasis presentes en el diagnóstico (37)

Para el manejo óptimo del paciente se requiere un enfoque multidisciplinario, incluyendo ginecólogos, dermatólogos y especialistas en genética.

#### 1.2.2.1.4 Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (SBHD)

Es un síndrome hereditario en el cual los individuos afectados tienen riesgo de desarrollo de cáncer renal bilateral, multifocal, así como diversas lesiones dermatológicas y pulmonares. La histología de los tumores renales en pacientes con síndrome de BHD varía. Son típicos los tumores que contienen un patrón mixto de cromóforo y el cáncer renal oncocítico, pero pueden estar presentes otras histologías (38).

El síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD) es una enfermedad autosómica dominante caracterizada por lesiones cutáneas, pulmonares y cáncer renal. Las lesiones cutáneas aparecen en cara, cuello y región superior del tronco, suelen ser evidentes en torno a los 25 años y consisten en fibrofolículos (se detectan en el 70-85% de los pacientes y su identificación es muy sugestiva del síndrome), tricodiscomas (indistinguibles de los angiofibromas) y acrocordones. Su presencia tienen gran peso en el diagnóstico del síndrome que suele hacerse cuando hay 5 o más lesiones, una de ellas con diagnóstico histológico de fibrofolículo.

Los quistes pulmonares se identifican en el 80% de los pacientes. El riesgo de neumotórax espontáneo es del 24-32% a lo largo de la vida. Suele aparecer antes de los 50 años.

En la mayor serie de 124 pacientes con síndrome de BHD, el riesgo de tumores renales fue del 27 por ciento a una edad media de 50 años (39).



En el 89% de los pacientes diagnosticados del síndrome se detecta una mutación en FLCN (17p11.2), un gen supresor de tumores que es parte del sistema energético y nutritivo de la célula. El uso de agentes inhibidores de mTOR podría tener implicaciones terapéuticas en los pacientes con el síndrome. Ha sido desarrollado un modelo animal de BHD para proporcionar un modelo para la evaluación de los enfoques terapéuticos de este síndrome. En este modelo, el tratamiento con el inhibidor de mTOR, condujo a la reducción del tumor (40).

#### 1.2.2.1.5 Esclerosis Tuberosa.

Enfermedad hereditaria que se debe a mutaciones en uno de los dos productos génicos supresores de tumores, hamartina (TSC1) o tuberina (TSC2). Las manifestaciones clínicas incluyen lesiones renales bilaterales, multifocales, que normalmente son los angiomiolipomas. Menos del 5 por ciento de los pacientes con esclerosis tuberosa desarrollan carcinoma de células renales (CCR) (41) .

#### 1.2.2.1.6 Von Hippel-Lindau (VHL). Mutaciones en gen VHL (3p26-p25).

Es un síndrome que se manifiesta por una variedad de tumores benignos y malignos, incluyendo el carcinoma de células claras del riñón. El síndrome de Von Hippel Lindau es una entidad pleiotrópica (afecta a múltiples características del fenotipo), con expresividad variable, que predispone al desarrollo de varias neoplasias durante la infancia y edad adulta, de transmisión autosómica dominante y penetrancia completa. Su frecuencia es de 1/36.000-1/45.000 (42).

Las manifestaciones más precoces suelen ser los hemangioblastomas retinianos, multifocales y bilaterales, que aparecen en el 60% de los casos con una edad media de 25 años. Los hemangioblastomas del sistema nervioso central (SNC), cerebelo y médula, aparecen en el 70% de los pacientes en torno a los 30 años. Los feocromocitomas y paragangliomas se identifican en el 10-20% de los casos, afectando más a unas familias que a otras, en función de la mutación que presenten. El 25-45% de los pacientes desarrollan cáncer renal del tipo células claras. Los quistes renales múltiples son alteraciones frecuentes, al igual que los quistes pancreáticos. Los cistoadenomas papilares del epidídimo y del ligamento ancho afectan al 25% de los varones y al 10% de las mujeres, respectivamente. En el oído interno, el tumor del saco endolinfático aparece en el 15% de los pacientes.

### 1.3 Clasificación Anatómo-patológica.

La denominación inicial fue de hipernefroma porque se pensaba que su origen estaba en restos de la glándula suprarrenal, posteriormente se descubrió que esto no era así y que derivaban de las células epiteliales de los túbulos renales (46).

Inicialmente, los CCR se clasificaban según el tipo celular y el patrón de crecimiento (43). Esta clasificación fue cambiada para reflejar con mayor exactitud la morfología, el patrón de crecimiento, las células de origen, la inmunohistoquímica, y la base molecular de los diferentes tipos de adenocarcinomas (44)

El principal criterio clasificatorio de la clasificación de la OMS es el aspecto celular y las diferentes variantes de carcinoma renal son expuestas de una manera consecutiva, sin embargo ya existen suficientes evidencias genéticas e inmunohistoquímicas como para poder adscribir los diferentes tipos a uno u otro segmento de la nefrona (45).

**Tabla 3**

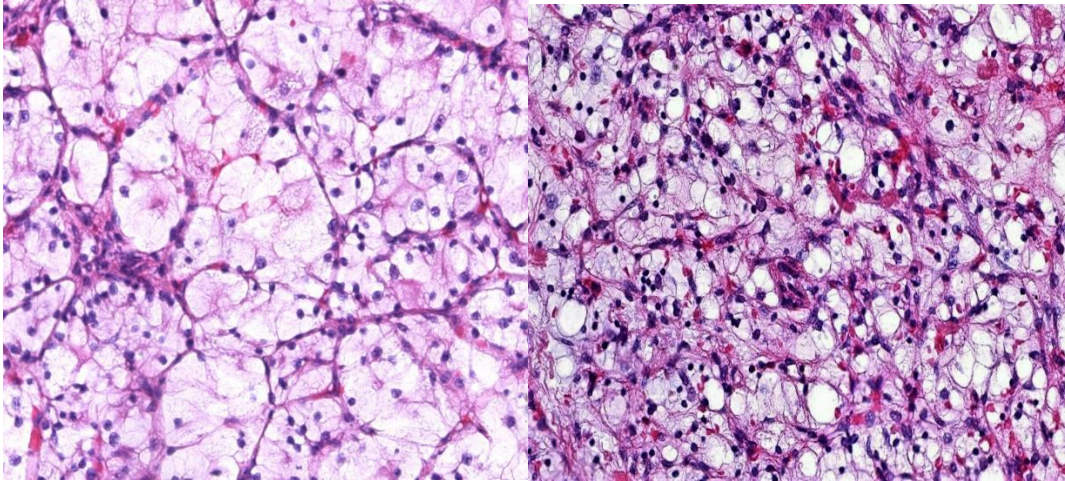
Probable origen topográfico de los subtipos de carcinoma renal
Nefrona distal <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma renal de células claras</li></ul>
Nefrona distal cortical <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma de células cromóforas</li><li>• Oncocitomas</li></ul>
Nefrona distal medular <ul style="list-style-type: none"><li>• Carcinoma de Bellini</li><li>• Carcinoma medular renal</li></ul>
Carcinomas inclasificables

A pesar de ello se expondrán los subtipos tal como los ha establecido recientemente la OMS. Se han identificado varios subtipos distintos de tumores epiteliales malignos CCR, incluyendo:

- células claras (75 a 85 %)
- papilar (cromófilo) (10 a 15 %)
- cromóforos (5 a 10 %)
- oncocítico (3 a 7 %)
- Tubos colectores (conducto de Bellini) (muy raro)
- Sin clasificar (5 %)

### 1.3.1 Carcinoma de células claras.

*Imagen 9*



Carcinoma convencional de células claras. El citoplasma es amplio y aparece vacío; los núcleos son centrales. El aspecto de los carcinomas convencionales es variable, usualmente con células claras y una rica red vascular. (H&E). *Imágenes cedidas por el servicio de anatomía patológica de la OSI Donostialdea.*

Los carcinomas de células claras, que normalmente tienen una delección del cromosoma 3p, surgen del túbulo proximal (46). Tal como su nombre indica esta neoplasia está constituida por células de citoplasma claro debido a su gran contenido en glucógeno y lípidos que se disuelven durante el procesamiento histológico. Ocasionalmente se pueden encontrar células con una mayor proporción de mitocondrias, lo que condiciona que adquieran un aspecto eosinófilo o granular, siendo excepcional que este tipo celular sea el predominante. Los núcleos son redondeados y sus características dependen del grado de diferenciación. Existe una tendencia a sustituir el nombre de células claras por el de CCR convencional.

En ocasiones, la célula clara confiere al tumor un carácter exclusivo y lo convierte en entidad propia con pronóstico incorporado y en otras, la apariencia clara de la célula es simplemente un cambio secundario, una mera circunstancia sin ningún tipo de implicaciones en el diagnóstico o en el pronóstico. Conviene, pues, distinguir el carcinoma *con* células claras y el carcinoma *de* células claras, porque ambos términos no son necesariamente sinónimos (47).

La distribución de las células suele ser en masas sólidas con una estroma capilar muy abundante (que en ocasiones llega a formar lagos hemáticos) o tubular (ocasionalmente microquística) y en un 5% de los casos es de predominio fusocelular

(sarcomatoide) (48). Se asocia mal pronóstico con un mayor grado nuclear o la presencia de un patrón sarcomatoide. La heterogeneidad intratumoral es un evento inherente al desarrollo tumoral que podría ser responsable del comportamiento clínico agresivo imprevisto que muestran algunos CCR de células claras (49).

En la primera mitad del siglo 20 los tumores renales con apariencia sarcomatoide se caracterizaron por los patólogos como sarcomas renales (50). Con el tiempo el término CCR sarcomatoide fue establecido y se consideró un tipo histológico diferenciado debido a su naturaleza altamente agresiva (51). Sin embargo, con el reconocimiento de los cambios sarcomatoides en todos los tipos histológicos del cáncer renal, ha sido cuestionado por los patólogos que realmente fuera un subtipo separado. En las clasificaciones actualizadas a finales de 1990 se disolvió esta categoría y se ha considerado la transformación sarcomatoide como una característica relacionada con extensos reordenamientos cromosómicos (52)

Delahunt et al. más tarde denominaron a las características sarcomatoides la vía final común de desdiferenciación de los tumores renales (53).

Debido a que el carcinoma de células claras es el subtipo más común de CCR, se ha realizado mucho trabajo para clasificar estos tipos de cáncer basándose en las alteraciones genéticas. En un estudio, se realizó el análisis de todo el genoma (por cambios de número de copia) y perfiles de expresión génica en 90 CCR(54).

Anomalías genéticas comunes:

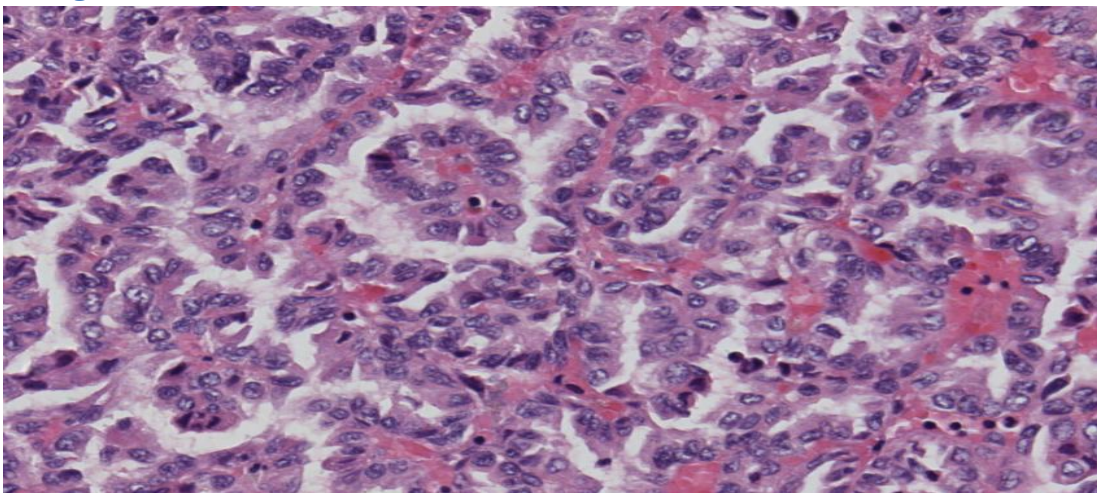
- La pérdida de 3p (94 por ciento)
- Ganancia de 5q (69 por ciento)
- Monosomía o pérdida parcial de 14q (42 por ciento)
- Ganancia de 7q (20 por ciento)
- Delección 8p (32 por ciento)
- Pérdida 9p (29 por ciento)

Como parte del Proyecto del Genoma del Cáncer Atlas (TCGA), más de 400 tumores de células claras CCR fueron estudiados utilizando diferentes plataformas

genómicas. Las alteraciones en los genes que controlan la detección de oxígeno celular, tales como la VHL eran comunes. La vía del fosfatidilinositol-4, 5-bisfosfato 3-quinasa, la proteína-quinasa B (PI (3) K / AKT) se mutó de forma recurrente, así como el complejo de remodelación de cromatina SWI / SNF (que incluye PBRM1, ARID1A, SMARCA4). Además, los cánceres agresivos demostraron evidencia de un cambio metabólico con regulación a la baja de los genes implicados en el ciclo del ácido tricarbóxico (TCA) y la regulación positiva de la vía pentosa fosfato (55).

### 1.3.2 Carcinoma papilar.

#### *Imagen 10*



Aspecto característico del carcinoma papilar tipo I. Células cúbicas que cubren papilas con tallas ocupados, muchos de ellos, por células espumosas... (H&E). *Imagen cedida por el servicio de anatomía patológica de la OSI Donostialdea.*

Al igual que con los CCRclaras, los CCRpapilares se originan en el túbulo proximal, pero son morfológica y genéticamente distintas neoplasias malignas. Mientras CCRpapilares heredados han sido asociados con mutaciones en el oncogén c-Met, tales mutaciones se han detectado en el 5 a 21 por ciento de los casos esporádicos (56). Los cambios citogenéticos más frecuentes son la trisomía o tetrasomía 7, trisomía 17 y pérdida del cromosoma Y (57).

El CCRpapilar puede ser multifocal y bilateral, y comúnmente se presentan como tumores pequeños, en fase inicial. Ésto se ilustra en una serie de 1057 pacientes sometidos a resección de CCR: 75 por ciento de los 157 pacientes con tumores

papilares tenía lesiones T1 en la presentación, y el 85 por ciento tenía estadio I o II de la enfermedad (58).

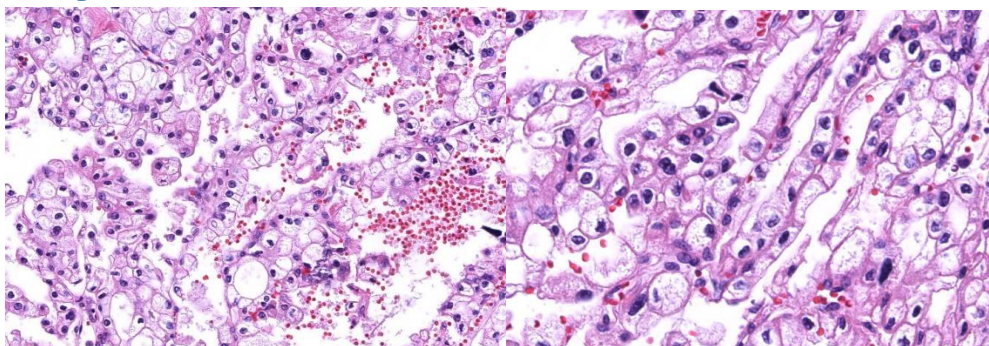
El carcinoma papilar renal se define por la distribución de sus células alrededor de ejes capilares (papilas) al menos en un 50 a 70% del tumor (59), diferenciándose así de las ocasionales áreas papilares que pueden hallarse en otros tipos de carcinoma renal (60).

Al analizar los tipos celulares que recubren a dichas papilas, en un 73% son células basófilas (tipo 1), y un 42% de células eosinófilas (tipo 2) (62) Estas variaciones citológicas y arquitectónicas, tienen implicaciones pronósticas, ya que los tipo 1 (generalmente de bajo grado) son muy poco agresivos en contra de lo que sucede en los tipo 2 (generalmente de alto grado) y las variantes sarcomatoides (61). Un análisis de 130 casos de CCRpapilares con una mediana de seguimiento de 48 meses encontró que los pacientes con tipo 1 tenían significativamente mejores supervivencias globales y libres de la enfermedad en comparación con los pacientes tipo 2 (89 y 92 por ciento frente a 55 y 44 por ciento, respectivamente) (62).

En una publicación reciente del NEJM se describe que las alteraciones en la vía MET se asociaron con el tipo 1 y la activación de la vía NRF2 ARE se asoció con el tipo 2; la pérdida de CDKN2A y CIMP en el tipo 2 conllevó un mal pronóstico. Por otra parte, el carcinoma papilar de tipo 2 consiste en al menos tres subtipos basados en las características moleculares y fenotípicas (63).

### 1.3.3 Carcinoma cromóforo.

#### *Imagen 11*



Carcinoma cromóforo. Membranas citoplasmáticas gruesas, bien definidas, citoplasma amplio, granular, pálido, con aspecto de células vegetales. Los núcleos son centrales y hay halo claro perinuclear. (H&E) *Imágenes cedidas por el servicio de anatomía patológica de la OSI Donostialdea.*

Las características que diferencian las células cromóforas de las células claras descritas son el mayor tamaño celular, el aspecto poliédrico con buena delimitación de la membrana citoplasmática (que le dan un aspecto de célula vegetal) y el abundante citoplasma reticular pálido. Esta típica célula puede tener un citoplasma relativamente claro (subtipo de células claras) (pero nunca tanto como el del carcinoma de células claras) o más eosinófilo (variante eosinófila), dependiendo de la cantidad de mitocondrias (64), existen formas intermedias que suponen una dificultad en el momento del diagnóstico. En un 8,7% de los casos hay áreas sarcomatoides (48). Por todas estas características sugieren que su origen es la célula intercalar de la nefrona distal.

Suelen ser tumores de color pardo y ocasionalmente tienen una cicatriz central, lo que les asemeja al oncocitoma. Las formas esporádicas suelen ser únicas, bien delimitadas, las familiares suelen ser múltiples.

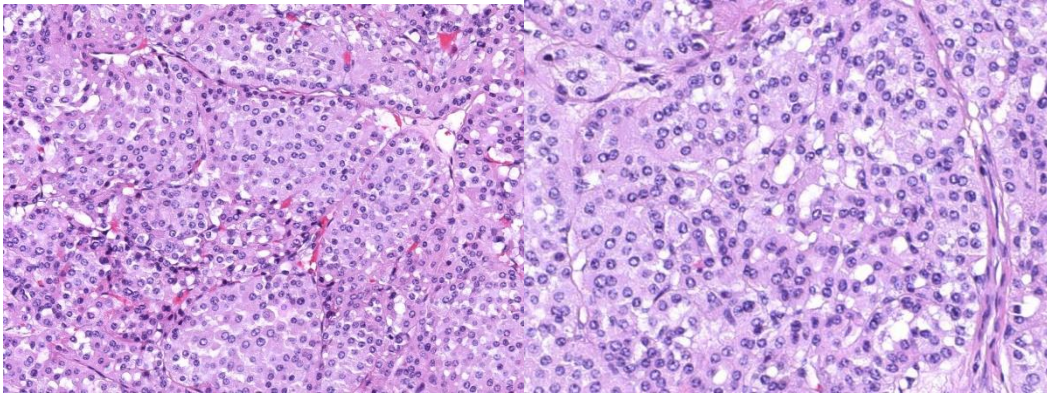
Tanto las citoqueratinas de bajo peso molecular como las de alto peso están presentes casi siempre (65) (66). Otros marcadores como EMA (MUC-1) (67) y el c-kit (88%) suelen ser positivos (68).

Genéticamente se caracterizan por pérdida de múltiples cromosomas a veces combinadas. Los Carcinomas cromóforos tienen un número de cromosomas hipodiploide, pero no han eliminado el locus genético 3p cromosómica. Un estudio usando la hibridación genómica comparativa encontró que 17 de 19 tumores exhiben una amplia variedad de anomalías, incluyendo diversas combinaciones de la pérdida de cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17, o 21 (69).

Los carcinomas cromóforos pueden tener un menor riesgo de progresión de la enfermedad y la muerte en comparación con carcinomas de células claras, aunque esto es probablemente debido al hecho de que los pacientes se presentan en una etapa inferior (70) (71).

#### 1.3.4 Oncocitoma.

##### *Imagen 12*



*Imágenes cedidas por el servicio de anatomía patológica de la OSI Donostialdea*

Los oncocitomas renales son poco frecuentes y consisten en una población pura de oncocitos, que son grandes células neoplásicas bien diferenciadas con citoplasma granular intensamente eosinófilo que se debe a un gran número de mitocondrias (72). Ellos representan aproximadamente el 3 al 7 por ciento de todos los tumores renales. Al igual que los carcinomas cromófobos, los oncocitomas parecen originarse en las células intercalares de los túbulos colectores (73). Mientras los oncocitomas esporádicos suelen ser unilaterales y únicos, se han descrito oncocitomas múltiples y bilaterales en pacientes con esclerosis tuberosa compleja (TSC) y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (74).

Distinguir histológicamente un oncocitoma de un CCR en ocasiones puede ser difícil. En un estudio, aproximadamente el 5 por ciento de los tumores sólidos que anteriormente se consideraban CCR pueden haber sido oncocitomas (75).

La heterogeneidad de los oncocitomas renales se ha visto en los análisis cromosómico de oncocitomas renales, incluyendo la pérdida combinada de cromosomas Y y 1, reordenamientos relacionados con la ciclina D1 (CCND1) locus localizado en el cromosoma 11q13, participación de 12q12-13, y la pérdida de 14q (73).

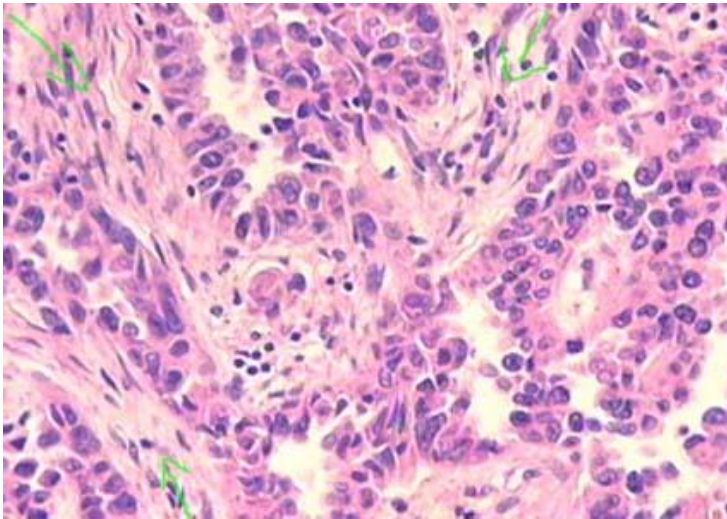
En un estudio, ninguno de los 36 CCR cromófobos expresaban ciclina D1 (medida por inmunohistoquímica) o tenían un reordenamiento CCND1; Sin embargo, 21 de 63 (33 por ciento) oncocitomas mostraron sobreexpresión de ciclina D1, y 12 de ellos (57 por ciento) fueron positivos para un reordenamiento CCND1 (76).



Se puede identificar CCR coexistente en el 10 a 32 por ciento de los pacientes con oncocitomas, especialmente en aquellos pacientes que se presentan con nódulos difusos oncocíticos que implican al parénquima renal (también conocida como oncocitosis renal) (77). Por lo tanto, los pacientes con oncocitomas deben ser controlados de cerca y tratados si hay evidencia de un rápido crecimiento del tumor renal.

### 1.3.5 Carcinomas de los tubos colectores (conducto de Bellini)

*Imagen 13*



Los carcinomas de conductos colectores son lesiones de más alto grado y peor pronóstico. Adoptan, más frecuentemente, un patrón papilar y tubular en medio de un estroma desmoplásico (flechas), característica muy importante para diferenciarlos de otros tipos de carcinoma renal. (H&E, X400). <http://www.kidney pathology.com/Neoplasias.html>

Aunque los tumores del conducto colector son poco frecuentes, tienden a ocurrir en los pacientes más jóvenes y con frecuencia son agresivos. Suelen ser tumores de localización medular cuando son pequeños, de contornos mal definidos y aspecto infiltrativo, de coloración blanca y superficie fibrilar. Por lo general, se presentan con hematuria macroscópica.

La OMS ha definido criterios mayores y menores para el diagnóstico histológico (78) Son criterios mayores, el alto grado nuclear de las células, el citoplasma eosinófilo, el patrón tubular acodado y la presencia de células en "tachuela de bota" (79), con marcada desmoplasia y en ausencia de carcinoma urotelial; la presencia de carcinoma "in situ" en ductos de Bellini próximos al carcinoma es un criterio menor.

El patrón sarcomatoide puede estar presente en un 29% de casos (80). La serie más grande reportada proviene de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), que identificó 160 casos que se compararon con 33.000 casos de carcinoma de células claras identificados durante el mismo período (81). Los carcinomas del conducto colector se produjeron a una edad más joven, fueron más frecuentes en pacientes de raza negra, y más comúnmente se presentaron con estadio avanzado (T3 / T4) o enfermedad metastásica. En el análisis multivariado, se produjo un aumento significativo en el riesgo de muerte después de corregir por etapa y el grado en comparación con el carcinoma de células claras (Hazard ratio [HR] 2.4).

El carcinoma medular es una variante muy agresiva de los carcinomas del conducto, está asociado con el rasgo de células falciformes y se desarrolla en pacientes jóvenes, se cree que esta variedad deriva de las porciones más distales de los túbulos colectores (82).

#### **1.3.6 Carcinoma renal inclasificable.**

En todo intento de clasificación histológica siempre existen casos concretos que son difíciles de adscribir a uno de los grupos, y esta situación ha llevado a que en la clasificación de la OMS se acepte un grupo de inclasificables.

La incidencia de carcinomas renales no clasificados oscila entre el 3 y el 5% (83) y es un grupo muy heterogéneo, pero su existencia permite la homogeneidad de los otros subtipos descritos hasta ahora y por lo tanto que los estudios tanto de incidencia, biología como de eventuales tratamientos sean mucho más precisos.

Pueden ordenarse en tres apartados según la razón por la que son no clasificables.

##### ***1.3.6.1 Carcinomas renales anaplásicos o sarcomatoides puros.***

Para poder incluir un carcinoma renal en este subgrupo de inclasificados es obligado el haber tomado abundantes muestras representativas de todo el tumor, porque como ya se ha dicho todas las variantes pueden llegar a desarrollar formas sarcomatoides. Suelen ser localmente infiltrantes (42%), y metastáticos en casi un 50% de los casos, con una supervivencia media de 4,3 meses.

### 1.3.6.2 *Carcinomas híbridos.*

Otra de las situaciones que conduce a que el patólogo considere que está frente a un carcinoma inclasificado es cuando se le mezclan en un mismo tumor distintos tipos celulares. Las formas híbridas más comunes son las producidas por el solapamiento de diferentes formas de tumores procedentes de la nefrona distal, sobre todo compuestos por oncocitoma con carcinoma renal de células cromóforas (84) que son relativamente frecuentes en el síndrome de BHD (39) aunque también hay descritas otras formas híbridas (85).

### 1.3.6.3 *Subtipos histológicos no reconocidos por la OMS.*

A pesar de la progresiva incorporación de diferentes variantes a la clasificación de la OMS es tal la versatilidad morfológica del carcinoma renal que diferentes autores van publicando formas morfológicas no totalmente atribuibles a alguno de los grupos descritos (86) (87).

Estos casos contribuyen a la discusión y son el origen de posibles nuevas entidades, pero mientras no se llega a un consenso deben ser consideradas como inclasificables.

Además de los subtipos histológicos descritos también están los carcinomas renales asociados a translocaciones cromosómicas (fusión genética TFE3 o TFEB)

Las células de estos carcinomas pueden ser claras y eosinófilas con amplios y voluminosos citoplasmas que le dan un aspecto de pompas de jabón, asimismo se pueden encontrar cuerpos de psamoma calcificados. Una peculiaridad que ayuda también al diagnóstico es el encontrar casi siempre un patrón papilar asociado a los otros patrones (88).

Según el tipo de translocación parece que pueden haber sutiles diferencias microscópicas en el volumen de las células.

### Cambios genéticos

Pueden haber diversas alteraciones genéticas en Xp11.2, pero todas ellas producen fusiones en el gen TFE3, las descritas son: t(X;1)(p11.2;q21) fusión *PRCC* y *TFE3* (es la más frecuente); t(X;17) (p11.2; q25) fusión *ASPL* y *TFE3*; t(X;1) (p11.2;p34) fusión *PSF* y *TFE3*; Inv(X)(p11;q12) fusión NoO(p54nrb) y *TFE3*<sup>100</sup>. Otra translocación es la t (6; 11) (p21; q12) fusión TFEB.

Estas neoplasias son propias de la segunda y tercera década de la vida, más frecuentes en el sexo femenino y no se tienen suficientes datos para conocer su verdadera biología (89).

En términos de la biología subyacente, un estudio reciente mostró una expresión genética única en comparación con otros tipos de CCR, y mostró la activación del factor de transcripción asociado con microftalmia-(MITF), del factor de crecimiento  $\beta$ 1 transformante, y de PI3K. La secuenciación del exoma de CCR con translocación reveló un espectro mutacional distinta en comparación con CCR de células claras, con mutaciones frecuentes en los genes de remodelación de la cromatina (90)

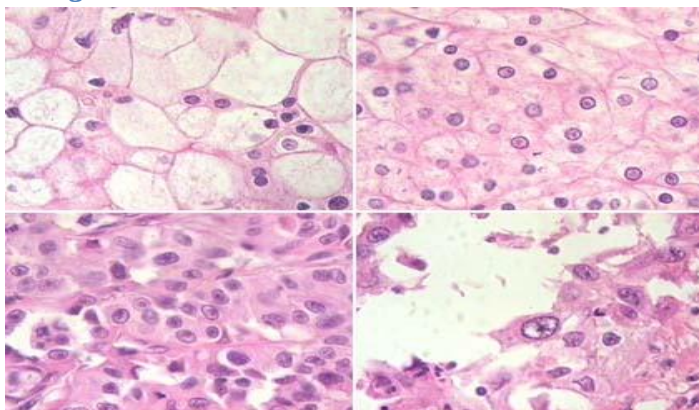
### 1.3.7 Grado histológico.

El grado de un tumor es una indicación de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor. Si las células del tumor y la organización del tejido del tumor se asemejan a las células y a los tejidos normales, el tumor se llama "bien diferenciado". El grado nuclear de Fuhrman es el sistema de graduación histológica más aceptado en el CCR.

**Tabla 4**

Gradación Fuhrman	Diámetro nuclear	Forma nuclear	Núcleo
<b>Grado 1</b>	Pequeño 10 $\mu$ m	Redondo uniforme	Ausente/poco visible
<b>Grado 2</b>	Mediano 15 $\mu$ m	Ligeramente Irregular	Visible a 400x
<b>Grado 3</b>	Grande 20 $\mu$ m	Marcada irregularidad	Prominentes 100x
<b>Grado 4</b>	Grande 20 $\mu$ m	Anaplásicos multilobulados	Prominentes 100x

**Imagen 14**



Superior izquierda: grado 1: núcleos pequeños, uniformes, sin nucléolos visibles. Superior derecha: grado 2: núcleos de aproximadamente 15 micras, con nucléolos visibles. Inferior izquierda: grado 3: núcleos más grandes e irregulares con nucléolos prominentes. Inferior derecha: núcleos más pleomórficos y nucléolos grandes; en algunos casos veremos áreas sarcomatoides. (H&E, X400 en las 4 microfotografías). <http://www.kidney pathology.com/Neoplasias.html>

El grado de diferenciación determina una mayor o menor agresividad tumoral. Así los tumores más indiferenciados suelen presentar una actividad mitótica más intensa y desordenada con un crecimiento más rápido y más agresivo. Recientemente, se ha propuesto un sistema de graduación de Fuhrman simplificado en dos o tres estratos que podría ser tan exacto como el esquema de clasificación clásico en cuatro niveles. La categorización en dos o tres grupos del grado de Fuhrman mantiene la capacidad predictiva sobre la supervivencia libre de progresión y cáncer-específica. Los grados III y IV presentan evoluciones distintas, por lo que la clasificación en tres categorías parece más adecuada para describir la evolución de estos pacientes (91). No obstante, este es un sistema de gradación que no está exento de limitaciones. Así, es un método subjetivo, ya que depende en gran medida de los conocimientos y habilidades del patólogo. Una muestra insuficiente o un sistema de conservación y fijación defectuoso pueden alterar el resultado. En ocasiones este tipo de tumores puede ser bastante heterogéneo, con áreas de necrosis, zonas de diferenciación oncocítica o con áreas sarcomatoides. De hecho, hasta un 3% de los carcinomas renales podrían ser encuadrados dentro del grupo no clasificable. En la literatura encontramos trabajos en los que la variabilidad intra e interobservador no es despreciable (92). El trabajo de Ficarra et al. presenta un tamaño muestral de 388, donde un patólogo, de forma ciega a una primera clasificación, recodifica las 388 muestras y se evalúa el grado de concordancia. Como conclusión principal se evidenció un grado de concordancia en la clasificación de  $\kappa=0,44$  siendo las diferencias estadísticamente significativas.

En el trabajo de Bektas et al. (93) se compara la variabilidad intra e interobservador del grado nuclear de Fuhrman respecto a los sistemas de dos y tres grados. En este estudio se incluyeron 110 pacientes con CCRclaras y se analizaron los resultados de 5 anatompatólogos. Se encontraron los mejores resultados para la clasificación en dos grados frente a la de 4 (índice kappa para valoración intra/interobservador de la clasificación en 4 grados: 0,48/0,41 y para la clasificación en dos grados de 0,67/0,62). Acorde con los resultados de este estudio, en una revisión sistemática de

Novara et al., se concluye que se precisa mejorar la reproducibilidad de la clasificación de Fuhrman en 4 grados (94).

Los resultados de una publicación reciente (95) indican que el sistema de graduación de Fuhrman simplificado realiza de manera similar al sistema convencional. El uso de este sistema simplificado puede promover una mayor continuidad en la interpretación patológica, así como proporcionar un enfoque más simplificado para la utilización clínico.

En las Guías de la EAU (es la asoc europea no la española) se recomienda su uso en todos los subtipos de carcinoma renal aún cuando e el caso de los tumores cromófobos plantee varios problemas (96) (97).

#### 1.4 **Clínica.**

Los pacientes con CCR se pueden presentar con síntomas muy diversos; por desgracia, con cierta frecuencia la enfermedad está silente hasta que está avanzada. En la presentación, aproximadamente el 25 por ciento de los individuos ya tienen metástasis a distancia o enfermedad locorregional avanzada.

Los pacientes con enfermedad localizada pueden presentar una amplia gama de síntomas y/o alteraciones de laboratorio, o pueden ser diagnosticados incidentalmente. Entre un 30-60% de los pacientes, según las series, se mantienen asintomáticos en el momento de del diagnóstico. (98) (99) (100) (5)

El uso rutinario de ecografías y TACs en la exploración del abdomen permite un diagnostico precoz de tumoraciones renales insospechadas. Se diagnostican más tumores incidentales y de menor tamaño facilitando un tratamiento precoz.

Este cambio en el patrón de presentación puede contribuir a mejorar los resultados en el CCR. En una serie de 701 pacientes, los que fueron diagnosticados incidentalmente tenían una supervivencia específica de la enfermedad a los cinco años significativamente mejor (76 frente al 44 por ciento en aquellos con síntomas) (101).

Las manifestaciones clínicas se pueden manifestar según sea por afectación local o sistémica. Los síndromes para neoplásicos pueden presentarse tanto en enfermedad localizada como en diseminada (102).

#### 1.4.1 **Afectación local.**

La tríada clásica de la CCR (dolor en el flanco, hematuria, y masa abdominal palpable) se produce en un máximo de 9 por ciento de los pacientes; cuando están presentes, sugiere fuertemente enfermedad localmente avanzada (103).

Otros síntomas y signos se relacionan con la invasión de estructuras adyacentes.

La hematuria se observa con la invasión tumoral del sistema colector. La hematuria se observa en casi el 40 por ciento de los pacientes. Cuando es grave, la hemorragia puede causar coágulos y molestias tipo cólico (103).

Una masa abdominal o en el flanco, en la actualidad poco frecuente, se asocia con tumores del polo inferior. La masa es generalmente firme, homogénea, no dolorosa, y se mueve con la respiración.

Puede aparecer dolor abdominal, como dolor en flanco por la irritación de la capsula renal. Suele ser un dolor sordo y continuo que puede empeorar al crecer la masa renal. Cuando el dolor es cólico puede ser consecuencia de la obstrucción ureteral por coágulos. El sangrado del tumor puede dar lugar a la aparición de dolor lumbar o abdominal agudo.

El hallazgo de varicocele izquierdo siempre debe despertar sospechas de un tumor renal que ha obstruido la vena gonadal donde entra la vena renal.

La vena cava inferior puede producir una variedad de manifestaciones clínicas, incluyendo edema de las extremidades inferiores, ascitis, disfunción hepática (posiblemente relacionados con el síndrome de Budd-Chiari) y embolia pulmonar.

#### 1.4.2 **Enfermedad sistémica.**

Los pacientes con CCR pueden presentar signos o síntomas debido a las metástasis o a los síndromes paraneoplásicos.

El cáncer renal es la neoplasia urológica que más frecuentemente se asocia a síndromes paraneoplásicos, que pueden aparecer también con enfermedad localizada. Aproximadamente el 20 % de los pacientes con CCR presentan manifestaciones sistémicas.

Muchos pacientes con CCR presentan o posteriormente desarrollan síntomas sistémicos o síndromes paraneoplásicos. En algunos casos, éstos pueden ser debidos a la producción ectópica de varias hormonas (por ejemplo, eritropoyetina, hormona paratiroidea, gonadotropinas, somatotropina coriónica humana, renina, glucagón, insulina) (104).

La anemia, que puede preceder al diagnóstico del CCR en varios meses, se ha visto en el 30-80 por ciento de los pacientes con enfermedad avanzada. La anemia es a menudo desproporcionadamente severa, puede ser normocítica o microcítica, y se asocia con frecuencia con la anemia de la enfermedad crónica.

La disfunción hepática es una ocurrencia poco frecuente en pacientes con CCR que se llama Síndrome de Stauffer cuando se produce en la ausencia de metástasis hepáticas. No se conoce la hepatotoxina responsable (105). En una serie de 365 pacientes, 21 por ciento tenía una elevación paraneoplásica de la fosfatasa alcalina en suero (106). No parece existir relación entre la aparición del síndrome con el estadio ni pronóstico.

Cuando la disfunción hepática está presente, con frecuencia se asocia a fiebre, pérdida de peso, fatiga y a un mal pronóstico (107). La disfunción puede ser el resultado de la producción de los tumores de citoquinas, como el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y, posiblemente, de la interleucina (IL) -6 (108).

La nefrectomía puede resultar en la mejora de la disfunción hepática. Elevaciones recurrentes de las enzimas hepáticas en estos pacientes pueden anunciar recidiva local o metástasis a distancia

La fiebre, que ocurre hasta en el 20 -50 por ciento de los pacientes, suele ser intermitente, de larga evolución y con frecuencia se acompaña de sudoración nocturna, anorexia, pérdida de peso y fatiga. Su origen es incierto (104).

La hipercalcemia ocurre hasta en el 15 por ciento de los pacientes con CCR avanzado, y puede ser el resultado de una serie de diferentes mecanismos:

- Metástasis óseas líticas.



- La sobreproducción de la proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHrP) (109)

- El aumento de la producción de prostaglandinas que promueven la resorción ósea (110). En tales pacientes, la hipercalcemia puede responder a la administración de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, tales como la indometacina (111).

Al igual que con otros tumores, los pacientes con CCR pueden sufrir de caquexia significativa.

La eritrocitosis ocurre en 1 a 5 por ciento de los pacientes con CRC avanzado y parece ser debido a la producción constitutiva de la eritropoyetina. Además, dado que la proteína VHL mutado se asocia con la regulación alterada de las proteínas inducidas por hipoxia (112) la eritrocitosis puede estar directamente relacionada con la degradación de factores de transcripción inducibles por hipoxia.

La amiloidosis secundaria (AA) se encuentra en un máximo de 3 a 5 por ciento de los pacientes (113). El cáncer renal es la neoplasia no linfóide que más se asocia a amiloidosis.

La trombocitosis es poco frecuente en los pacientes con CCR, pero su presencia se asocia a un mal pronóstico. El mecanismo subyacente no está firmemente establecido, pero podría estar relacionado con la producción de IL-6 por el tumor (114).

Se ha descrito un síndrome que se asemeja a la polimialgia reumática. En contraste con la enfermedad idiopática, los síntomas no responden al tratamiento con prednisona, pero a menudo son corregidos por la nefrectomía (115).

### **1.5 Historia Natural.**

La historia natural del cáncer de células renales es muy heterogénea. Aunque sí hay características radiológicas, como nos sugieren a diario los radiólogos del hospital, que orientan a malignidad e incluso al tipo histológico. No hay características clínicas o radiológicas de masas quísticas o sólidas complejas que predigan con exactitud cómo crecerán las lesiones; ni que predigan el diagnóstico histológico o el riesgo de malignidad (116).

La historia natural de los tumores de pequeño tamaño permanece sin aclararse. Ni el tamaño en el momento del diagnóstico ni el aspecto radiológico, ni la tasa de crecimiento con el tiempo de los tumores renales de pequeño tamaño que se realzan tras la administración de contraste endovenoso predicen con seguridad su evolución aun cuando sean factores importantes a considerar. En los tumores de pequeño tamaño (< 3 cm), las tasas de crecimiento no predicen con fiabilidad el comportamiento biológico de una masa (117). Existe la opción de biopsiar estos tumores para descartar la presencia de neoplasias benignas con la dificultad conocida para diferenciar los oncocitomas de algunos tumores cromóforos, papilares tipo II. Por otro lado, un grado alto en la biopsia puede aconsejar tratamiento activo frente a observación. Chawla y colaboradores analizan la evolución en el tiempo (25-30 meses de seguimiento) de 234 tumores renales que se realizaban con contraste endovenoso en el Tac de un tamaño medio de 2,6 cm (rango 1,73-4,08). Estos pacientes se extraen de varias series de la literatura a los que se suman su propia experiencia. Observan una tasa de crecimiento medio de 0,28 cm/año (mediana 0,28, rango: 0,09-0,86). Hubo confirmación histológica de la lesión en el 46 % de los casos (31 de 286) y se vio que el 92% eran variantes de cáncer renal. En ellos la tasa de crecimiento era de 0,40 cm/año. El tamaño de la lesión en la presentación no predecía su crecimiento posterior. Hubo tres casos de progresión a metástasis durante el seguimiento (1%) Este porcentaje se corresponde con lo señalado en otras series (118).

En un análisis retrospectivo multiinstitucional realizado en 2197 pacientes que fueron sometidos a resección quirúrgica por CCR <4 cm (mediana de 3,0 cm, rango de 0,2 a 4 cm) mostró que las tasas de supervivencia específica del cáncer a los 5 y 10 años fueron del 92.6 y 85.5 por ciento, respectivamente, con una mediana de seguimiento de 56,2 meses (119). Los tumores más grandes, se asociaban con un mayor grado y una mayor probabilidad de infiltración del sistema de conductos. En el análisis multivariado, los factores que demostraron que se asociaban con menor supervivencia cáncer específico fueron:

- La edad avanzada (HR 1,039; IC del 95%: 1,02 a 1,06).
- Presencia de enfermedad metastásica (HR 12,5; IC del 95%: 8,0 a 19,5).

- Grado 3-4 de diferenciación (HR 2.77, IC 95%: 1,75 a 4,4).

Muchos pacientes que son inicialmente resecaos eventualmente recaen, y el pronóstico en estos casos es a menudo pobre. Por lo tanto, la gestión óptima requiere una vigilancia cuidadosa de la enfermedad recurrente en aquellos que han sufrido una resección potencialmente curativa.

Las ventajas de un programa de seguimiento agresivo tras nefrectomía inicial, con intención de detección precoz de recaída y/o diseminación, deben ser equilibradas con los costos financieros y la angustia psicológica que las pruebas repetidas pueden causar al paciente. La justificación del seguimiento se basa en varias observaciones:

- El diagnóstico de recurrencia mientras la carga metastásica es limitada puede aumentar la probabilidad de una respuesta favorable al tratamiento sistémico.

- La resección quirúrgica de un único o un número limitado de metástasis o una reaparición local-regional aislada puede resultar en una supervivencia a largo plazo.

- El diagnóstico precoz de metástasis puede minimizar las complicaciones incluso si no afecta la supervivencia (por ejemplo, la prevención de fracturas patológicas debidas a metástasis óseas).

- Los pacientes con recurrencia asintomática detectada por vigilancia demuestran una supervivencia mejorada en comparación con aquellos con recurrencia sintomática (120).

- Además de las preocupaciones sobre el desarrollo de la enfermedad metastásica, aproximadamente el 3 por ciento de los pacientes con CCR desarrollará un segundo tumor renal primario, ya sea con una presentación sincrona o metacrona (121).

El mayor riesgo de recurrencia después de la resección del carcinoma de células renales (CCR) es en los primeros dos a tres años. Como resultado, los esfuerzos de vigilancia primaria se centran en este período. El momento óptimo para interrumpir el seguimiento no está claro, ya que hay pacientes que tienen recidiva local o distante más de diez años después del tratamiento (122)

La mayoría de los protocolos de vigilancia ahora recomiendan que un plan de seguimiento de duración superior a cinco años sea individualizado a discreción del médico clínico.

Las características de los pacientes con recidivas tardías se analizaron en una serie de 1454 pacientes que estaban libres de enfermedad un mínimo de cinco años después de la nefrectomía para CCR localizado. Con una mediana de seguimiento postoperatorio de 14 años, 63 pacientes (4 por ciento) que estaban libres de enfermedad a los cinco años han recaído. Las tasas estimadas de supervivencia libre de recurrencia para una recidiva renal a los 10 y 15 años después de la cirugía fueron del 97% y 95%, respectivamente. Las tasas de supervivencia libre de metástasis distante a los 10 y 15 años fueron 93 y 86 por ciento, respectivamente (123).

En el análisis multivariante, los factores de riesgo asociados con la metástasis tardía a distancia incluyeron:

- Tamaño del tumor (aumento de 1 centímetro) (hazard ratio [HR] 1,07; IC del 95%: 1,01-1,14)
- pT1b (HR 2,81, IC del 95%: 1,61-4,91)
- pT2a (HR 4,45, IC del 95%, 2,34 - 8,47)
- pT2b (HR 3,38, IC del 95%: 1,39 - 8,23)
- pT3a-b, pT2c, pT4 (HR 5,09, IC del 95% 2,68-9,67)
- Histología célula clara o conducto colector, no especificado de otro modo (HR 3,76, IC del 95%: 2,12-6,66)

La enfermedad puede progresar por tres vías. La vía directa provocando hematuria por infiltración de la vía urinaria, dolor por rotura capsular e infiltración de órganos circundantes. Vía hematológica metastatizando a órganos a distancia y/o formando trombos tumorales en vena renal, cava incluso puede afectar a la aurícula derecha. Por último, la vía linfática llegando a diferentes grupos ganglionares.

Aunque se ha descrito la regresión espontánea de la enfermedad metastásica después de la extirpación del tumor primario, tales regresiones son muy raras (124).

Gracias a los seguimientos cada vez más prolongados, se están observando estabilizaciones de la enfermedad muy prolongadas. El mecanismo por el que las células pueden quedar aletargadas no es bien conocido, las células metastásicas pueden perder su capacidad proliferativa en función del ambiente en el que asienten (125).

En la enfermedad avanzada irresecable y metastásica, los niveles de hemoglobina (Hb), lactato deshidrogenasa (LDH) y calcio en sangre, conjuntamente con el estado general y el tiempo transcurrido desde el diagnóstico, son factores que clasifican a los pacientes en tres grupos de riesgo pronóstico (126):

- Grupo de buen pronóstico.
- Grupo pronóstico intermedio.
- Grupo de mal pronóstico.

## **1.6 Diagnóstico.**

### **1.6.1 Diagnóstico por imagen.**

Gracias al avance en las pruebas complementarias de imagen, el diagnóstico de masas renales ha aumentado y con ello el diagnóstico cada vez en fases más tempranas de la enfermedad.

En la evaluación de una masa renal mediante pruebas de imagen nos encontramos con el problema de que la información radiológica no es suficiente, aunque con los avances de hoy en día sí muy sugestiva, para determinar la histología.

La ecografía abdominal es la primera prueba a realizar ante la sospecha de una masa renal por ser una prueba inocua, segura y eficaz. La mayor o menor sensibilidad de la prueba depende del tamaño del tumor. A mayor tamaño mayor sensibilidad (122).

El grado de afectación local y regional está determinado principalmente por la TAC abdominal. La TAC constituye el método de diagnóstico y seguimiento más importante. No sólo identifica la lesión, si no que permite su correcta estadificación, al detectar afectación perirrenal, la invasión de la vena renal y/o cava, la enfermedad extrarrenal y la presencia o no de metástasis. La sensibilidad y

especificidad de la TAC está por encima del 90% (127). Además informa de la situación del riñón contralateral, dato fundamental ante cualquier decisión quirúrgica.

Para las masas de aspecto quístico, la clasificación de Bosniak permite establecer diferenciación entre lesiones potencialmente malignas y las benignas (128).

La sensibilidad y especificidad de la TAC para la detección de metástasis ganglionares depende del criterio de tamaño, utilizado para definir nodos sospechosos. Algunos datos sugieren que alrededor del 50 por ciento de los pacientes con ganglios aumentados radiográficamente en el rango de tamaño de 1 a 2 cm no albergan metástasis (129).

Otros procedimientos que pueden ser útiles para la evaluación de metástasis a distancia incluyen la gammagrafía ósea, la resonancia magnética (RM) y la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC).

La gammagrafía ósea está indicada sólo en pacientes con dolor óseo y / o una elevada fosfatasa alcalina sérica. En la experiencia publicada por Van Poppel, menos de 5 por ciento de estos pacientes tenía metástasis óseas ocultas (130).

La resonancia magnética con gadolinio es superior a la TAC para la evaluación de la vena cava inferior y la aurícula derecha cuando se sospecha de afectación tumoral. El alto coste de la técnica y su limitada disponibilidad restringen su utilización de rutina en el estudio de todos los pacientes (131).

La PET tiene una alta sensibilidad y especificidad para la lesión primaria. Aunque la PET o PET-TAC puede ser más sensible que la gammagrafía para la detección de metástasis óseas, es caro y tiene un uso limitado para la estadificación de rutina (132) (133). Habitualmente se solicita la PET antes de decidir maniobras locales agresivas sobre metástasis en pacientes oligometastásicos.

Recientemente se ha publicado un meta-análisis sobre el rendimiento de la PET con 18F-FDG en pacientes con CCR, que incluyó artículos publicados hasta octubre de 2014. En este meta-análisis se incluyeron 7 estudios: tres de ellos se ocupaban del diagnóstico inicial (127), dos se referían a la reestadificación(134) y dos de ellos se referían a la detección de metástasis(135). Los tres estudios que analizaban el diagnóstico inicial (133)(136) presentaron una sensibilidad conjunta de 0,67 (IC

95%, 0,59-0,76) y una especificidad conjunta de 0,93 (IC 95%, 0,86-0,97), aunque se detectó heterogeneidad tanto en la sensibilidad como en la especificidad, lo que dificultó la obtención de un estimador conjunto preciso (137). No obstante, se calculó el área bajo la curva ROC resumen en estos tres estudios, con un valor de 0,93, cercano a 1, que se interpretó como un rendimiento diagnóstico aceptable de la prueba. En cuanto a la baja sensibilidad de la PET en la estadificación inicial de estos tumores, los autores sugieren que podría deberse a las limitaciones anatómicas de la prueba y a la eliminación urinaria del radiotrazador 18F-FDG14. En los dos estudios que se referían a la re-estadificación, se obtuvo una sensibilidad conjunta de 0,87 (IC 95%, 0,75-0,95) y una especificidad conjunta de 0,88 (IC 95%, 0,47-1,00). En cuanto a los dos estudios que se ocupaban de la detección de metástasis, se obtuvo una sensibilidad conjunta de 0,72 (IC 95%, 0,56-0,85) y una especificidad conjunta de 0,70 (IC 95%, 0,35-0,93). En el meta-análisis se alcanzaron las siguientes conclusiones:

(a) el papel más importante de la PET es la detección de metástasis.

(b) en la re-estadificación, la PET puede tener un papel importante en la valoración de masas detectadas con otras técnicas de imagen.

(c) en el diagnóstico inicial, la PET muestra un rendimiento diagnóstico inferior a otras técnicas de imagen, en especial la TAC.

(d) las limitaciones de la PET son las lesiones de pequeño tamaño (<1 cm) y aquellas alteraciones que pueden estar enmascaradas por la eliminación urinaria del trazador; y estas limitaciones quizás se puedan corregir con los nuevos equipos PET-TAC, aunque deberán realizarse estudios con estos nuevos sistemas que valoren su rendimiento diagnóstico.

### **1.6.2 Diagnóstico histológico**

Las distinciones basadas en el tamaño ya no se utilizan, ya que incluso los tumores pequeños con frecuencia representan carcinomas que crecerán con el tiempo (138). La mayoría de las masas renales sólidas requieren un diagnóstico histológico, aunque en pacientes con comorbilidades significativas y tumores de pequeño tamaño, la “Vigilancia Activa” sin diagnóstico histológico puede ser una opción válida.

Además de establecer el diagnóstico de malignidad, el estudio del tejido proporciona información sobre el tipo histopatológico de CCR, lo que puede tener implicaciones importantes para el pronóstico y el tratamiento.

Para los pacientes con masas renales sólidas aisladas, la resección ya sea con una nefrectomía parcial o completa se prefiere a la biopsia, ya que proporciona tanto el diagnóstico como el tratamiento definitivo. Las Biopsias con aguja preoperatorias generalmente no se utilizan para las lesiones renales resecables debido a su baja especificidad y la preocupación por la siembra de tumores del peritoneo (139).

La biopsia percutánea con aguja de una masa renal se indica si hay un alto índice de sospecha para:

- Una lesión metastásica al riñón.
- Linfoma.
- Una infección renal focal.

La biopsia también se puede usar para confirmar un diagnóstico de CCR en pacientes que no son candidatos para la cirugía (por ejemplo, debido a las comorbilidades, la presencia de la enfermedad no resecable, o una lesión en un riñón único) con el fin de iniciar el tratamiento médico adecuado (140). Además, una biopsia se puede realizar en los pacientes que son candidatos para la cirugía si la confirmación de malignidad es deseada por el paciente o el cirujano antes del procedimiento.

Una biopsia puede hacer un diagnóstico definitivo de CCR y de masas benignas, incluyendo angiomiolipomas, adenomas metanéfricos o infección focal. Sin embargo, el diagnóstico de oncocitoma, debe considerarse con cautela, ya los CCR cromófobos pueden dar lugar a una apariencia similar por biopsia con aguja (141). La biopsia también tiene sus limitaciones como el tamaño, ya que cuanto más pequeñas son las lesiones más difícil es su correcta punción, los tumores múltiples donde la histología de uno no asegura la misma en el resto, tumores híbridos y tumores quísticos complejos(142).

En una publicación de Remzi (143) los resultados de fiabilidad de la biopsia fueron:



-Biopsia insuficiente o no concluyente: 3-21%

-Diagnostico benigno/maligno: 89-96%

-Grado: 70-76%

-Identificación subtipos del cáncer renal: 78-92% (difícil diferenciación de los oncocitomas con tumores cromóforos, células claras de tipo granular y papilares tipo II variante eosinofílica).

Procedimiento: La biopsia generalmente se realiza como un procedimiento ambulatorio guiada por TAC o ecografía. La biopsia percutánea es segura, con un muy bajo riesgo de hemorragia clínicamente significativa o siembra del tracto de la aguja con células malignas (144).

Una revisión de la literatura demuestra que la biopsia tiene una sensibilidad y especificidad del 92 por ciento (intervalo de 70 a 100 por ciento) y 90 por ciento (intervalo de 60 a 100 por ciento), respectivamente, para la detección de cáncer con un valor global predictivo positivo de 96 por ciento y valor predictivo negativo del 82 por ciento (145). El tema es que la biopsia pre quirúrgica es innecesaria en la mayoría de los casos.

### 1.7 **Estadificación tumoral.**

En el cáncer renal, al igual que en el resto de los tumores, la estadificación es una herramienta fundamental que permite el entendimiento y la comunicación a nivel interprofesional e internacional para plantear directrices comunes en cuanto al manejo, toma de decisiones y seguimiento de la patología.

El sistema de estadificación para la puesta en escena de todas las variantes histológicas de carcinoma renal más ampliamente aceptado es la clasificación TNM (T: tumor, n: afectación ganglionar, del inglés “node ” y M: metástasis ) (146). Estos criterios TNM definen la extensión anatómica de la enfermedad, la etapa y se ha demostrado que se correlaciona con el pronóstico.

El 1º sistema TNM surgió en 1978, en 1987 se actualizó usando criterios específicos de tamaño en el T como en N. Con intención de mejorar la evaluación clínica y el manejo de los pacientes con cáncer renal, en 1997 la AJCC y la UICC (international unión againts cáncer) realizaron una nueva revisión y lo modificaron. El mayor

cambio incluía la reclasificación de los tumores en función del tamaño, la afectación ganglionar y la afectación venosa (147) (148).

En el año 2002 se publicó una nueva revisión, cuyo aspecto más destacado es la subdivisión del estadio T1.

Este sistema fue revisado por la AJCC y UICC en 2010 (149). En esta actualización, los tumores limitados al riñón se clasifican como T1 o T2 basándose en el tamaño. Los tumores T3 se extienden en la vena renal o tejidos perirrenales, pero no más allá de la fascia de Gerota, mientras que los tumores T4 se extienden más allá de la fascia de Gerota, incluyendo la extensión directa en la glándula suprarrenal ipsilateral. Las metástasis ganglionares y a distancia son simplemente clasificados como ausente o presente.

La séptima edición del sistema de estadificación primaria de tumores de riñón es un potente predictor de supervivencia. Sin embargo, algunas de las subescalas identificadas por la clasificación tienen pronósticos superpuestos, y otras subescalas incluyen pacientes con resultados heterogéneos. Las pocas modificaciones incluidas en esta edición pueden no haber resuelto los problemas más críticos de la versión anterior (141).

La octava edición se ha publicado en el 2017 (150) la única modificación en el estadiaje del cáncer renal es que desaparece el estadio ganglionar N2.

**Tabla 5 La versión 2017 del sistema TNM: Nueva versión 8ª**

TNM AJCC UICC 2017	
TUMOR PRIMARIO	
<b>TX</b>	El tumor primario no puede evaluarse
<b>T0</b>	No hay indicios de tumor primario
<b>T1</b>	<b>Tumor ≤7 cm en su mayor dimension , limitado al riñon.</b>
T1a	Tumor ≤4 cm en su mayor dimension , limitado al riñon.
T1b	Tumor >4 cm pero <7cm en su mayor dimension , limitado al riñon.
<b>T2</b>	<b>Tumor &gt;7 cm en su mayor dimension , limitado al riñon.</b>
T2a	Tumor >7 cm pero <10cm en su mayor dimension , limitado al riñon.
T2b	Tumor >10 cm en su mayor dimension , limitado al riñon
<b>T3</b>	<b>Tumor en venas principales o tejidos perifericos pero no en la glandula suprarrenal ipsilateral ni mas alla de la fascia de Gerota.</b>
T3a	Tumor se extiende en vena renal o invade el sistema pielocalicial ,o tejidos perifericos pero no mas alla de la fascia de Gerota.
T3b	Tumor se extiende por la vena cava infradiafragmatica.
T3c	Tumor se extiende por la vena cava supradiafragmatica o invade la pared de la vena cava.

<b>T4</b>	<b>Tumor invade mas alla de la fascia de Gerota.</b>
<b>GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES</b>	
<b>NX</b>	Los ganglios linfaticos no pueden ser evaluados.
<b>N0</b>	No hay invasion a ganglios linfaticos regionales.
<b>N1</b>	Invasion en ganglio(s)linfatico regional.
<b>METASTASIS a DISTANCIA</b>	
<b>M0</b>	No hay mestatasis a distancia.
<b>M1</b>	Sí hay metastasis a distancia

*Tabla 6*

<b>ESTADIO</b>			
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	NX,N0	M0
	T3	N1	M0
<b>IV</b>	T4	Cualquier N	M0
	CualquierT	Cualquier N	M1

### 1.8 Factores pronósticos en enfermedad diseminada.

La determinación de factores pronósticos capaces de determinar el comportamiento tumoral es de gran interés. Existe un amplio número de factores pronósticos que se agrupan en clínicos y patológicos.

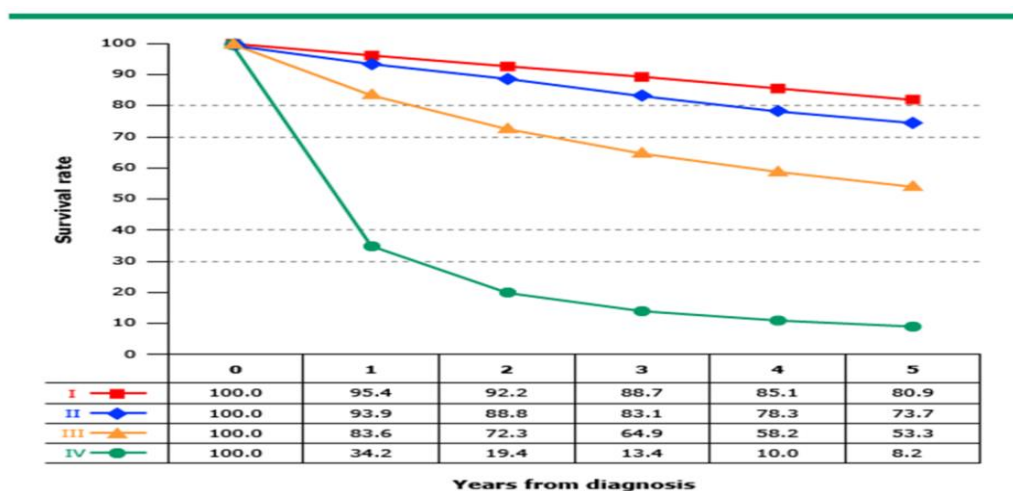
Dado que este trabajo se basa en tumores diseminados no vamos a explicar los factores pronósticos en estadios localizados y nos centraremos más en el estadio diseminado.

#### 1.8.1 Factores clínicos.

El pronóstico para los pacientes con recurrencia o metástasis de CCR ha sido históricamente pobre (imagen 15) pero muchos estudios de la era previa a las nuevas terapias han ido relacionando ciertas características clínicas con una supervivencia más larga; estos factores siguen siendo pertinentes en la era de la terapia dirigida, que refleja la historia natural de la enfermedad (151).

### Imagen 15

Supervivencia por estadios para cáncer renal AJCC 7º edición (2010).



En la actualidad disponemos de modelos pronósticos en cáncer renal metastásico elaborados por diferentes grupos de trabajo que se basan en los resultados de los pacientes tratados con inmunoterapia, con la intención de facilitar el manejo y el tratamiento. Uno de los sistemas pronóstico más utilizado es el del grupo del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) que integra cinco factores adversos.

1. Estado funcional de Karnofsky (KPS) <80 por ciento.
2. Nivel de LDH > 1,5 veces el límite superior de la normalidad (LSN).
3. Calcio sérico corregido > 10 mg / dl (2,5 mmol / L).
4. Concentración de Hb por debajo del límite inferior de la normalidad (LIN).
5. Tiempo a la diseminación menor de 12 meses.

La Escala Karnofsky, también llamada, KPS, es la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. La puntuación de la escala de rendimiento de Karnofsky oscila entre 0 y 100. Una puntuación más alta significa que el paciente tiene mejor capacidad de realizar las actividades cotidianas. La escala KPS se puede utilizar para determinar el pronóstico del paciente, medir los cambios en la capacidad del paciente para funcionar o decidir si un paciente puede ser incluido en un estudio clínico (152) (153).

**Tabla 7**

<b>Escala de valoración funcional Karnofsky (IK o KPS)</b>	
<b>100</b>	Normal, no quejas referidas, no evidencia de enfermedad.
<b>90</b>	Capaz de desarrollar actividades normales, signos y síntomas leves de enfermedad.
<b>80</b>	Actividad normal con esfuerzo, con algunos signos y síntomas de enfermedad.
<b>70</b>	Capaz de cuidarse, es incapaz de desarrollar actividades normales o trabajo activo.
<b>60</b>	Requiere asistencia ocasional, es capaz de atender la mayoría de sus necesidades.
<b>50</b>	Requiere asistencia considerable y frecuente cuidado médico.
<b>40</b>	Discapacitado, requiere asistencia y cuidados especiales.
<b>30</b>	Severamente discapacitado, hospitalización indicada, aunque la muerte no es inminente.
<b>20</b>	Muy enfermo, necesaria la hospitalización y tratamiento de soporte activo.
<b>10</b>	Moribundo.
<b>0</b>	Fallecido.

Los pacientes con ninguno de estos factores de riesgo en comparación con los que tienen uno o dos o tres o más factores de riesgo tuvieron tasas de supervivencia significativamente más altas a un año (71 frente a 42 y 12 por ciento, respectivamente) y a tres años (31 frente a 7 y 0 por ciento, respectivamente).

**Tabla 8**

<b>Criterios adversos MSKCC</b>	
<b>KPS</b>	<80%
<b>LDH</b>	>1,5 LSN
<b>Hb</b>	<LIN
<b>Ca sérico corregido</b>	>10 mg / dl (2,5 mmol / L)
<b>Tiempo a la diseminación</b>	< 12 meses

Un análisis de seguimiento que se limita a 463 pacientes que fueron tratados inicialmente con interferón-alfa (IFNa) identificó un intervalo de menos de un año desde el diagnóstico inicial hasta el inicio de la terapia IFNa como indicador adicional de mal pronóstico (154). En este informe, la duración mediana de supervivencia para los pacientes con ninguno, uno o dos, o tres o más factores de riesgo fue de 30, 14 y 5 meses, respectivamente.

El modelo de pronóstico MSKCC fue validado y ampliado en una serie de 353 pacientes no tratados previamente con CCR metastásico de la Clínica Cleveland (155).

Además de los parámetros ya identificados, había otros dos factores pronósticos negativos significativos: radioterapia previa y la presencia de más de un sitio de enfermedad metastásica. Los pacientes con riesgo favorable (no más de un factor de mal pronóstico), intermedio (dos factores pronósticos), o de riesgo malo (más de dos)

de la enfermedad tenían una duración mediana de supervivencia de 26, 14 y 7 meses, respectivamente. La presencia de metástasis óseas también puede ser un factor independiente asociado a un mal pronóstico (156).

Este sistema pronóstico ha resultado útil para identificar poblaciones de pacientes para ser incluidos en los ensayos clínicos y para desarrollar un plan y factores de estratificación estadísticos para los ensayos clínicos. Sin embargo, este sistema es menos útil en la práctica clínica, ya que estos factores y predictores de supervivencia no se aplican en la época de las nuevas terapias. Además de las implicaciones pronósticas, estos factores son útiles, al menos históricamente para determinar qué pacientes son candidatos a intervenciones terapéuticas específicas.

Para definir los factores pronósticos relevantes actualmente, se han analizado los ensayos contemporáneos con pacientes tratados con terapias dirigidas (154) (157) (158).

La nueva era de tratamiento dirigido necesita nuevos modelos pronósticos y datos de supervivencia actualizados para el diseño de los ensayos clínicos, el asesoramiento de los pacientes y el tratamiento específico por grupo. El Consorcio Internacional de Bases de Datos de Cáncer Renal Metastásico (IMDC) ha comparado las características basales en 645 pacientes que fueron tratados con varios agentes anti-VEGF (126).

Los factores asociados con una peor supervivencia en el análisis multivariado incluyeron el KPS menor de 80, el tiempo desde el diagnóstico inicial de la iniciación de la terapia dirigida menor de 1 año, la hemoglobina menor que el límite inferior de la normalidad, el calcio sérico, el recuento de neutrófilos, o el recuento de plaquetas mayor que el límite superior de la normalidad.

De acuerdo con el número de factores pronósticos de mal pronóstico, los pacientes se segregaron en grupos de riesgo favorable (sin factores), intermedio (uno o dos) y pobre (tres o más factores).

**Tabla 9**

Grupos de riesgo pronostico	
Favorable / Bueno	0
Intermedio	1 o 2
Pobre / Malo	3-5

Estos factores fueron posteriormente validados en otra cohorte de 849 pacientes de la base de datos internacional de CCR metastásico (159).

Esta base de datos se ha utilizado para generar un modelo similar que se pueda aplicar al resultado de la terapia de segunda línea siguiente tras resistencia a la primera línea (160) así como a pacientes con cáncer renal no de células claras (161) .

A diferencia de otros modelos, el modelo del IMDC utiliza los mismos factores pronósticos para los pacientes previamente tratados y no tratados. El modelo IMDC ha demostrado mejorar la predicción del pronóstico en comparación con otros modelos pronósticos, como el modelo de Cleveland Clinic Foundation (CCF) (162), el modelo Kidney International Grupo de Trabajo del Cáncer (IKCWG) (163), el modelo francés (164) y el modelo del MSKCC (165) .

Estudios de investigación en curso indican que los marcadores moleculares también pueden ser útiles. Con al menos cinco nomogramas clínicos para el CCR metastásico, el uso de factores clínicos para el pronóstico probablemente ha alcanzado su límite. La capacidad discriminatoria del modelo del IMDC podría mejorarse utilizando factores de riesgo individuales. Los marcadores de la angiogénesis podrían añadir información pronóstica para la supervivencia global, pero necesitan validación externa (166).

### 1.8.2 Factores moleculares.

El uso de microarrays de tejidos permite la evaluación histológica e inmunohistoquímicos de tumores múltiples simultáneamente. Esta tecnología puede lograr un rápido perfil molecular y puede identificar indicadores pronósticos definitivos para el CCR (167) (168)(169)(170)(171).

Aunque ninguno de estos factores tiene actualmente aplicación clínica para la atención al paciente, algunos marcadores han demostrado ser prometedores como marcadores pronósticos en pacientes con CCR de células claras. Ejemplos de marcadores que están potencialmente asociados a un peor pronóstico para los pacientes con CCR de células claras son:

- El homólogo humano B7 1 (B7H1) y 4 (B7H4) (172).

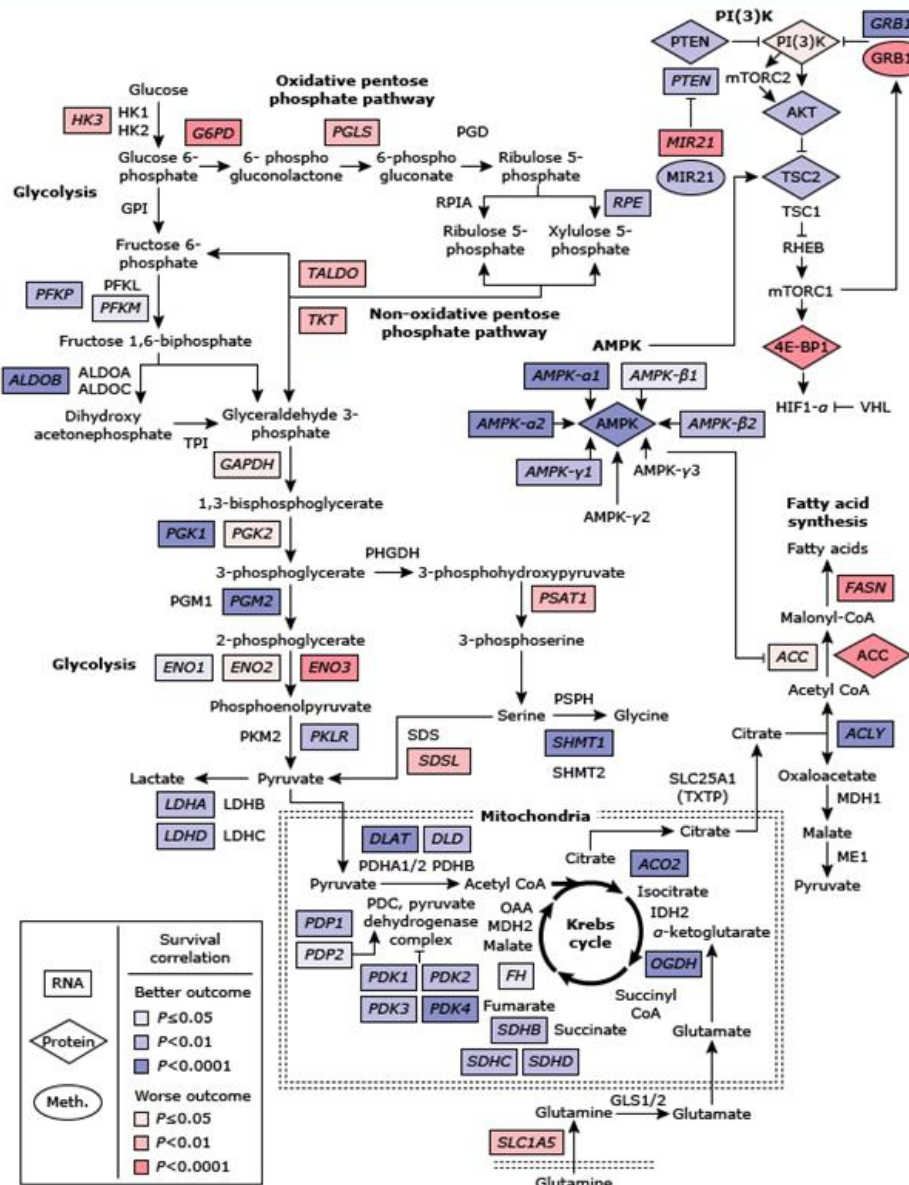
- Los niveles bajos de la anhidrasa carbónica IX (CAIX) (173).
- Los altos niveles del marcador de proliferación, Ki67(173).
- La supresión del cromosoma 9p (174)
- Las mutaciones de genes supresores de tumores en el cromosoma 3p21, incluyendo mutaciones de BRCA1 asociada a la proteína-1 (BAP1) y la enzima N-metiltransferasa de histona-lisina, SETD2 (175)

Los datos del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) han dilucidado potenciales firmas moleculares pronósticas. Los principales resultados sugirieron que una peor supervivencia está asociada con la regulación positiva de los genes de síntesis de ácidos grasos, acetil CoA carboxilasa-(ACC) y la sintasa de ácidos grasos (FASN), así como la regulación positiva de varios genes implicados en la ruta de las pentosas fosfato. Por otro lado, se asoció una mejor supervivencia con la regulación positiva de la adenosina quinasa monofosfato activado (AMPK) y múltiples genes implicados en el ciclo de Krebs y la vía de mTOR (55).

Estos datos permitieron la identificación de cuatro firmas pronósticos de CCR, que parecen representar estados metabólicos de tumores y su uso de la variable de las vías y metabolitos clave.



Molecular correlates of patient survival involve metabolic pathways: Part A



\*Cuando se observan en el contexto del metabolismo, los correlatos de supervivencia molecular ponen de manifiesto un cambio metabólico generalizado, con tumores que alteran el uso de vías clave y metabolitos (sombreado rojo y azul que representan la correlación del aumento de la expresión génica con peor o mejor supervivencia respectivamente, Cox univariado basado en la cohorte extendida). La supervivencia peor se correlaciona con la regulación positiva de genes de la ruta de fosfato de pentosa fosfato (G6PH, PGLS, TALDO y TKT), genes de síntesis de ácidos grasos (ACC y FASN) y genes de mejora de la vía PI (3) K (miR-21). La mejor supervivencia se correlaciona con la regulación positiva de los genes de AMPK, múltiples genes del ciclo de Krebs e inhibidores de la vía PI (3) K (PTEN, TSC2). Adicionalmente, los eventos de metilación del promotor específico, incluyendo la hipermetilación del represor GRB10 de la vía PI (3) K, se asocian con el resultado (56)

El papel de los distintos biomarcadores para predecir la capacidad de respuesta a agentes dirigidos molecularmente sigue siendo desconocido. Las mediciones de VEGF y del receptor de VEGF soluble cambian en respuesta al tratamiento, pero si tales alteraciones pueden ser usados como un sustituto para la capacidad de respuesta del tumor sigue siendo desconocido (176).

El análisis de los datos obtenidos a partir del ensayo de TARGET mostró que los altos niveles de VEGF se asociaron independientemente con peor supervivencia libre de progresión y supervivencia global, lo que refleja la biología tumoral agresiva (177). Los datos del ensayo de TARGET también sugirieron que los pacientes con un alto nivel de VEGF tienen más beneficios con Sorafenib en comparación con placebo que los que tenían un nivel de VEGF bajo, aunque la mediana de supervivencia libre de progresión para el tratamiento con Sorafenib en ambos grupos fue la misma.

## **1.9 Tratamiento enfermedad localizada.**

El único tratamiento curativo sigue siendo la cirugía. El objetivo fundamental es la extirpación completa del tumor con márgenes de seguridad adecuados.

### **1.9.1 Cirugía.**

Existen diferentes variedades del tratamiento quirúrgico en la enfermedad localizada:

- Nefrectomía radical, abierta (NRA) o laparoscópica (NRL).
- Nefrectomía parcial, abierta, laparoscópica o laparoscópica asistida por Robot.

Actualmente existe una tendencia hacia la menor agresividad posible e incluso a la vigilancia activa en casos seleccionados.

#### **1.9.1.1 Nefrectomía radical.**

La nefrectomía radical se considera el tratamiento de elección en el cáncer renal localizado o localmente avanzado. Desde la primera descripción por Robson, aunque se mantienen los principios oncológicos, el abordaje ha variado hacia técnicas mínimamente invasivas como la cirugía laparoscópica. Actualmente la NRL se considera tratamiento de elección para CCR estadio T1-2N0M0 no subsidiario de nefrectomía parcial. A medida que aumenta la experiencia, la cirugía laparoscópica

se está considerando como alternativa terapéutica en casos inicialmente considerados como contraindicaciones relativas a la misma. Así actualmente se presentan experiencias iniciales de cirugía laparoscópica en CCR estadio  $\geq$  T2, con trombo en vena renal, con afectación local del psoas, en pacientes con enfermedad ganglionar poco voluminosa, en pacientes previamente intervenidos, y en pacientes obesos. Sin embargo es dudoso que los beneficios potenciales de la NRL superen los riesgos, tanto oncológicos como generales quirúrgicos, para estos grupos de pacientes donde la NR abierta debe seguir considerándose técnica de elección.

En conclusión:

NR Laparoscópica:

- . CCR estadio T1-2N0M0 no subsidiario de nefrectomía parcial.

NR Abierta:

- . CCR en estadios avanzados (T3-4), afectación de vena renal, afectación ganglionar o afectación perirrenal.
- . CCR T1-2N0M0 no subsidiarios de nefrectomía parcial y con contraindicación para la cirugía laparoscópica por cirugías previas u otros condicionantes clínicos como EPOC o ascitis, por ejemplo.

#### 1.9.1.2 Nefrectomía parcial o cirugía renal conservadora.

Las indicaciones para nefrectomía parcial (NP) pueden ser:

- . Absolutas, que incluyen aquellas circunstancias en las que el paciente quedaría anéfrico tras la cirugía radical bien por la presencia de tumor renal bilateral o por el asentamiento del tumor en un riñón único.
- . Relativas, que incluyen aquellos pacientes con tumor renal unilateral y riñón funcionante contralateral pero con patología asociada que pudiera comprometer en un futuro la función del riñón remanente.
- . Electivas, que incluyen pacientes con tumor unilateral menor de 4 cm. (estadio T1a) y riñón funcionante contralateral.

La NP electiva ha demostrado iguales resultados oncológicos que la NR de tal forma que tras 10 años de seguimiento se ha podido comprobar una supervivencia libre de enfermedad a 5 y 10 años del 92-100% para los CCR estadio T1a junto a una aceptable baja tasa de recurrencia local (4,5-7%) Entre pacientes con tumores > 4 cm (T1b) la supervivencia libre de enfermedad entre NP y NR tampoco tiene diferencias significativas aunque la tasa de recurrencia local se incrementa, lo que plantea la necesidad de una mejor selección de los pacientes. La morbilidad de la NP es mayor que con la NR: sangrado perioperatorio (3,1% frente al 1,2%), reoperación (4,4% frente 2,4%), fístulas (4,4%) y se incrementan cuanto mayor sea el tamaño del tumor y/o la complejidad técnica de su extirpación (178).

En una revisión sobre el uso de la nefrectomía parcial frente a la nefrectomía radical (1.881 pacientes, 597 NP y 1.264 NR) en 6 Hospitales terciarios europeos Zini y cols.(179).encuentran que las tasas de NP se han incrementado significativamente en los últimos años siendo el tratamiento realizado en el 83,6 % de los tumores  $\leq$  a 2 cm y en el 69% de los tumores entre 2 y 4 cm. Estos autores señalan que estos datos pueden ser considerados como un indicador de calidad asistencial.

#### 1.9.1.3 **Papel de la linfadenectomía.**

Aunque en la descripción inicial de Robson la NR incluía la resección de adenopatías hiliares el verdadero papel de la linfadenectomía en el cáncer renal continúa siendo motivo de controversia.

El único estudio randomizado fue llevado a cabo por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer Genito-Urinary Tract Cancer Group (EORTC) comparando la nefrectomía radical con o sin linfadenectomía en una población de pacientes afectos de carcinoma renal estadios T1-T3 N0M0. En el estudio la prevalencia de afectación ganglionar fue muy baja, solo del 3,3%, y no se apreció ninguna diferencia en cuanto a supervivencia o progresión entre ambos grupos tras 5 años de seguimiento. De esta forma, y aunque se mantiene la controversia (180) (181) la linfadenectomía en el cáncer renal localizado parece suponer más una herramienta de estadiaje que una verdadera actitud terapéutica. No obstante, con un buen estadiaje por imagen preoperatorio la presencia de afectación ganglionar en

aquellos casos considerados negativos es muy baja y es muy poco probable que el estadiaje mejore de forma significativa por realizar una linfadenectomía en el momento de la nefrectomía. Por otro lado la afectación ganglionar es un factor de mal pronóstico con una supervivencia global a 5 años cuando existe de sólo el 11-35%.

No hay indicación de Linfadenectomía rutinaria en ausencia de ganglios patológicos, debiendo restringirse al tejido perihiliar con fines de estadiaje.

#### 1.9.1.4 **Suprarrenalectomía.**

Varios estudios sugieren que la suprarrenalectomía ipsilateral en el momento de la NR tal y como dictaba el modelo de Robson no es necesaria. En ausencia de alto riesgo de invasión local de la glándula suprarrenal, se debe omitir la resección de la glándula suprarrenal porque la incidencia de metástasis suprarrenales es infrecuente (10 por ciento o menos). (182) (183)

Con los datos que se disponen actualmente la suprarrenalectomía ipsilateral en el momento de la nefrectomía radical debe reservarse sólo para:

- . Grandes tumores de polo superior en los que la afectación adrenal por extensión local es más probable,
- . Ante la presencia de afectación adrenal detectada en el estadiaje preoperatorio y
- . En aquellos casos en los que la conservación de la glándula suprarrenal pueda comprometer los márgenes quirúrgicos.

#### 1.9.1.5 **Tratamiento del tumor con trombo tumoral en vena renal y cava inferior.**

La extensión del CCR a la vena renal aparece en un 16-33% de los casos y a la vena cava inferior en un 4-13%. La definición del nivel proximal del trombo tumoral en la cava es crucial para determinar el abordaje quirúrgico.

Se ha demostrado que pacientes con trombosis venosa tumoral pero sin enfermedad ganglionar o metástasis tienen buenos resultados oncológicos por lo que son subsidiarios de medidas quirúrgicas agresivas con supervivencias libres de enfermedad a los 5 años entre 42-69% en caso de tumores sin afectación extrarrenal,

según diferentes series. El nivel del trombo define la supervivencia, así la afectación supradiaphragmática empeora el pronóstico de forma que la supervivencia a 3 años en este último caso es del 23%. (184)

### **1.9.2 Vigilancia activa.**

La cirugía mayor en el cáncer urológico incrementa la mortalidad perioperatoria en 5-18% cuando se realiza en una persona de edad avanzada (185), edad en la que coexisten diferentes niveles de comorbilidad que pueden suponer un riesgo mayor para la vida del paciente que el propio tumor renal.

Sobre el riesgo de metastatizar, se asume por muchos el corte de 3 cm como el tamaño tumoral por debajo del cual el riesgo de hacerlo es bajo. Sin embargo, en el Registro de Cáncer Renal de Suecia, 4 de 177 (2%) tumores de un tamaño entre 1 y 2 cm tenían un estadio T3 y 8 (4'9%) tenían afectación ganglionar y /o metástasis (186).

Con estas consideraciones, la observación puede ser una opción terapéutica válida en pacientes con pequeños tumores renales, asintomáticos que acepten el riesgo, bajo pero existente, de progresión, con baja tasa de crecimiento anual, con edad avanzada o comorbilidad importante, y que pueden ser controlados periódicamente, para poder plantear tratamiento si crecimiento o clínica.

### **1.9.3 Terapias ablativas.**

#### **1.9.3.1 Embolización arterial.**

La embolización percutánea del CCR fue propuesta por Lang en 1971 (187) e incorporada de modo práctico por Almgard et al. en 1973 (188). La embolización se utilizó en un primer momento como técnica complementaria a la cirugía para facilitar la nefrectomía radical reduciendo la pérdida hemática y el tiempo quirúrgico. Posteriormente su uso se extendió como tratamiento paliativo en pacientes irreseccables con hematuria incontrolable con anemia 2°. Actualmente tanto la embolización prequirúrgica como la paliativa son menos frecuentes, ya que los nuevos métodos de imagen han permitido la detección más precoz del CCR, y por tanto, de tumores de menor tamaño y estadio.

Los beneficios de la embolización arterial preoperatoria son permanentemente discutidos (196). En las guías de la EAU (189) se acepta que su uso rutinario no

añade ningún beneficio a la cirugía reservándola como una medida paliativa en pacientes donde no se pueda realizar una cirugía radical. En realidad, los beneficios parecen claros: reducción del tamaño del tumor y fundamentalmente mejorar la disección renal permitiendo una aproximación directa a la vena y haciendo la cirugía más segura. Por el contrario, se añaden los riesgos y los problemas de la técnica en sí: dolor y malestar intenso por el infarto renal, fiebre, náuseas.... El control de estos síntomas es posible si se consigue la adecuada implicación de las diferentes personas necesarias en su realización: anestesia (catéter epidural y tratamiento del dolor), radiología intervencionista y equipo quirúrgico. Por ello, su realización es centro dependiente. En nuestro Hospital, gracias a un protocolo de actuación multidisciplinar, se realiza embolización de la arteria renal la víspera de la nefrectomía en los casos de tumores de gran tamaño, o donde se presuponga una disección compleja, y en los que presentan compromiso venoso.

En la actualidad la técnica suele practicarse en dos casos fundamentalmente: para facilitar la resección quirúrgica disminuyendo el tiempo de intervención y la pérdida de sangre (190) o de modo paliativo en pacientes con dolor, hematuria, síndrome paraneoplásico con alteración endocrina severa o clínica por efecto masa. Algunos autores incluyen una tercera indicación y es cuando ciertos estadios tumorales no se consideran candidatos a cirugía y más aún en pacientes que por su avanzada edad, patología concomitante o simplemente negativa a cirugía radical podrían beneficiarse de un buen control de la sintomatología con el uso de ésta técnica (191).

#### 1.9.3.2 Ablación térmica.

La ablación de una masa renal se puede lograr con congelación (crioablación) o calor (radiofrecuencia o ablación por microondas). Normalmente se realiza después de una biopsia de aguja que confirma un diagnóstico maligno.

La ablación térmica se reserva para los pacientes con un CCR pequeño que no son candidatos para la cirugía. Además, la ablación es una opción para pacientes que han sido sometidos a nefrectomía parcial, los pacientes con un riñón unilateral o trasplantado, o para pacientes con sdr. hereditarios con riesgo de múltiples tumores.

Un meta-análisis contemporáneo basado en seis informes (un ensayo aleatorizado y cinco estudios de cohorte) compara la ablación térmica mediante ablación por

radiofrecuencia o ablación por microondas con la nefrectomía quirúrgica. El análisis incluyó a 252 pacientes administrados con ablación térmica y 335 con cirugía; 83 por ciento fue demostrado tener RCC. La tasa de recidiva local fue la misma en ambos grupos (3,6 frente a 3,6 por ciento, tasa de recurrencia [RR] 0,92; IC del 95%: 0,4 a 2,14), y la supervivencia libre de enfermedad fue también similar hasta cinco años (HR 1,04, 95% IC 0,48-2,24,  $p = 0,92$ ) (192).

En un estudio retrospectivo que analizó los resultados en 1424 pacientes con lesiones renales T1a ( $\leq 4$  cm), 1057 nefrectomía parcial, 180 con la ablación por radiofrecuencia, y 187 con crioablación (193). Las tasas sin recidiva local a los tres años fueron las mismas para las tres modalidades de tratamiento (98 por ciento). Los pacientes sometidos a nefrectomía parcial demostraron una mejor supervivencia global, pero esto puede haber sido por el sesgo de selección de los pacientes, ya que los pacientes intervenidos eran más jóvenes y con menos comorbilidades.

Se requiere información adicional con seguimiento a largo plazo de ensayos aleatorios antes de que las técnicas de ablación se puedan considerar como una alternativa a la cirugía radical en pacientes que sean candidatos a cirugía.

#### **1.10 Enfermedad localmente avanzada no resecable quirúrgicamente o enfermedad diseminada.**

Los pacientes que se presentan con metástasis de CCR o que desarrollan metástasis o recurrencia de la enfermedad después del tratamiento previo se tratan generalmente con terapia sistémica, principalmente utilizando agentes dirigidos a las vías del VEGF.

No todos los pacientes con CCR metastásico se comportan de manera similar; algunos datos sugieren que puede haber un subgrupo de pacientes cuyos tumores muestran un patrón de crecimiento indolente y que pueden justificar una cuidadosa vigilancia en lugar de la terapia quirúrgica o médica activa (194).

En cualquier caso, la mayoría de los pacientes con CCR metastásico requieren tratamiento y la cirugía a veces es parte importante del plan terapéutico. Se puede realizar una nefrectomía citorreductora como parte de un enfoque de modalidad combinada con el fin de disminuir el grosor de tumor antes de la terapia sistémica. Se puede plantear la metastasectomía, en pacientes con una o un número muy



limitado de metástasis y se puede realizar una nefrectomía paliativa, para controlar los síntomas locales y sistémicos graves secundarias al tumor primario.

#### 1.10.1 Cirugía.

##### *1.10.1.1 Cirugía de la recidiva local.*

La prevalencia de recidiva local en el CCR es del 1-14%. No se han demostrado alternativas terapéuticas válidas para el tratamiento de la misma y la resección quirúrgica sigue considerándose el tratamiento de elección.

##### *1.10.1.2 Nefrectomía citorreductora.*

La nefrectomía realizada antes de la terapia sistémica es una opción de tratamiento razonable para pacientes con CCR metastásico cuidadosamente seleccionados.

Aunque la regresión de la enfermedad metastásica ha sido descrita después de la extirpación del tumor primario tales regresiones son muy raras (124).

La base para la nefrectomía citorreductora proviene de dos ensayos controlados aleatorios realizados en la era de la inmunoterapia:

El grupo de Southwest Oncology (SWOG) asignó al azar 246 pacientes que presentaban CCR al tratamiento con nefrectomía seguida de IFNa (IFNa, 5 mU / m<sup>2</sup> tres veces a la semana) frente a tratamiento inmediato con IFNa sin cirugía (195). En comparación con solo IFNa, la nefrectomía antes del tratamiento resultó en una mejoría estadísticamente significativa en supervivencia global (mediana de 11 frente a 8 meses, respectivamente). Entre los que se sometieron a nefrectomía más IFNa, los pacientes con un estado funcional (PS) de 0 sobrevivieron más tiempo que aquellos con un PS de 1 (mediana de 17 frente a 7 meses).

En un segundo ensayo, patrocinado por la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), 83 pacientes con CCR metastásico se asignaron al azar a los mismos grupos de tratamiento que en el estudio SWOG anteriormente (196). Tanto el tiempo hasta la progresión (mediana 5 frente a 3 meses) como la duración de la supervivencia global (mediana 17 frente a 7 meses) favorecieron significativamente la nefrectomía citorreductora antes de la inmunoterapia.

Que el beneficio en supervivencia por la nefrectomía se extienda a los pacientes que se someten a tratamiento con terapias dirigidas no está claro. Los estudios no aleatorios sugieren que la nefrectomía puede ser beneficiosa también en estos pacientes. A modo de ejemplo, en un estudio publicado por el IMDC, se compararon retrospectivamente 201 pacientes que se sometieron a nefrectomía citorreductora con 113 pacientes que no se intervinieron (197). En el análisis multivariable, la nefrectomía citorreductora se asoció con una mejor supervivencia global (mediana de 19,8 frente a 9,4 meses en aquellos que no lo hizo, HR 0,68). Sin embargo, los pacientes con características de riesgo pobres tuvieron un beneficio marginal de la cirugía, lo que sugiere la importancia de la selección cuidadosa de los pacientes. Estos resultados fueron confirmados en un análisis posterior de más de 1600 pacientes realizadas por el IMDC (198). No existe un enfoque universal en la selección del paciente apropiado con CCR metastásico al que se debe ofrecer la nefrectomía. En general, la selección de pacientes se debe hacer con mucho cuidado.

En el estudio realizado por la IMDC discutido anteriormente, los pacientes con supervivencia global estimada <12 meses o cuatro o más factores pronósticos desfavorables identificados por la IMDC no se beneficiaron de la nefrectomía. Estos incluyen la anemia, la trombocitosis, la neutrofilia, el KPS menor 80 % y el tiempo a la diseminación menor de 12 meses.

El estudio incluyó a casi 1.700 pacientes de la IMDC, todos los cuales fueron tratados con un antiVEGF o un inhibidor mTOR (199). En comparación con los pacientes que no se sometieron a una nefrectomía citorreductora (n = 676), los que se sometieron a esta cirugía (n = 982) tuvieron una supervivencia global significativamente mayor (SG mediana, 20,6 frente a 9,6 meses, respectivamente). Si bien no hubo evidencia de sesgo de selección de los pacientes para aquellos sometidos a cirugía (por ejemplo, eran significativamente menos propensos a tener una patología no de células claras, metástasis óseas, y metástasis hepáticas), después del ajuste para los factores de riesgo de mal pronóstico, la cirugía todavía se asoció con un beneficio significativo en la SG (HR 0.60, IC 95% 0,52-0,69), así como en la supervivencia libre de progresión (SLP, HR 0,75; IC del 95%: 0,66 a 0,85).

Estos datos son orientadores, no son completamente suficientes para informar del beneficio de la nefrectomía en estos pacientes. Dos ensayos clínicos en curso, pueden ayudar a definir mejor el papel que juega la nefrectomía en estos pacientes con enfermedad metastásica:

- El ensayo clínico fase III Carmena, para evaluar la importancia de la nefrectomía, asignan aleatoriamente a los pacientes con un buen estado general a someterse a nefrectomía citorreductora seguida de Sunitinib o a recibir solo Sunitinib.

- El ensayo clínico fase III Surtime. Todos los pacientes se someterán a la nefrectomía citorreductora seguida de Sunitinib, con asignación aleatoria al tratamiento con Sunitinib pre-nefrectomía o no.

Se recomienda una consulta multidisciplinaria (comité de tumores) que incluye la discusión de pronóstico del paciente, las características radiológicas del tumor primario y las metástasis, las opciones de tratamiento sistémico propuesto, y la posible necesidad de establecer un diagnóstico histológico antes de la cirugía para formular un plan adecuado de tratamiento para cada paciente.

#### **1.10.1.3 Nefrectomía paliativa.**

La nefrectomía se ha utilizado clásicamente para controlar los síntomas locales y sistémicos graves ocasionados por el tumor primario (200). Sin embargo, en muchas situaciones, un ITK pueden ser utilizado primero para controlar el crecimiento del tumor (y por lo tanto los síntomas) seguido de nefrectomía.

Hoy en día tenemos enfoques alternativos para la paliación de síntomas. El dolor se puede controlar con analgésicos. La hematuria por CCR puede ser controlada por medio de embolización, lo que implica la punción femoral y la inyección de partículas de alcohol polivinílico en los vasos renales. En un estudio retrospectivo que incluyó a más de 100 pacientes (34 de los cuales fueron sometidos a embolización para la paliación) 75 pacientes (66 por ciento) experimentaron una complicación (201). Las complicaciones más frecuentes fueron leucocitosis y fiebre, que fueron reportados en el 28, y 13 por ciento, respectivamente. Las consecuencias de los cólicos debido a la obstrucción con coágulos pueden minimizarse con derivaciones ureterales e hidratación. La hipercalcemia, fatiga, fiebre y otros síntomas sistémicos a menudo se controlan con medicamentos antiinflamatorios no

esteroideos, los bifosfonatos, la hidratación y estimulantes del apetito, además de la terapia sistémica efectiva para la enfermedad.

#### **1.10.1.4 *Metastasectomía.***

La resección de metástasis se puede plantear en varias situaciones. La primera es en caso de metástasis sincrónicas al tumor primario, cuando los pacientes debutan con enfermedad en estadio IV. La segunda cuando existen metástasis metacrónicas, los pacientes desarrollan metástasis después de la nefrectomía y la tercera en pacientes que tienen enfermedad metastásica persistente a pesar de la terapia sistémica.

En pacientes seleccionados con carcinoma metastásico de CCR, la resección quirúrgica de focos metastásicos, conocido como metastasectomía, es una opción de tratamiento que puede ocasionar una supervivencia libre de enfermedad a largo plazo. El papel potencial de la cirugía se ilustra mediante los resultados de una serie de 278 pacientes con carcinoma recurrente de CCR en la que el 51 por ciento se sometieron a cirugía de las metástasis con intención curativa, el 25 por ciento se sometió a resección parcial de su enfermedad metastásica, y 24 por ciento fueron tratados sin cirugía (202). Las metástasis que se resecaron más frecuentemente fueron las de los pulmones, el cerebro, los huesos y los tejidos blandos.

En el análisis multivariante se observaron los siguientes resultados:

La tasa de supervivencia global a cinco años fue mayor en los pacientes tratados con metastasectomía con intención curativa (44 frente a 14 y 11 por ciento, respectivamente). Las tasas de supervivencia después de la resección completa de una segunda y tercera metástasis no eran diferentes de los de después metastasectomía inicial.

Los predictores más fuertes de supervivencia prolongada fueron el intervalo libre de enfermedad entre la nefrectomía y la detección de metástasis de más de un año, un sitio único frente a múltiples sitios de metástasis, un estado funcional Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 0 o 1, la ausencia de la quimioterapia citotóxica previa y la pérdida de peso significativa reciente.

#### **1.10.1.4.1 Consideraciones específicas de órgano.**

La resección quirúrgica de las metástasis pulmonares aisladas en pacientes cuidadosamente seleccionados se ha asociado con un 20 a 50 por ciento de

supervivencia a cinco años. La resección completa de las metástasis pulmonares, se asocia únicamente a una supervivencia notablemente mejorada cuando la resección es completa en comparación con la resección incompleta (la supervivencia específica del cáncer a cinco años del 73,6 frente al 19 por ciento, respectivamente) (203).

Para los pacientes con metástasis suprarrenales ipsilaterales aisladas identificadas por estudios de imagen preoperatoria, procedemos con adrenalectomía en el momento de la nefrectomía. Este enfoque es apoyado por una serie de 648 pacientes que se sometieron a una nefrectomía radical combinada con la adrenalectomía en un período de 20 años (183). En esta serie, 48 pacientes (7 por ciento) tenían metástasis suprarrenales, de los cuales 13 eran metástasis suprarrenales solitarias sin otra evidencia de enfermedad sistémica. La mediana de supervivencia global para los pacientes sin enfermedad metastásica fue de 13,8 años; para aquellos con metástasis suprarrenales solitarias aisladas sin otra expansión sistémica la supervivencia media fue de 11,7 años. En contraste, la supervivencia media para aquellos con metástasis ganglionares o metástasis a distancia fue de aproximadamente un año.

La escisión de metástasis óseas pueden considerarse en pacientes cuidadosamente seleccionados, tanto para el alivio del dolor como para el control del tumor (204). En una serie, 295 pacientes con CCR metastásico que tenían una lesión solitaria, dolor intratable, o fractura inminente fueron sometidos a resección (205). En general, las tasas de supervivencia a uno y cinco años fueron del 47 y el 11 por ciento. Los mejores resultados se observaron en los pacientes que tenían una lesión ósea solitaria. La radiocirugía estereotáctica (SBRT) es cada vez más utilizado para tratar la enfermedad ósea oligometastásica (206).

Las lesiones cerebrales han sido tratadas tradicionalmente con resección quirúrgica, radioterapia holocraneal o radiocirugía. Sin embargo, independientemente del método de tratamiento, el pronóstico es pobre, y la mediana de supervivencia en pacientes con metástasis cerebrales es de aproximadamente nueve meses (207).

La SBRT sola puede ser una opción terapéutica atractiva para los pacientes con metástasis cerebrales por CCR (208). En un informe de 19 pacientes que se presentan con metástasis cerebrales asintomáticos, el control local se logró en el 95

por ciento con SBRT. A una media de 450 días, aproximadamente el 20 por ciento se mantuvo libre de progresión en el sistema nervioso central.

A pesar del impacto negativo de las metástasis hepáticas en la supervivencia (209) son posibles las resecciones de metástasis hepáticas solitarias metacrónicas, aunque la morbilidad puede ser alta (210). Los factores que pueden identificar a los pacientes apropiados para metastasectomía hepática incluyen aquellos en los que se realiza la cirugía con intención curativa, intervalo de más de 24 meses desde el diagnóstico CCR al desarrollo de las metástasis hepáticas, tamaño del tumor menor de 5 cm, y la viabilidad de la que la hepatectomía se repita si es necesario (211).

El CCR ocasiona metástasis comúnmente en la glándula tiroides (212). Datos limitados sugieren que metastasectomía puede conferir una ventaja en supervivencia. En un estudio de 97 pacientes con metástasis tiroideas, la mediana de supervivencia fue de 30 y 12 meses para los que se sometieron a metastasectomía en comparación con aquellos que no lo hicieron. Indicadores de mal pronóstico fueron la edad del paciente > 70 años y nefrectomía.

Los pacientes con metástasis pancreáticas parecen tener un mejor pronóstico, que puede ser el resultado de una biología más indolente (213). Además, los pacientes que se presentan con metástasis pancreáticas parece que responden mejor a los agentes específicos (214), aunque la razón de esto es desconocida. Una revisión sistemática de la literatura de 384 pacientes con CCR con metástasis en páncreas con (n = 321) o sin metastasectomía (n = 73) reveló que a cinco años, la supervivencia global era del 73 y 14 por ciento, respectivamente (215). La mortalidad postoperatoria intrahospitalaria asociada con la resección pancreática fue del 2,8 por ciento. La presencia de metástasis de CCR extrapancreáticos se asoció con una peor supervivencia libre de enfermedad, y las metástasis sintomáticas se asociaron con una peor supervivencia global. Sorprendentemente, el tamaño del tumor más grande resecado, número de metástasis pancreáticas, tipo de resección pancreática, y el intervalo desde el diagnóstico de CCR a la metástasis de páncreas no fueron predictivos de la supervivencia.

Aunque la mayoría de los pacientes que desarrollan recurrencia local de los tejidos blandos suelen tener enfermedad metastásica, datos limitados sugieren que

metastasectomía en pacientes cuidadosamente seleccionados puede prolongar la supervivencia (216).

Para los pacientes que se someten a resección completa de la enfermedad metastásica, se recomienda la vigilancia. Fuera de un protocolo de investigación, la terapia sistémica se debe reservar para los pacientes con enfermedad medible. El Grupo Cooperativo del Este de los Estados Unidos está llevando a cabo un ensayo aleatorizado de fase III de Pazopanib frente a placebo en pacientes después de la resección completa de la enfermedad en estadio IV.

#### **1.10.1.5 La enfermedad residual después de la terapia sistémica.**

La resección de la enfermedad metastásica parece ser efectiva después de la terapia sistémica en pacientes cuidadosamente seleccionados.

La resección de la enfermedad residual después de lograr una remisión parcial con la terapia sistémica con interleucina-2 (IL-2) puede resultar en una supervivencia libre de enfermedad larga (217). Esto se puso de manifiesto en una serie de 31 pacientes seleccionados con CCR que tuvieron una respuesta parcial o completa al tratamiento sistémico con IL-2 y luego se sometieron a resección de la enfermedad residual; la supervivencia libre de progresión a dos años fue del 37 por ciento. Una evaluación posterior ha confirmado que la mayoría de estos pacientes permanecen libres de la enfermedad, con un seguimiento de más de 10 años en algunos casos. La anatomía patológica de las lesiones reseçadas revela frecuentemente un infiltrado linfoide activo que rodea el tumor residual. Los datos de los pacientes tratados inicialmente con terapia dirigida son más limitados y de menor duración, pero también apoyan el papel de metastasectomía en pacientes adecuadamente seleccionados. En una serie observacional de 22 pacientes, 11 se mantuvieron libres de la enfermedad con una mediana de 43 semanas después de la cirugía. Con una mediana de seguimiento de más de dos años, 21 pacientes estaban vivos (204).

#### **1.10.1.6 Linfadenectomía retroperitoneal en enfermedad estadio IV.**

El posible beneficio de la linfadenectomía retroperitoneal en el contexto de la nefrectomía y la terapia sistémica para pacientes con enfermedad en estadio IV no ha sido bien estudiado (218) pero al menos un informe sugiere que no hay ninguna ventaja con este enfoque (219). Otros datos sugieren que la presencia de ganglios retroperitoneales es un fuerte predictor de fracaso del tratamiento sistémico.

En el protocolo de nuestro centro la Linfadenectomía SI se recomienda en los casos donde se visualicen en los estudios radiológicos preoperatorios, incluso en presencia de enf metastásica, siempre que sea técnicamente factible.

### **1.10.2 Radioterapia.**

Aunque el cáncer renal se ha caracterizado como un tumor radiorresistente, la radioterapia convencional y la SBRT son con frecuencia útiles para tratar una sola o un número limitado de metástasis.

Las indicaciones más extendidas de radioterapia son las metástasis óseas dolorosas (220) y las recurrencias dolorosas en la fosa renal. Los enfoques para el tratamiento de las metástasis cerebrales incluyen radioterapia holocraneal, la cirugía y la SBRT. Cada vez más, la terapia sistémica también puede dirigirse a la enfermedad intracraneal, aunque a menudo con respuestas menos duraderas que las obtenidas con cirugía o radiación focal.

La RT ha sido utilizado como un adyuvante después de la nefrectomía en pacientes con alto riesgo de recidiva local (221) pero su papel en este escenario sigue siendo no probado y generalmente no se plantea.

Cada vez se está extendiendo más el uso de SBRT en metástasis extracraneales (222). La SBRT se asocia con excelente control local y poca toxicidad tanto a nivel craneal como extracraneal (223).

Una revisión sistemática del año 2012 sugiere que la SBRT en el carcinoma de células renales primario puede conseguir tasas prometedoras de control local con toxicidad aceptable. Sin embargo, no hay datos suficientes para recomendar un consenso para el fraccionamiento de la dosis o de la técnica. Esto indica la necesidad de más estudios prospectivos que evalúen la función de esta técnica en pacientes médicamente inoperables (224).



### 1.10.3 Tratamiento sistémico del carcinoma renal diseminado.

#### 1.10.3.1 Tratamiento sistémico del carcinoma de células claras diseminado.

El tratamiento sistémico del carcinoma renal diseminado ha cambiado de forma dramática en los últimos años, gracias a la introducción de los nuevos agentes antitumorales.

El papel de la inmunoterapia, única alternativa terapéutica existente hasta hace pocos años, ha estado en entredicho y únicamente se indicaba en casos seleccionados de pacientes con características de buen pronóstico y mínimo volumen tumoral. Hoy en día hay un resurgir de una nueva inmunoterapia por la incorporación de nuevos agentes.

##### 1.10.3.1.1 Inmunoterapia

Los campos de la inmunología y la oncología se han relacionado desde finales del siglo 19, cuando el cirujano William Coley informó de que una inyección de bacterias muertas en algunos sarcomas podría llevar a la reducción del tumor (225). Desde entonces, los avances exponenciales en la comprensión de la interacción entre la vigilancia inmune y el crecimiento del tumor han dado lugar a avances terapéuticos generales que ahora están siendo estudiados en todos los tipos de cáncer.

La inmunoterapia con anticuerpos monoclonales dirigidos contra la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1) se ha convertido en una parte integral del tratamiento del cáncer de pulmón avanzado y del melanoma, y estos hallazgos están siendo extendidos a un gran número de otros tumores malignos, incluyendo CCR avanzado. En el año 2013 hubo varias publicaciones donde se destaca la inmunoterapia contra el cáncer como el principal avance del 2013. Ningún avance reciente ha sido más transformador que la inmunoterapia, por lo que la ASCO (asociación americana de oncología) ha nombrado a la inmunoterapia como el avance del año 2016. El concepto de la inmunoterapia es simple: liberar el sistema inmunológico del cuerpo para atacar el cáncer.

El Nivolumab va a tener un papel importante en los pacientes que han sido tratados con un inhibidor del receptor del VEGF, independientemente de si han recibido altas dosis de IL-2.

#### *1.10.3.1.1.1 Interleuquina 2.*

La inmunoterapia con altas dosis de IL-2 puede activar una respuesta inmune contra el CCR que resulta en regresión del tumor en una minoría de pacientes. Aunque el tratamiento se asocia con toxicidad severa, las respuestas a menudo persisten durante muchos años, incluso en ausencia de terapia adicional, y la mayoría de los respondedores completos permanecen libres de recaída a largo plazo.

La recomendación para el uso de altas dosis de IL-2 se basa en su capacidad de inducir remisiones durables de alta calidad en una minoría de los pacientes (226) (227).

El Instituto Nacional del Cáncer (NCI) llevó a cabo un ensayo fase III comparando el bolo de alta dosis de IL-2 horario con un régimen de dosis bajas de bolo endovenoso usando un 10 por ciento de la dosis estándar y con un régimen ambulatorio usando IL-2 subcutánea (228). La tasa de respuesta fue significativamente mayor con la terapia de dosis alta (21 frente a 13 por ciento con la dosis baja), pero no hubo diferencias en supervivencia global entre los tres grupos.

El grupo de trabajo de citoquinas (GTC) comparó altas dosis de IL-2 en bolo con la administración ambulatoria de la IL-2 más IFNa (ambos se administra como una inyección subcutánea) en un ensayo de fase III de 193 pacientes (229). Se observó una tasa de respuesta objetiva significativamente más alta con altas dosis de IL-2 en bolo en comparación con el programa ambulatorio (23 versus 10 por ciento), y ocho pacientes tratados con altas dosis de IL-2 logró una respuesta completa y 10 estaban libres de progresión a tres años. No se observó ninguna ventaja de supervivencia global para las dosis altas de IL-2.

El tratamiento con IL-2 se asocia con toxicidad grave que afecta a múltiples sistemas de órganos. Estas complicaciones incluyen hipotensión, arritmias cardíacas, acidosis metabólica, fiebre, náuseas y vómitos, disnea, edema, oliguria e insuficiencia renal, neurotoxicidad, y las complicaciones dermatológicas. El uso de regímenes de dosis altas requiere tratamiento en un entorno con mucho apoyo.

Hay disponibles directrices para el manejo clínico de estas complicaciones (230).

#### *1.10.3.1.1.2 Nivolumab.*

El Nivolumab es un anticuerpo anti PD1 que fue desarrollado inicialmente para los pacientes con melanoma avanzado y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Los estudios iniciales en CCR avanzado de células claras mostraron una actividad significativa en pacientes que habían progresado durante o después de la terapia dirigida. En un estudio de fase III (CheckMate 025), el Nivolumab prolonga la supervivencia global en comparación con Everolimus como terapia de segunda línea en pacientes con progresión después del tratamiento inicial con un VEGF ITK (231). En el CheckMate 025, 821 pacientes fueron asignados aleatoriamente a Nivolumab (3 mg / kg cada dos semanas) o Everolimus (10 mg / día) Todos los pacientes habían recibido uno o dos tratamientos anti-angiogénicos previos (72 y 28 por ciento, respectivamente) con Sunitinib, Pazopanib, o Axitinib (59, 30, y 12 por ciento, respectivamente). El ensayo se interrumpió temprano basándose en la mejora de la supervivencia global en un análisis intermedio planificado.

#### *1.10.3.1.1.3 Interferón.*

El uso de IFNa ha sido sustituido en gran medida por agentes dirigidos molecularmente y la inmunoterapia con altas dosis de IL-2 o Nivolumab. En los ensayos más antiguos que utilizaban una variedad de preparaciones, dosis y horarios, la tasa de respuesta global fue del 15 por ciento, pero la mayoría de las respuestas fueron parciales y rara vez persistían más allá de un año.

La actividad de la monoterapia con IFNa en el CCR metastásico se evaluó en varios ensayos (165). Las combinaciones de IFNa con otros agentes (IL-2, el Bevacizumab, quimioterapia) no han dado lugar a un mayor beneficio clínico. Estos enfoques no han demostrado una mejora en la supervivencia global en comparación con IFNa solo o un nivel comparable de remisiones duraderas a largo plazo en comparación con dosis altas de IL-2 (232).

### **1.10.3.1.2 Terapia dirigida molecularmente.**

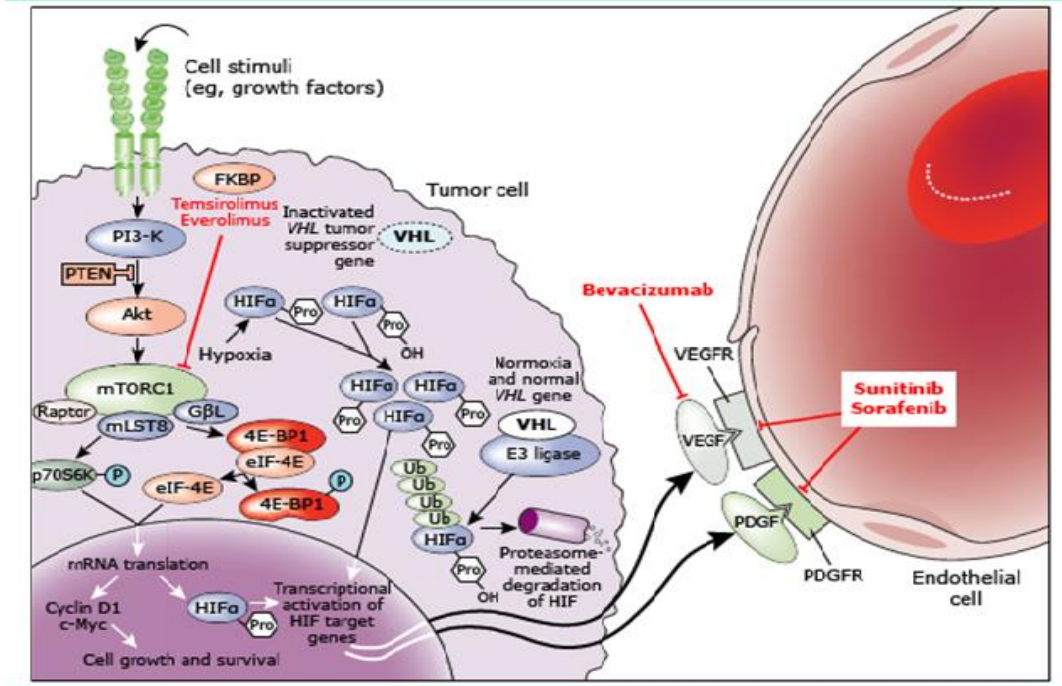
#### *1.10.3.1.2.1 Antiangiogénicos.*

Existen dos enfoques diferentes en el bloqueo de la vía VEGF (figura 1): el uso de pequeñas moléculas ITK (Sunitinib, Pazopanib, Cabozantinib, Axitinib, Sorafenib) para bloquear el dominio intracelular del VEGF receptor, y un anticuerpo

monoclonal (Bevacizumab) que se une a VEGF circulante y evitan la activación del receptor VEGF (233).

Las vías biológicas y el objetivo terapéutico resultante en el carcinoma de células renales se pueden ver en la siguiente imagen:

Imagen 17



En condiciones de la normoxia y la función del gen VHL normal, la proteína von Hippel-Lindau es el componente de reconocimiento de sustrato de un complejo de ubiquitina ligasa E3 que se dirige al factor inducible por hipoxia (HIF) para proteólisis. En la hipoxia celular o con un gen VHL inactivado, la interacción HIF de la proteína VHL se interrumpe, lo que conduce a la estabilización y acumulación de factores de transcripción HIF. La acumulación de HIF también puede resultar de la activación del objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR) a través de estímulos celulares y la ruta fosfoinositol 3 Kinasa (PI3K) / Akt (proteína Kinasa). mTOR fosforila y activa p70S6 Kinasa conduciendo a la traducción mejorada de ciertas proteínas, incluyendo HIF. El mTOR activado también fosforila la proteína de unión a 4E-1 (4E-BP1) promoviendo la disociación de este complejo y permitiendo que la subunidad E del factor de iniciación eucariótica -4 (eIF-4E) estimule un aumento en la traducción de los ARNm que codifican los reguladores del ciclo celular tales como C-myc y ciclina D1. El HIF activado se trasloca en el núcleo y conduce a la transcripción de una amplia gama de genes inducibles por hipoxia, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor derivado de las plaquetas (PDGF). Estos ligandos se unen a sus receptores afines presentes en la superficie de las células endoteliales, lo que conduce a la migración celular, proliferación y permeabilidad. Temozolomida se une a la proteína de unión a FK506 (FKBP), y el complejo de fármaco proteico resultante inhibe la actividad de Kinasa del complejo mTOR 1 (mTORC1). Bevacizumab es un anticuerpo de unión a ligando de VEGF. Sunitinib y Sorafenib son moléculas pequeñas inhibidores tirosina quinasa del receptor de VEGF (VEGFR) y del receptor PDGF (PDGFR) (234).

Ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que los inhibidores de los receptores de VEGF prolongan la supervivencia global en comparación con IFNa en el manejo inicial de CCR avanzado y también son activos en el tratamiento de pacientes con progresión de la enfermedad después de la terapia con citoquinas.

#### *1.10.3.1.2.1.1 Pequeñas moléculas ITK.*

##### *1.10.3.1.2.1.1.1 Pazopanib.*

El Pazopanib es un agente oral que inhibe la Tirosina Kinasa (TK) asociada con el VEGF, factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), y los receptores del c-kit. La actividad de Pazopanib se demostró inicialmente en un ensayo de fase III que incluyó a 435 pacientes que fueron asignados al azar a Pazopanib o placebo, todos los cuales tenían enfermedad de pronóstico bueno o intermedio (235). Aproximadamente la mitad habían recibido previamente terapia con citoquinas.

En comparación con el placebo, el uso de Pazopanib se tradujo en un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (mediana, 9 frente a 4 meses, HR para la recidiva 0,46; IC del 95% desde 0,34 hasta 0,62). No hubo mejoría en la supervivencia global (mediana, 23 frente a 21 meses, HR para la mortalidad 0,91; IC del 95%: 0,71 a 1,16). La falta de beneficio en la supervivencia global fue probablemente debida a la alta tasa de cruce y al uso de otros tratamientos después de la progresión de la enfermedad en los pacientes en el brazo de placebo.

##### *1.10.3.1.2.1.1.2 Sunitinib.*

El Sunitinib es un inhibidor oral de la Tirosina Kinasa asociada con el VEGF así como otras ITKs asociados con el receptor de PDGF y c-kit. El beneficio de Sunitinib se demostró inicialmente en un ensayo de fase III de 750 pacientes con CCR de células claras con metástasis de pronóstico bueno e intermedio que no habían recibido tratamiento sistémico previo (236) (237) (238).

En comparación con IFNa, Sunitinib resultó tener una tasa de respuesta objetiva significativamente mayor (47 frente a 12 por ciento, respectivamente), una supervivencia libre de progresión significativamente más larga (mediana 11 frente a 5 meses, HR 0,54) y mayor supervivencia global (mediana 26,4 frente a 21,8 meses, HR 0,82; IC del 95%: 0,67 a 1,00). Más de la mitad de los pacientes en ambos brazos fueron tratados con inhibidores de la vía VEGF después de la finalización del

ensayo. El análisis multivariado de la supervivencia en base a los parámetros y el tratamiento de estratificación pretratamiento encontró que el tratamiento inicial con Sunitinib fue un predictor estadísticamente significativo de la supervivencia prolongada.

Aunque los datos son limitados, Sunitinib parece ser eficaz independientemente de la edad. En un estudio retrospectivo que incluyó a más de 1.000 pacientes no tratados previamente, no hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de progresión (mediana, 11 frente a 10 meses) y la supervivencia global (26 frente a 24 meses) entre los pacientes  $<70$  y  $\geq 70$  años, respectivamente (239). Sin embargo, los pacientes  $\geq 70$  años experimentaron significativamente más toxicidad relacionada con el tratamiento. Las decisiones sobre la administración de Sunitinib en pacientes de edad avanzada deben basarse en consideraciones de los riesgos relacionados con el tratamiento y los objetivos y preferencias de cada paciente.

Tanto Pazopanib como Sunitinib mejoran la supervivencia libre de progresión (en comparación con el placebo o interferón, respectivamente). Los datos prospectivos indican que dan lugar a resultados similares de supervivencia. Pazopanib y Sunitinib se han comparado en dos ensayos aleatorios: En el Ensayo COMPARZ, 1110 pacientes fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con Pazopanib o Sunitinib (240) (233). Dentro del estudio se comparó Sunitinib con Pazopanib y se vio que no había diferencias en la supervivencia libre de progresión (mediana, 8,4 frente a 9,5 meses, de recursos humanos 1,05; IC del 95%: 0,90 a 1,22), no había diferencias en la supervivencia global (mediana, 28,3 frente a 29,1 meses, HR 0,92; IC del 95%: 0,79 a 1,06). La tasa de respuesta objetiva fue significativamente mayor para le Pazopanib (31 frente a 25 por ciento). La tasa de interrupción del tratamiento debido a la toxicidad fue similar (24 versus 20 por ciento). Los resultados dieron mejor calidad relacionada con la salud de las puntuaciones de la vida, incluyendo mejores síntomas orofaríngeos, menos fatiga y menos dolor del pie para la rama de Pazopanib.

En el ensayo PISCES fueron comparados las tolerancias de estos agentes para evaluar si las diferencias en la toxicidad afectaban a las preferencias del paciente (241). Los pacientes que completaron los cuestionarios del estudio, recibieron al menos una dosis de tratamiento durante cada fase de estudio, y no presentaron progresión de la enfermedad antes del cruce. Significativamente más pacientes prefirieron Pazopanib sobre Sunitinib (70 frente a 22 por ciento). En general, Pazopanib dio lugar a una mejor calidad de vida, con menos fatiga y menos disgeusia en comparación con Sunitinib.

#### 1.10.3.1.2.1.1.3 Cabozantinib.

Cabozantinib es un ITK oral dirigido a los receptores de VEGF, también inhibe MET y Axl, que están asociados con un mal pronóstico y el desarrollo de resistencia a la inhibición de VEGF. Un estudio de fase I en pacientes tratados previamente ha demostrado actividad (242). En el estudio fase III METEOR, 658 pacientes previamente tratados fueron asignados aleatoriamente a Cabozantinib (60 mg / día) o Everolimus (10 mg / día) (243). La supervivencia libre de progresión (definido por la progresión radiológica o muerte por cualquier causa) fue el objetivo principal del estudio. La SLP fue significativamente mayor con Cabozantinib en comparación con Everolimus (mediana, 7,4 frente a 3,8 meses, HR 0,58; IC del 95%: 0,45 a 0,75). En el análisis intermedio parece existir una tendencia hacia una mayor supervivencia global con Cabozantinib en comparación con Everolimus (HR 0.67, IC 95% 0,51-0,89). Esta diferencia no cumplió con los criterios de significación estadística por lo que el análisis de supervivencia continuará hasta el análisis final prevista. La tasa de respuesta objetiva, sobre la base de revisión radiológica independiente, fue significativamente mayor con Cabozantinib (21 frente a 5 por ciento). La toxicidad por todas las causas en los pacientes del brazo de Cabozantinib fue significativamente mayor, con un 68 por ciento de los pacientes que experimentan un grado 3 o 4 eventos. Los eventos adversos más frecuentes fueron la hipertensión y diarrea (15 y 11 por ciento, respectivamente).

#### 1.10.3.1.2.1.1.4 Axitinib.

Axitinib es un inhibidor oral de la Tirosina Kinasa asociada de los receptores de VEGF 1, 2 y 3. En los ensayos clínicos aleatorios Axitinib ha tenido una tasa de respuesta más alta y más toxicidad que Sorafenib. Sin embargo, Axitinib no se ha

comparado con Pazopanib o Sunitinib en primera línea o con Cabozantinib en segunda línea.

En un estudio randomizado fase II, 213 pacientes fueron tratados con Axitinib (5 mg dos veces al día) durante cuatro semanas, después de lo cual los pacientes elegibles fueron asignados de forma aleatoria un tratamiento adicional con titulación de dosis de Axitinib titulación (por pasos del 5 al 7 a 10 mg dos veces al día en función de tolerabilidad) o titulación de dosis con placebo. Entre todos los pacientes, la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 14,5 meses y la tasa de respuesta objetiva fue del 48 por ciento. Una exposición a Axitinib más alta (medido como el área bajo la curva de más de 24 horas [AUC<sub>24</sub>]  $\geq 300$  ng · h / ml) se asoció con una tasa de respuesta objetiva mayor (59 frente a 40 por ciento) y una mejora en la supervivencia libre de progresión (14 frente a 11 meses) (244). (245)

#### 1.10.3.1.2.1.1.5 Sorafenib.

Sorafenib es un inhibidor oral de la Tirosina Kinasa asociado a múltiples ITKs, incluyendo receptor de VEGF 2, factor de FLT3, receptor de PDGF, y de crecimiento de fibroblastos receptor-1 (FGFR1). En el ensayo de fase III OBJETIVO, 903 pacientes con CCR avanzado que habían progresado a pesar de la terapia de citoquinas fueron asignados aleatoriamente a tratamiento con Sorafenib (400 mg por vía oral dos veces al día) o placebo (177). La mediana de SLP fue significativamente mayor en los que recibieron Sorafenib en comparación con placebo (5,5 frente a 2,8 meses, HR 0,44, IC 95% 0,35-0,55). La supervivencia global no se prolongó significativamente con Sorafenib en comparación con el placebo (mediana, 17,8 frente a 15,2 meses, HR 0,88; IC del 95%: 0,74 a 1,04). Sin embargo, los pacientes inicialmente asignados al placebo podían cruzar a Sorafenib.

Axitinib se prefiere sobre Sorafenib como un agente dirigido receptor VEGF, en base a los resultados de dos ensayos aleatorios. En el ensayo de fase III AXIS, en el que 723 pacientes con CCR tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a Axitinib o Sorafenib (245) todos los pacientes tenían tratamiento previo con una citocina (35 por ciento) u otro anti-VEGF o tratamiento dirigido con ITK. El tratamiento con Axitinib resultó en una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión en comparación con Sorafenib (mediana, 8 frente a 6 meses, HR 0,66; IC del 95%: 0,55 a 0,78). El beneficio fue mayor en los pacientes previamente



tratados con cualquiera de las citoquinas (12 frente a 8 meses, de recursos humanos 0,51; IC 95% 0,37-0,68) o Sunitinib (6,5 frente a 4,4 meses, HR 0.72, IC 95% 0,57-0,90). Hubo un aumento significativo en la tasa de respuesta objetiva con Axitinib (23 frente a 12 por ciento), pero no hubo diferencia significativa en la supervivencia global (mediana, 20 frente a 19 meses, HR 0,96, IC del 95% 0,80 a 1,17).

Entre los pacientes tratados con Axitinib, los principales eventos adversos graves fueron la hipertensión (17 por ciento), diarrea (11 por ciento), y la fatiga (10 por ciento). Los principales eventos adversos (grado 3/4) en los pacientes tratados con Sorafenib fueron el síndrome mano-pie (17 por ciento), hipertensión (12 por ciento) y diarrea (8 por ciento).

#### *1.10.3.1.2.1.2 Anticuerpo monoclonal.*

Un enfoque alternativo para interrumpir la vía de VEGF es utilizar el anticuerpo monoclonal Bevacizumab, que tiene una actividad significativa en combinación con IFNa en pacientes no tratados y en los que han fracasado la terapia con citocinas.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que se une a VEGF circulante y evita su interacción con el receptor de VEGF. Dos ensayos fase III demostraron mejoría en la supervivencia libre de progresión con Bevacizumab más IFNa en comparación con solo IFNa. Sin embargo, no hay ensayos que compararon Bevacizumab más IFNa con Bevacizumab solo.

En el ensayo AVOREN, 649 pacientes afectados de CCR metastásico no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a IFNa más Bevacizumab o a IFNa más placebo (246) (247). IFNa más Bevacizumab aumentó significativamente la supervivencia libre de progresión en comparación con IFNa más placebo (mediana, 10,2 frente a 5,5 meses, de recursos humanos 0.63, IC 95% 0,45-0,72), y hubo una tendencia hacia una mejor supervivencia global (mediana de supervivencia, 23,3 frente a 21,3 meses, HR 0.86, IC 95%: 0,72 a 1,04).

En el ensayo CALGB 90206, 732 pacientes afectados de CCR metastásico no tratados previamente se asignaron al azar a IFNa más Bevacizumab o IFNa más placebo (248) (249) El tratamiento con Bevacizumab más IFNa resultó en una mejoría en la supervivencia libre de progresión (mediana, 8,5 frente a 5,2 meses) y una tendencia

hacia una mejor supervivencia global (mediana, 18,3 frente a 17,4 meses, HR 0,86, p = 0,07) (250) (251).

En el ensayo BEST E2804, 331 pacientes sin terapia antiangiogénica previa fueron asignados aleatoriamente a Bevacizumab en monoterapia, Bevacizumab más Temsirolimus, Bevacizumab más Sorafenib o Sorafenib más Temsirolimus (252). La actividad de Bevacizumab (según la evaluación de la supervivencia libre de progresión) no fue mejorada por la adición de Sorafenib o Temsirolimus o por el uso de Sorafenib más Temsirolimus. Las tasas de toxicidad grave (grado 3 o superior) fueron significativamente menores con la monoterapia con Bevacizumab en comparación con los tres regímenes de combinación (44 frente a 77 a 84 por ciento).

#### *1.10.3.1.2.2 Inhibidores de mTOR.*

La inhibición de la vía mTOR tiene el potencial para inhibir la progresión del tumor en múltiples niveles. Su utilidad principal puede estar en pacientes cuya enfermedad es refractaria al tratamiento inicial con ITKs del receptor de VEGF y/o aquellos pacientes cuyos tumores tienen mutaciones en la vía PI3K. Actualmente, su uso queda relegado a 3ª o líneas posteriores de tratamiento en pacientes cuya enfermedad ha progresado a varios inhibidores de la vía VEGF, Nivolumab y/o Cabozantinib.

##### *1.10.3.1.2.2.1 Temsirolimus.*

Temsirolimus es un inhibidor de mTOR administrado por vía endovenosa. Estudios clínicos aleatorizados han demostrado que Temsirolimus tiene actividad en CCR avanzado o metastásico.

En un ensayo de fase III, 626 pacientes no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a Temsirolimus, Temsirolimus más IFNa o a IFNa en monoterapia (253). El Temsirolimus prolongó significativamente la mediana de supervivencia global en comparación con IFNa como agente único (10,9 frente a 7,3 meses, HR para la mortalidad 0,73; IC del 95%: 0,58 a 0,92). No hubo un beneficio adicional de la combinación de Temsirolimus con IFNa.

En el ensayo INTORSECT en 512 pacientes que habían progresado a Sunitinib, Temsirolimus fue menos activo que Sorafenib en 2º línea (254). La supervivencia

global fue más corta en la rama de Temsirolimus (mediana, 12,3 frente a 16,6 meses, HR 1,31; IC del 95%: 1,05 a 1,63).

#### *1.10.3.1.2.2 Everolimus.*

Everolimus es un inhibidor de mTOR administrado por vía oral. Aunque Everolimus tiene actividad en pacientes con CCR avanzado, los ensayos aleatorios utilizando placebo como comparador no han establecido su papel, ya sea como terapia inicial o la terapia de segunda línea (255).

En el ensayo de fase II RECORD-3, 471 pacientes no tratados previamente fueron asignados aleatoriamente a Everolimus o a Sunitinib. Everolimus fue inferior a Sunitinib como tratamiento de primera línea en CCR avanzado. La supervivencia libre de progresión, la variable principal, fue peor con Everolimus (7,9 frente a 10,7 meses, HR 1,4; IC del 95%: 1,2 a 1,8). En general, la supervivencia libre de progresión después del cruce a Sunitinib tras Everolimus fue inferior a Sunitinib seguido de Everolimus (21,1 frente a 25,8 meses)(256).

Dos grandes ensayos aleatorios recientes han demostrado que el Everolimus es significativamente menos eficaz que Cabozantinib o Nivolumab en pacientes tratados previamente (243) (231).

En los ensayos clínicos tanto el Temsirolimus como el Everolimus se asociaron a neumonitis en el 0,5 a 5 por ciento de los pacientes (257), en algunos casos incluye toxicidad severa, incluso la muerte. Se aconseja una evaluación radiográfica basal (radiografía de tórax o TAC) para todos los pacientes cuando se está considerando un inhibidor de mTOR y se recomienda un seguimiento estrecho de los síntomas respiratorios. Otras toxicidades frecuentes incluyen astenia, erupción cutánea, anemia, náuseas, anorexia, y la hiperglucemia.

#### *1.10.3.1.3 Quimioterapia y terapia hormonal.*

En los estudios previos al desarrollo de la inmunoterapia y la terapia dirigida tanto la quimioterapia como los agentes progestágenos tenían una actividad muy limitada. La quimioterapia no tiene un papel establecido en el manejo de pacientes con CCR avanzado o metastásico (258). Una revisión de los primeros estudios informó de que las fluoropirimidinas fueron los agentes más activos, pero la tasa de respuesta objetiva fue sólo 5 a 10 por ciento (259). Los estudios de fase II utilizando

combinaciones de gemcitabina más capecitabina han reportado tasas de respuesta de 8 a 24 por ciento (260), y al menos un estudio ha sugerido que esta combinación puede ser más eficaz cuando se administra en combinación con Sorafenib (261). Se requieren ensayos clínicos adicionales para determinar si este enfoque podría tener un papel en pacientes que ya no responden a la inmunoterapia o a agentes dirigidos molecularmente.

Los agentes progestacionales no tienen actividad antitumoral significativa. La medroxiprogesterona ha sido la más estudiada. A pesar de informes ocasionales de respuestas, una revisión del tratamiento con medroxiprogesterona concluyó que los CCR no son ni dependientes ni sensibles a hormonas (262) aunque algunos pacientes con anorexia severa pueden tener beneficios sintomáticos con la terapia hormonal. No hay evidencia de que otros agentes hormonales (por ejemplo, andrógenos, antiestrógenos, o combinaciones de hormonas y quimioterapia) sean eficaces (263).

#### 1.10.3.1.4 Enfoque general del tratamiento

##### *1.10.3.1.4.1 Pacientes no tratado previamente.*

Se aconseja un inhibidor de VEGF ya sea Pazopanib o Sunitinib o su inclusión en un ensayo clínico con un anti-PD 1.

##### *1.10.3.1.4.2 La terapia de segunda línea.*

Para los pacientes que han progresado después del tratamiento inicial con un inhibidor de la vía del VEGF, se prefiere el tratamiento con inmunoterapia con Nivolumab o Cabozantinib. Según los últimos estudios publicados, tanto Nivolumab como Cabozantinib son superiores a los inh mTOR. Aunque estos agentes no se han comparado directamente, Nivolumab parece estar asociada con menos toxicidad.

##### *1.10.3.1.4.3 Terapias posteriores.*

Los pacientes que han progresado después de una o dos líneas de tratamiento anti-angiogénico y tratamiento con inmunoterapia pueden beneficiarse del tratamiento con otros agentes. Siempre que sea posible, los pacientes deben ser alentados a participar en ensayos clínicos.

Tabla: Guías clínicas europeas 2017 de la ESMO (sociedad europea de oncología médica) (264) y EUE (asociación europea de urología) (265).

Tabla 10

Situación clínica	Opciones	Resultado de los Fase III
<b>No tratamiento sistémico previo.</b>	IL-2 altas dosis	No beneficio en supervivencia. Estudios retrospectivos, curación en una minoría de pacientes muy seleccionados y de buen pronóstico.
	Pazopanib	Superior en SLP a placebo
	Sunitinib	Superior en SLP a interferón y Everolimus.
	Temsirolimus	Superior en SLP a IFN para pacientes de mal pronóstico.
	Bevacizumab + IN	Superior a placebo. Opción para pacientes que no tengan acceso a Pazopanib o Sunitinib.
<b>Terapia dirigida previa</b>	Nivolumab	SG superior a Everolimus, menos tóxico que Cabozantinib.
	Cabozantinib	SLP superior a Everolimus.
	Axitinib	SLP superior a Sorafenib
	Everolimus	SLP superior a placebo
<b>Terapia dirigida previa y antiPD1 previo</b>	Cabozantinib	No ensayos randomizados.
	Axitinib	SLP superior a Sorafenib

### 1.10.3.2 Tratamiento sistémico del carcinoma no de células claras diseminado.

La actividad de los agentes dirigidos molecularmente (Sunitinib, Sorafenib, Temsirolimus) en pacientes con células no claras CCR aún no se ha evaluado en ensayos clínicos fase III. Sin embargo, una revisión sistemática y un meta-análisis de varios fase II y estudios retrospectivos han encontrado que estos agentes tienen actividad limitada en pacientes con CCR no de células claras, con tasas de respuesta significativamente más bajas que en los de células claras CCR (266).

El tratamiento con un inhibidor de MET puede tener actividad, específicamente en CCR papilar (34). Los pacientes CCR no de células claras no parecen responder a la inmunoterapia basada en citoquinas (267). En pacientes con tumores de los conductos colectores (268) y CCR sarcomatoide han sido descritas respuestas importantes con varias combinaciones de agentes de platino, taxanos, gemcitabina o ifosfamida (269).

El carcinoma medular renal también puede ser sensible a los regímenes de quimioterapia basados en combinaciones de platino (270), antraciclinas (271) o bortezomib (272).

### ***1.10.3.3 Tratamiento adyuvante y neoadyuvante en el cáncer renal.***

#### **1.10.3.3.1 Tratamiento adyuvante.**

Hasta ahora, la administración de tratamientos como terapia dirigida, quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia después de una cirugía radical (lo que se conoce como terapia adyuvante), no ha demostrado prolongar la vida de los pacientes. Sin embargo, se están realizando estudios clínicos para evaluar el uso de tratamiento adyuvante en el cáncer de riñón (273).

El estudio S-TRAC ha sido el primero en el que se han visto diferencias en SLP en los pacientes tratados con Sunitinib frente a placebo (6.8 frente a 5.6 años, HR 0,76(0,59-0,98)) con carcinoma de células claras intervenido pero no se ven diferencias en SG (274). Estamos pendientes de los resultados de varios estudios que están en marcha como PROTECT [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01235962](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01235962) y ATLAS [ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01599754](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01599754).

Con los datos que tenemos hoy en día, la adyuvancia en cáncer renal no es una práctica clínica habitual.

#### **1.10.3.3.2 Tratamiento neoadyuvante**

El tratamiento neoadyuvante surge con la idea de disminuir el tamaño del tumor renal con intención de disminuir la morbilidad quirúrgica, mejorar el postoperatorio, permitir nefrectomías ahorradoras de nefronas y realizar un tratamiento precoz de la posible enfermedad micrometastásica. Por otro lado, no se sabe si esto puede provocar un retraso en el tratamiento curativo o aumentar la morbilidad quirúrgica por la posible toxicidad de los tratamientos (275). La neoadyuvancia no es la práctica habitual.

## **II. OBJETIVOS.**





## **2 OBJETIVOS.**

### **2.1 Objetivos primarios.**

- 2.1.1 Realizar un estudio epidemiológico descriptivo de los pacientes atendidos por cáncer renal metastásico entre los años 2001-2011 en las consultas externas del Hospital Universitario Donostia. (Actual OSI Donostialdea)
- 2.1.2 Conocer la supervivencia global en los pacientes con enfermedad metastásica según diferentes factores pronósticos.
- 2.1.3 Conocer la supervivencia libre de progresión en los pacientes con enfermedad metastásica según diferentes factores pronósticos.

### **2.2 Objetivos secundarios.**

- 2.2.1 Comparar las características y supervivencia de los pacientes atendidos en CCEE de Oncología Médica antes y después del año 2006. (Aprobación de las moléculas dirigidas)
- 2.2.2 Comparar nuestros resultados con modelos pronósticos publicados.



### **III. MATERIAL Y METODOS.**



### **3 MATERIAL Y METODOS.**

Para la realización de esta tesis, se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de los pacientes atendidos en el servicio de Oncología médica del Hospital Universitario Donostia de San Sebastián (actualmente OSI Donostialdea) entre los años 2001-2012, afectos de cáncer renal diseminado en cualquiera de sus variantes anatomopatológicas.

#### **3.1 Obtención de datos.**

A partir de la base de datos digital del departamento de Oncología Médica, (tomamos este listado como muestra) y completando la información faltante mediante la revisión de las historias clínicas en el archivo del hospital y utilizando la central de datos de pacientes del Hospital Universitario Donostia (Osabide global y Clinic), creamos nuestra propia base de datos.

Los casos se han seguido en su historia evolutiva, recogiendo los datos hasta el momento en el que ha finalizado el periodo de estudio, o bien se ha perdido en su seguimiento, por traslado a otro centro o comunidad o han fallecido.

Se ha recurrido al registro de defunciones nacionales por medio del registro poblacional del cáncer para revisar las fechas de fallecimiento que no estaban recogidas en la historia.

Criterios de inclusión:

- Valoración en CCEE de Oncología Médica entre los años 2001-2012.
- Diagnóstico de cáncer renal diseminado.

Criterios de exclusión:

- Tumores renales no parenquimatosos.
- Pacientes sin enfermedad diseminada.

#### **3.2 Descripción de las variables estudiadas.**

De cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, las variables que se han recogido para su posterior estudio son las siguientes:

### 3.2.1 Fecha de 1º visita

3.2.1.1 hasta 31/12/2005

3.2.1.2 a partir del 1/1/2006

### 3.2.2 Variables demográficas.

Tabla A.

Variable demográficas		
<b>Sexo</b>	Hábito tabáquico	Fumador Exfumador Nunca fumador
<b>Edad</b>		
<b>Al diagnóstico estadio IV</b>		

3.2.3 **Comorbilidades.** Se han recogido los ítems incluidos en el Índice de Comorbilidad de Charlson.

Tabla B

Comorbilidades	
Hipotiroidismo	Enfermedad ulcerosa
HTA	Patología Hepática leve
Hemiplejia	Patología hepática grave
Patología renal moderada/grave	Diabetes mellitus
Insuficiencia cardiaca congestiva	Patología del tejido conectivo
Accidente cerebro vascular	DM lesión orgánica
EPOC	Demencia
SIDA	Enfermedad vascular periférica
Metástasis sólida.	IAM
Linfoma	Dislipemia
Leucemia	

### 3.2.4 Manifestaciones clínicas, estadiaje y características del tumor 1°.

Tabla C

1° síntoma	Estadiaje	Características del tumor 1°.
Masa lumbar	T 1, 2, 3, 4 o desconocido.	Grado I, II, III, IV o desconocido.
Hematuria	N 0,1,2 o desconocido	Afectación vascular No Vena renal Vena cava infradiafragmática Vena Cava supradiafragmática
Dolor lumbar	TNM: I, II, III o IV.	Componente sarcomatoide Si/no.
Sdr. Stauffer		
Varicocele		
Sdr. Constitucional		
Hallazgo		
Otros		

### 3.2.5 Histología, cirugía del tumor 1° y estadio IV.

Tabla D

Histología	Cirugía del tumor 1°	Estadio IV.
Células claras	Si/no	De debut si/no
Papilar tipo 1	Fecha	Localización metastásica Pulmón Hueso Hígado N SNC Recidiva local irreseccable Múltiple Otros
Papilar tipo 2	Unidad renal Derecha Izquierda bilateral	Cirugía metástasis si/no
Cromóforo	Estadios IV de debut	Tipo de cirugía de las metástasis.

Oncocítico	Tipo de cirugía Nefrectomía radical Nefrectomía radical + cavotomía Nefrectomía parcial	
Células pequeñas		
Desconocido		

### 3.2.6 Riesgo pronóstico MSKCC.

Tabla E

Riesgo pronóstico MSKCC.	Factores
Bueno	IK
Intermedio	ILE < 12 m
Malo	HB < LIN
	LDH
	Ca > 10
	Trombocitosis
	Neutrofilia

### 3.2.7 Tratamiento sistémico.

Tabla F

Tratamiento de 1º línea.	Tratamiento de 2º línea.	Tratamiento de 3º línea.
	Fecha de 1º progresión	Fecha de 2º progresión
Fecha inicio de tratamiento.	Fecha inicio de tratamiento.	Fecha inicio de tratamiento.
Tipo tratamiento. IFN Sunitinib Pazopanib Temsirrolimus Sintomático IL-2 IL-1+IFN IL2-inhalada Sorafenib QT	Tipo tratamiento. IFN Sunitinib Pazopanib Temsirrolimus Sintomático IL-2 IL-1+IFN IL2-inhalada Sorafenib QT	Tipo tratamiento. IFN Sunitinib Pazopanib Temsirrolimus Sintomático IL-2 IL-1+IFN IL2-inhalada Sorafenib QT
Stop tratamiento por toxicidad	Stop tratamiento por toxicidad	Stop tratamiento por toxicidad



Reducción dosis si/no	Reducción dosis si/no	Reducción dosis si/no
Respuesta al tratamiento Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable Enfermedad en progresión.	Respuesta al tratamiento Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable Enfermedad en progresión.	Respuesta al tratamiento Respuesta completa Respuesta parcial Enfermedad estable Enfermedad en progresión.
		Fecha de 3º progresión

### 3.2.8 Tratamiento Radioterapia.

Tratamiento de Radioterapia	Tipo de Radioterapia.
Si/no	Paliativa ósea
Fecha de radioterapia	Paliativa no ósea
	Adyuvante
	SNC
	Hemostática
	No radioterapia

### 3.2.9 Seguimiento.

Tabla G

Fecha de último control	Fecha de exitus
Estado último control Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad Muerto sin enfermedad Muerto con enfermedad Desconocido	Causa de exitus Progresión Toxicidad Complicaciones quirúrgicas Otras No exitus

### 3.2.10 Toxicidad.

### 3.3 Recogida de los datos.

La recogida de datos de los pacientes para llevar a cabo el estudio necesario para la elaboración de esta tesis, ha sido posible gracias al diseño de una base de datos realizada con el programa informático Access 2007-2010.

### 3.4 Población a estudio: pérdidas y exclusiones.

La recogida de datos abarca un periodo de casi 12 años, a lo largo de las cuales se han producido modificaciones hospitalarias, de los archivos, de las historias pasando de ser en papel a historia electrónica lo cual ha dificultado la obtención de algunos datos necesarios.

De los primeros años estudiados no se tiene constancia contrastable de algunos datos de los pacientes tratados, en los años posteriores la pérdida de datos ha sido menor.

De una población con un tamaño inicial de 216 pacientes tratados por cáncer de células renales metástasis, se han perdido 24 para el estudio por estar mal clasificados en la base de datos inicial de Oncología médica.

- 5 Carcinomas uroteliales de pélvis renal.
- 1 Melanoma.
- 2 Nunca se confirmó estadio IV, hígado: quistes.
- 4 Repetidos.
- 2 Feocromocitomas.
- 1 Tumores sincrónicos, renal estadio I, colon pT3N0 y próstata diseminada.
- 1 Carcinoma de mama.
- 3 No diseminados.
- 1 Metástasis hepáticas por tumor neuroendocrino, no renal.
- 1 No metástasis pulmonares, sólo granulomas.
- 2 Pulmón diseminado.
- 1 No metástasis hepáticas, Absceso hepático.

Por lo que el número final de pacientes válidos para nuestro estudio es de 192.

### 3.5 **Análisis estadístico.**

Una vez que todos los datos disponibles se han introducido en la base de datos descrita, se ha realizado una exportación del mismo a la base de datos del programa estadístico elegido para el análisis. En este caso se ha utilizado el SPSS versión 23. Se han utilizado las pruebas de chi cuadrado y Fisher para comparar proporciones y t de student para comparar medias. Para analizar la supervivencia se ha utilizado el método de Kaplan Meier y el test de Log-Rank para comparar curvas de supervivencia según las categorías de los potenciales factores pronóstico. Mediante regresión de cox se han identificado los factores que independientemente de otras covariables se asociaron a la supervivencia.



## **IV. RESULTADOS**



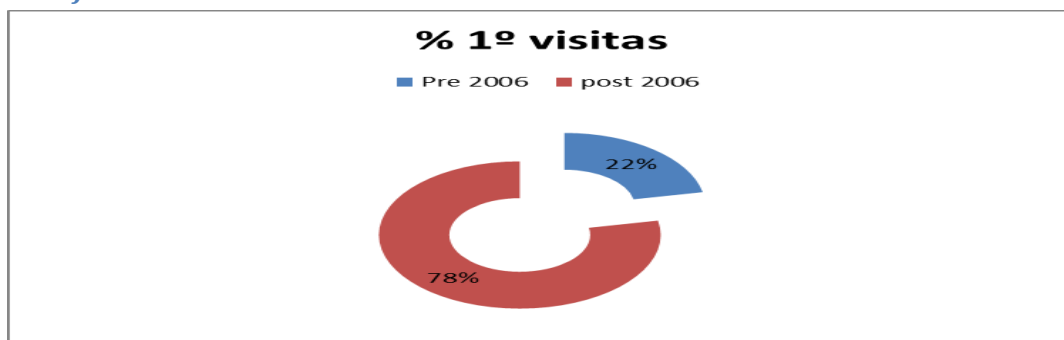
## 4 RESULTADOS.

### 4.1 Análisis de la serie. Estadística descriptiva.

#### 4.1.1 Distribución por año de 1ª visita en CCEE de Oncología Médica.

Se analiza si el número de pacientes visitados en consultas externas (CCEE) de Oncología médica varía en función de los años. Se puede ver como a partir del 2006 hay una tendencia a atender más pacientes con neoplasia renal diseminada en las CCEE de Oncología Médica. Con un pico máximo en el 2011, en el 2013 sólo hay 2 pacientes porque por fechas es cuando se cerró la recogida de más datos.

Gráfica 5

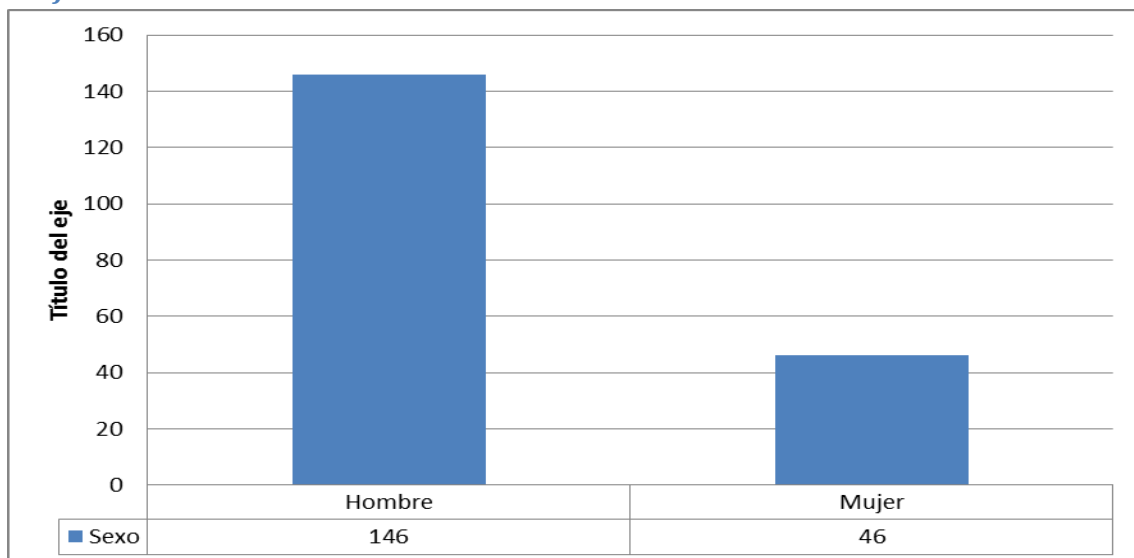


#### 4.1.2 Factores demográficos.

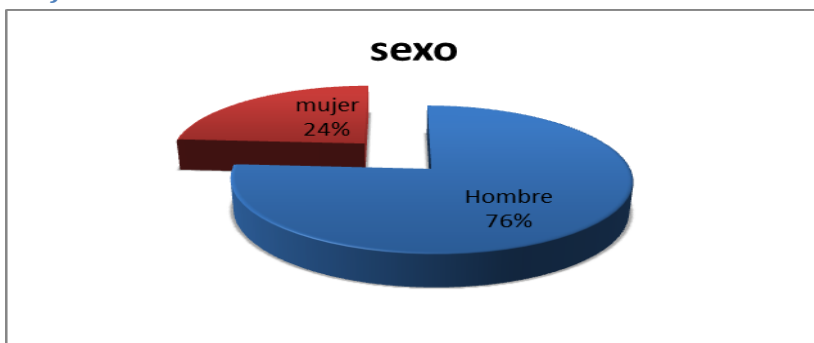
##### 4.1.2.1 Distribución por sexos.

Los 192 pacientes de nuestra serie quedan distribuidos por sexos según se muestra en las siguientes tablas.

Gráfica 6



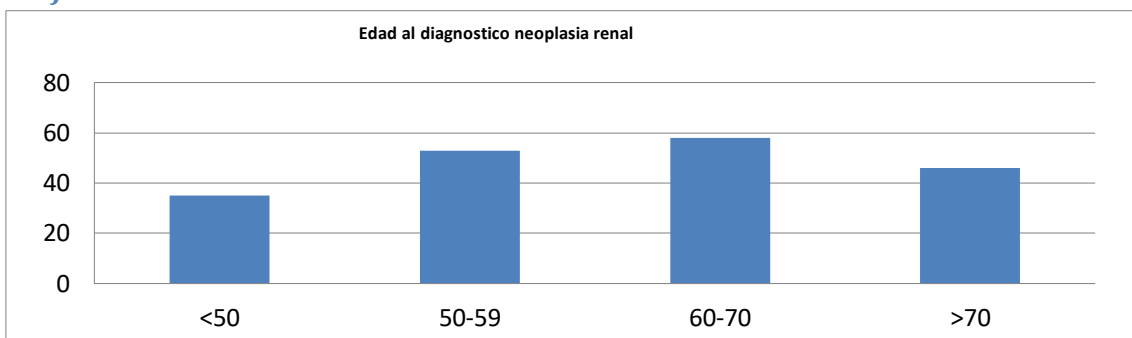
Gráfica 7



#### 4.1.2.2 Distribución por edad.

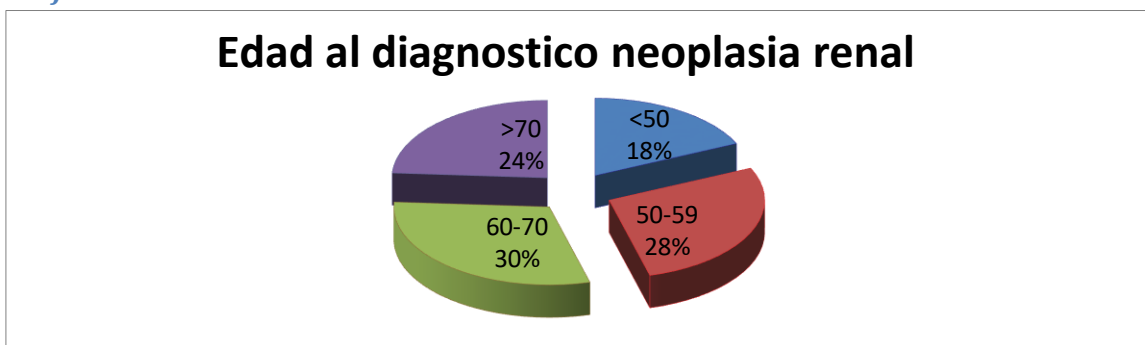
La media de edad de los pacientes es de 62.8 años, mínima 26 y máxima 89 años. No se ven diferencias significativas ( $p$  0.223) en la edad media de los pacientes a lo largo de los años. Se crean cuatro categorías de edad al diagnóstico de neoplasia renal: menor de 50 años, entre 50-60, entre 60-70 y mayor de 70.

Gráfica 8



Como se puede ver en la siguiente tabla, el mayor % de pacientes al diagnóstico de la neoplasia renal está entre los 60-70 años (30%).

Gráfica 9

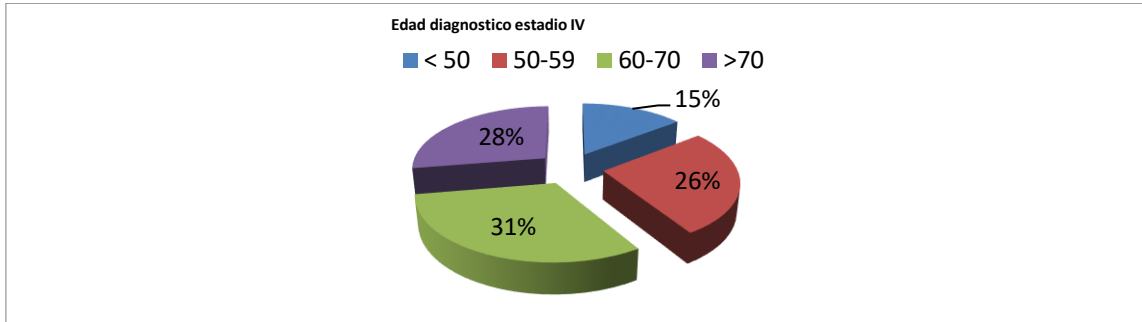




Se crean cuatro categorías de edad al diagnóstico de neoplasia renal diseminada: menor de 50 años, entre 50-60, entre 60-70 y mayor de 70.

Como se puede ver en la siguiente tabla, el mayor % de pacientes están en la década de los 60 también al diagnóstico de enfermedad metastásica.

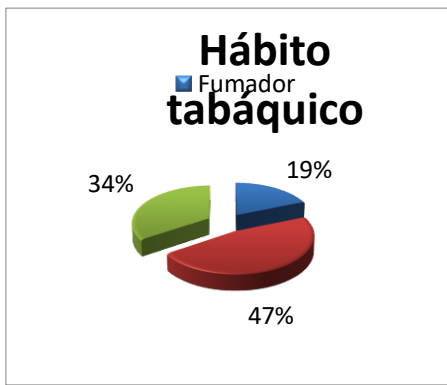
**Gráfica 10**



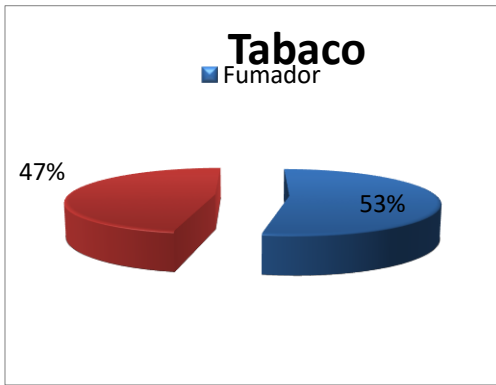
#### 4.1.3 Hábito tabáquico.

Las gráficas 11 y 12, describen el hábito tabáquico de los pacientes de nuestra serie.

**Gráfica 11**



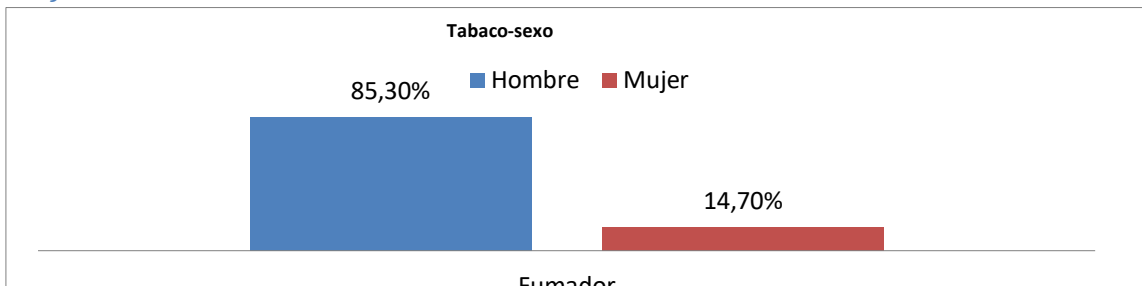
**Gráfica 12**



Prácticamente hay la misma proporción de fumadores (actuales + exfumadores) que de nunca fumadores.

Hay más % de mujeres nunca fumadoras. El 85.3 % de los fumadores son hombres.

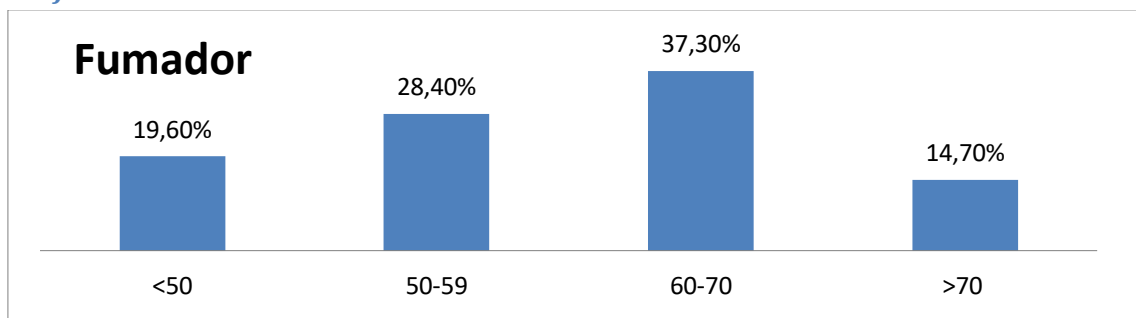
**Gráfica 13**



El 67.4 % de las mujeres no son fumadoras frente al 40.4% de los hombres que nunca han fumado. Diferencias significativas (p 0.001).

A medida que avanza en edad hay más % de fumadores pero a partir de los 70 años este % baja.

**Gráfica 14**

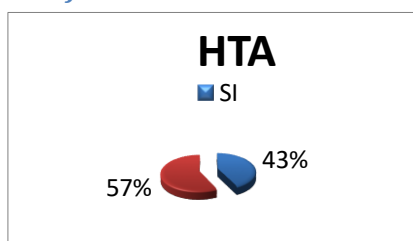


#### 4.1.4 Enfermedades asociadas en la población a estudio. Comorbilidades.

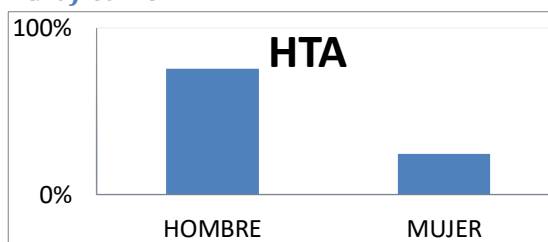
##### 4.1.4.1 HTA.

En la serie hay un 43 % de pacientes con historia de HTA.

**Gráfica 15**



**Gráfica 16**

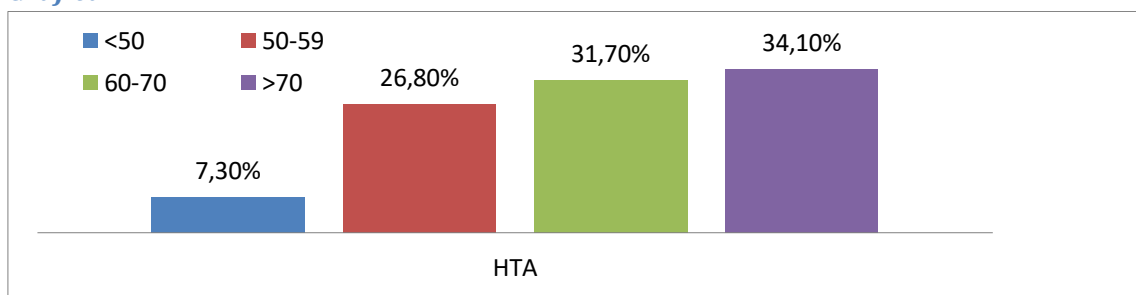


Dentro de los hombres mismo % de HTA que de no HTA.

Dentro de los HTA más hombres que mujeres. 75.6 vs 24.4%

A medida que la población e estudio envejece más % de HTA. P 0.000

**Gráfica 17**

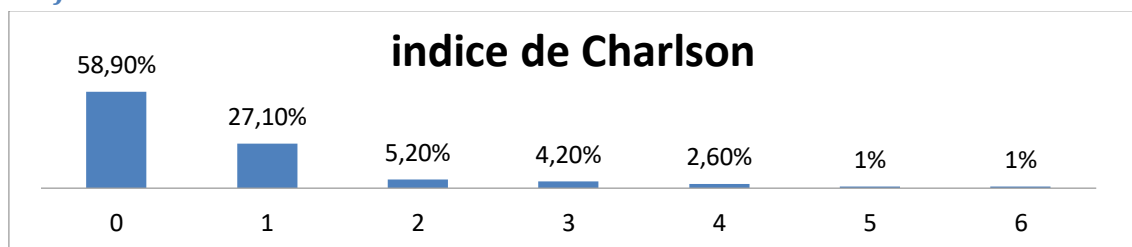


#### 4.1.4.2 Índice de Charlson.

Se han recogido los ítems incluidos en el Índice de Comorbilidad de Charlson.

El Índice de Comorbilidad de Charlson modificado por edad es una puntuación utilizada para predecir la mortalidad de los pacientes en función de sus diferentes comorbilidades. Aunque a lo largo de los años se han realizado múltiples estudios en diferentes grupos de pacientes, el Índice de Charlson fue creado originalmente en 1987, y evaluaba la mortalidad de los pacientes a un año.

Gráfica 18

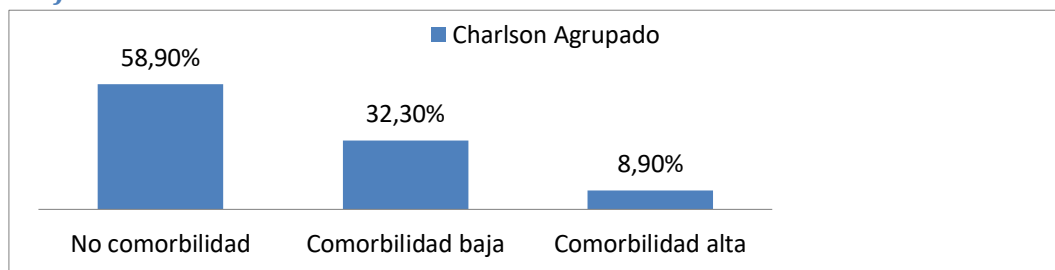


Se han creado 3 grupos en función del nº de comorbilidades

- Ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos.
- Comorbilidad baja: 2 puntos.
- Comorbilidad alta: 3 o más.

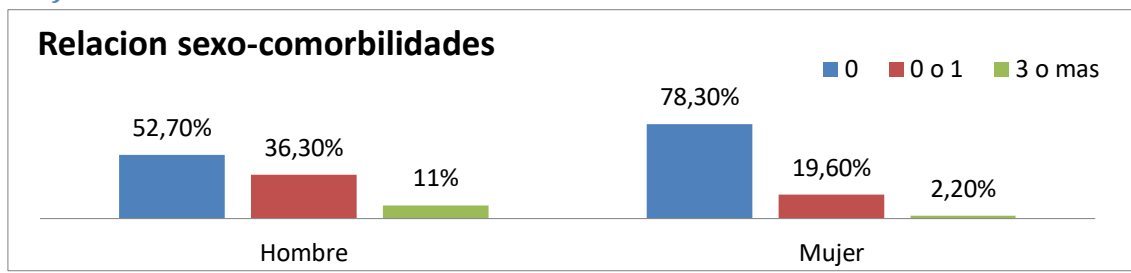
Casi el 60 % de la serie no tiene ninguna comorbilidad frente al 8.9 % que tiene comorbilidad alta.

Gráfica 19



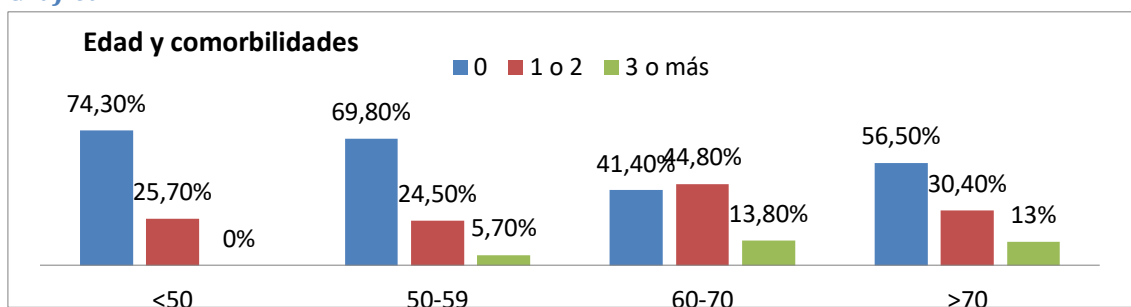
Se ha observado mayor probabilidad de tener comorbilidades en los hombres que en las mujeres. No tiene ninguna comorbilidad el 78.3% de las mujeres frente al 52.7% de los hombres. P lineal de 0.02.

Gráfica 20



A medida que la población a estudio envejece se ve que hay mayor probabilidad de tener comorbilidades. Se observa comorbilidad alta en el 13% de los pacientes a partir de los 60 frente a 5.7% de 50-59<sup>a</sup> y 0% en los menores de 50 años.

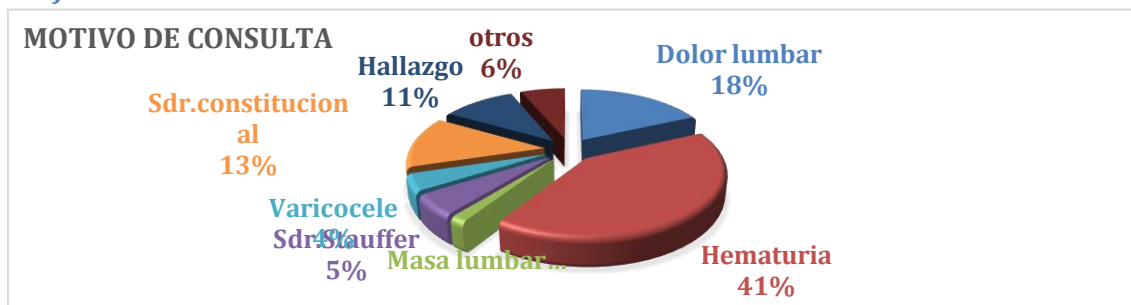
Gráfica 21



#### 4.1.5 Manifestaciones clínicas al diagnóstico del cáncer renal.

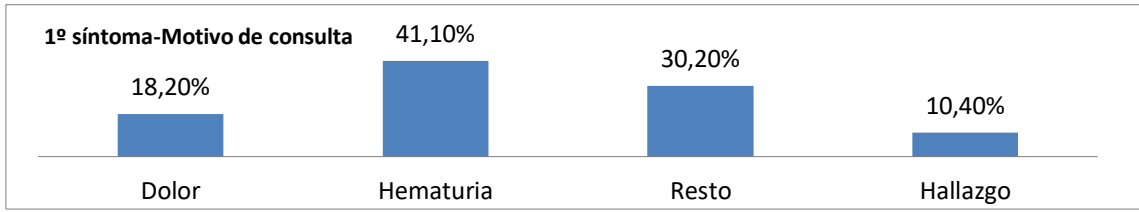
La hematuria es el síntoma más frecuente (41%) frente al dolor lumbar que es el 2º más frecuente (18%). El diagnóstico por hallazgo se da en el 11% de los casos. En la siguiente tabla se muestran los motivos que llevaron a los pacientes de la serie a acudir a consulta.

Gráfica 22



Se agrupa el 1º síntoma en 4 categorías: Dolor, hematuria, resto (masa, Síndrome de Stauffer, varicocele, Síndrome constitucional y otros) y hallazgo.

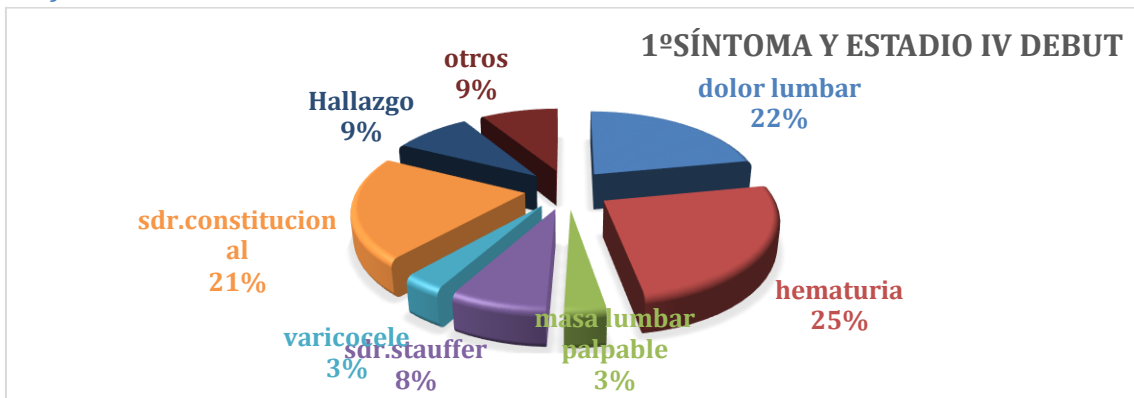
**Gráfica 23**



No se ven diferencias en función del T recogido, en todos los T lo más frecuente es que el 1º síntoma sea la hematuria. T3 es lo más frecuente y no varía por el 1º síntoma.

No hay diferencias en 1º síntoma y grado. No hay diferencias en 1º síntoma y afectación vascular. No hay diferencias en 1º síntoma por categoría pronóstica. La hematuria y el dolor lumbar siguen siendo las manifestaciones más frecuentes en el estadio IV de debut pero aumenta el síndrome constitucional al 21% frente al 13% de todo el conjunto de pacientes de nuestra serie.

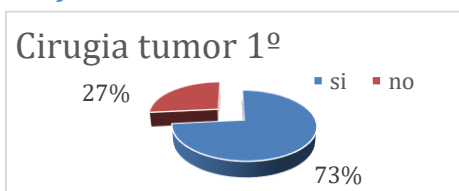
**Gráfica 24**



#### 4.1.6 Factores quirúrgicos.

Se intervienen del tumor renal casi el 73 % de los pacientes de la serie. El 51 % son tumores en el riñón derecho y el 49 % en el riñón izquierdo.

**Gráfica 25**

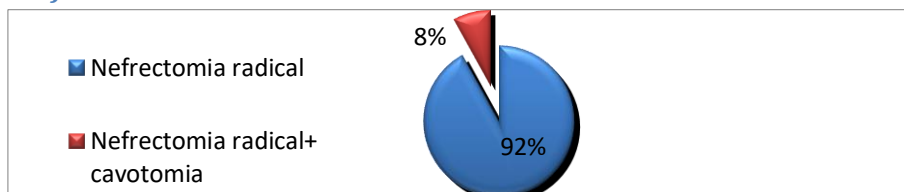


**Gráfica 26**



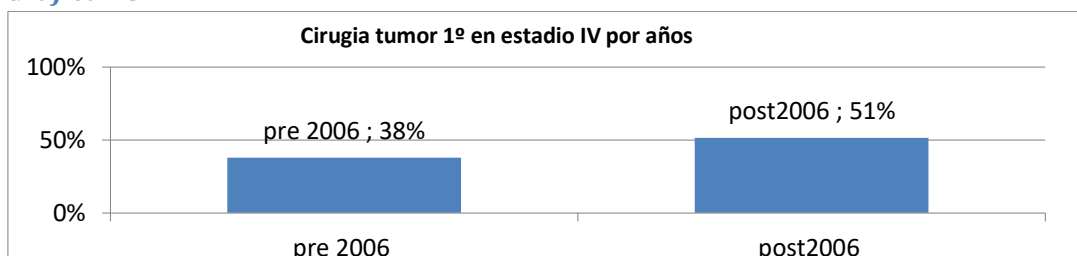
En el 91.3 % se realiza una nefrectomía radical y en el 8 % nefrectomía radical con cavotomía.

Gráfica 27



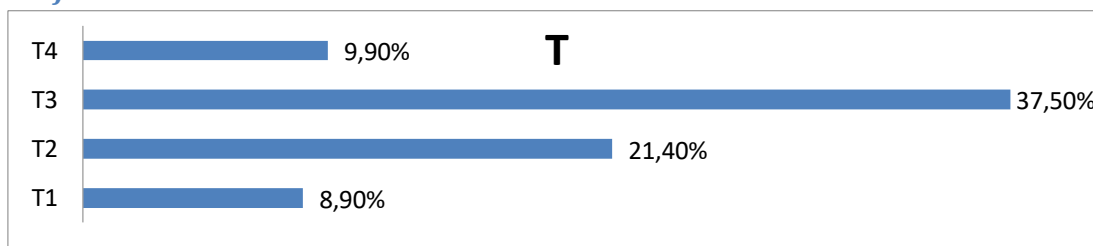
Si nos centramos únicamente en los que debutan con enfermedad diseminada y los miramos por años los resultados que obtenemos nos dicen que el 38.1% de los pacientes que debutan con enfermedad estadio IV hasta diciembre del 2005 se intervienen del tumor 1º frente al 51.4% de los diagnosticados a partir de enero 2006. (p 0,3)

Gráfica 28



Distribución por T: El 58.9 % son T2 y T3, el 8.9 % T1 y el 9.9 % T4. En el 22 % desconocemos el T (por no haber sido intervenido, por cirugías antiguas ,cirugías en otro centros , no tener información suficiente en las pruebas de imagen y se han atendido después en el momento de la diseminación) .

Gráfica 29



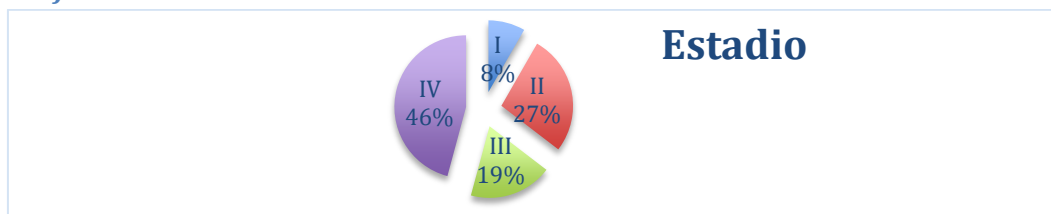
Distribución por N. El 83,3 % son N 0, el 6.8 % N1 y el 9.9 % N2.

Gráfica 30



Estadio. Casi el 47% son estadio IV de debut. Estadio I el 8.3 %, estadio II el 27.1 % y estadio III el 18.8 %.

**Gráfica 31**

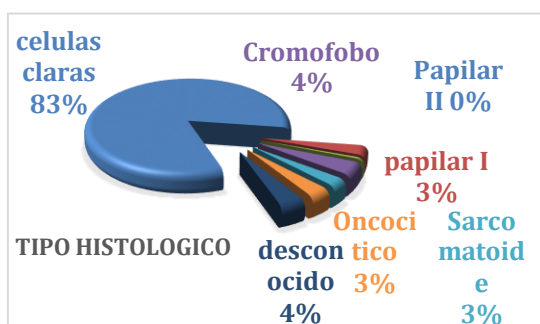


#### 4.1.7 Factores anatómo- patológicos.

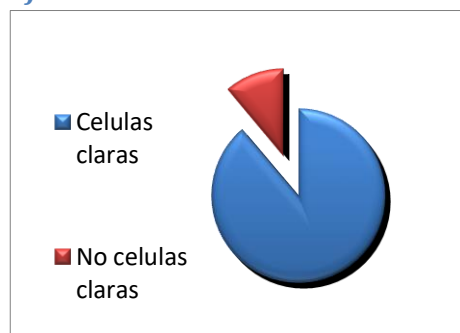
##### 4.1.7.1 Distribución en función del tipo histológico.

El 82.8 % son carcinomas de células claras, el 3% papilar tipo 1, el 0.5 % papilar tipo 2, el 4 % cromóforo, el 2.6 % con componente sarcomatoide y el 3.1 % oncocítico. Se han creado 2 categorías por tipo histológico: células claras (82.8 %) y no células claras (11%).

**Gráfica 32**



**Gráfica 33**

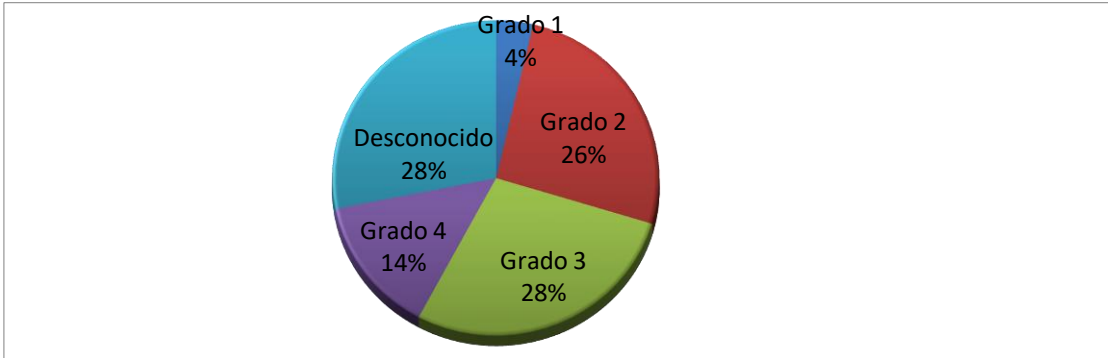


No hay diferencias en histología por sexos, es más frecuente el tipo histológico de células claras en ambos sexos. No hay diferencias histológicas por ser fumador o no. Tampoco hay diferencias en histología por edades, en todas las edades más frecuente carcinoma de células claras. No se observa diferente proporción de afectación vascular ni de componente sarcomatoide entre histología de células claras o no.

##### 4.1.7.2 Distribución en función del grado.

El 4% son grado 1, el 54.1 % son grado II y III., el 14% grado IV y el 28 % grado desconocido. No se observa relación entre el tamaño tumoral y el grado de diferenciación.

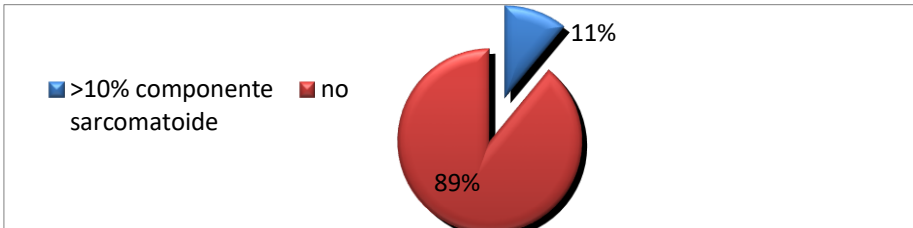
**Gráfica 34**



**4.1.7.3 Distribución en función del componente sarcomatoide.**

El 10.9 % presentan >10 % de componente sarcomatoide.

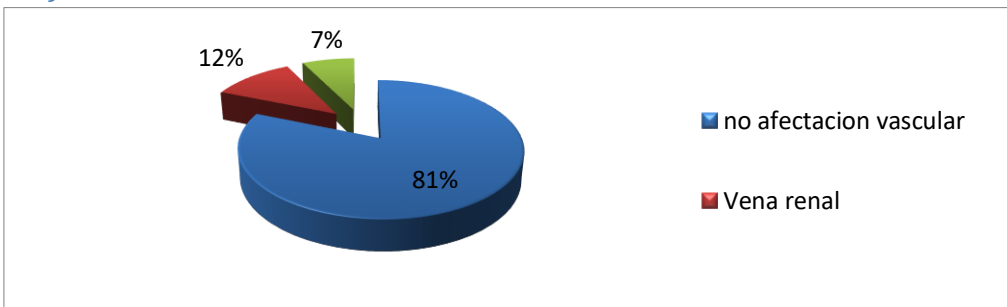
**Gráfica 35**



**4.1.7.4 Distribución en función de la afectación vascular.**

El 11.5 % de todos los pacientes presentan afectación de la vena renal y el 7.3 % presentan afectación de la vena cava infra diafragmática.

**Gráfica 36**



**4.1.8 Enfermedad metastásica.**

**4.1.8.1 Estadio IV de debut.**

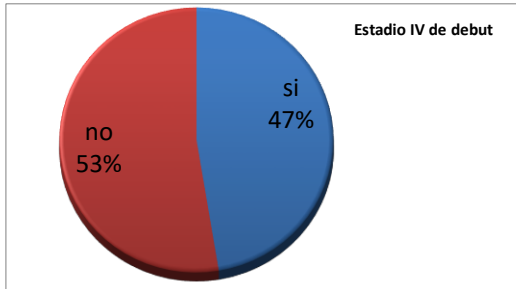
El 47 % presentan estadio IV al diagnóstico.



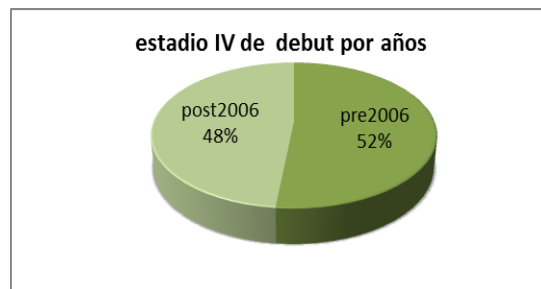
#### 4.1.8.1.1 En función de años de diagnóstico.

El % de estadio IV de debut similar antes y después del año 2006.

Gráfica 37



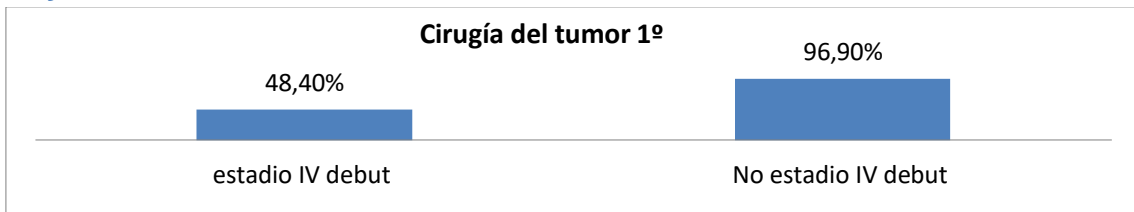
Gráfica 38



#### 4.1.8.1.2 En función de cirugía del tumor 1º.

El 96.9% de los estadios localizados se intervienen frente al 48.4 % de los estadios diseminados de debut. Diferencias muy significativas  $p < 0,05$ .

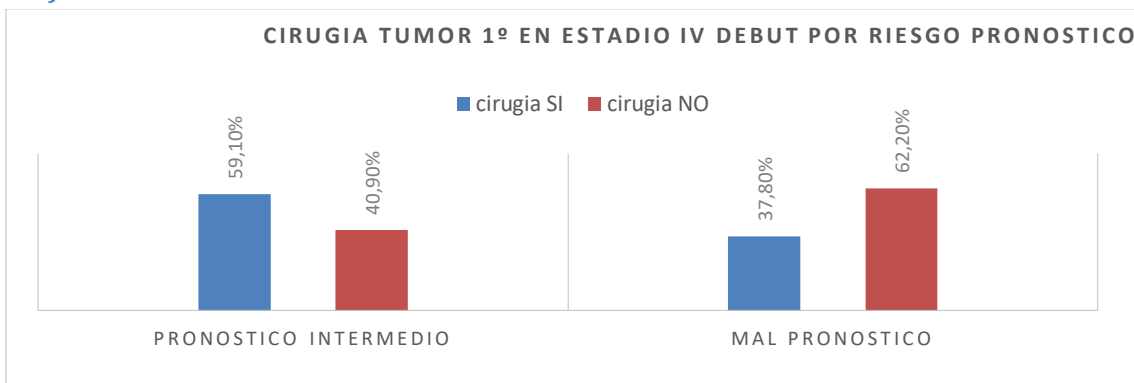
Gráfica 39



#### 4.1.8.1.3 Cirugía tumor 1º en estadio IV de debut por riesgo pronóstico.

Se intervienen más los estadios IV de debut de pronóstico intermedio que los de mal pronóstico. (59.1 % frente al 37.8%)

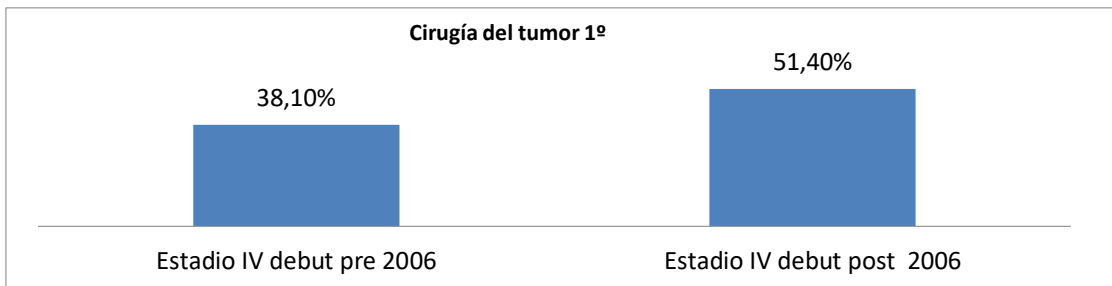
Gráfica 40



#### 4.1.8.1.4 Cirugía tumor 1º en estadio IV de debut por año diagnóstico.

Los estadio IV de debut parece que se intervienen más a partir del 2006. (51.4 % frente a 38.1%)

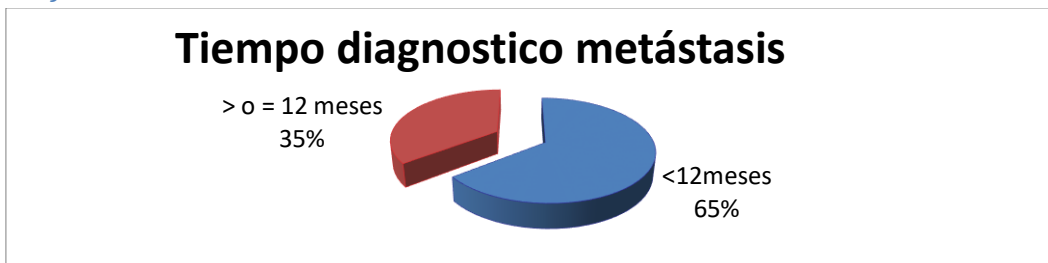
Gráfica 41



**4.1.8.2 Tiempo desde el diagnóstico a enfermedad estadio IV, en meses.**

En el 64.6 % se diagnostica enfermedad diseminada en < 12 meses del diagnóstico. Si quitamos los que tiene estadio IV de debut, el 32.6 % de los diagnosticados con enfermedad localizada se diseminan en < 12 meses.

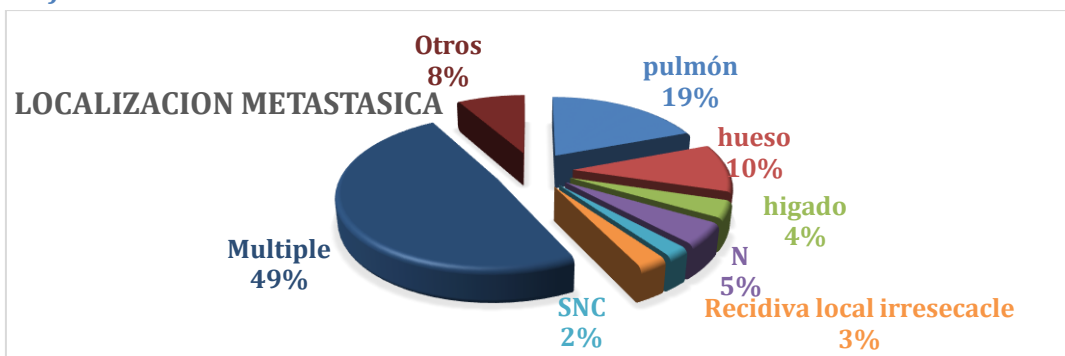
Gráfica 42



**4.1.8.3 Localización de la metástasis**

Localización de las metástasis: 19% diseminación pulmonar, 10.4 % diseminación ósea y el 49% diseminación múltiple.

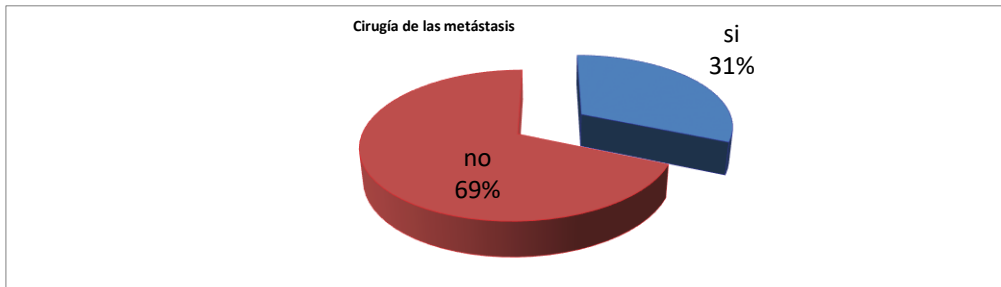
Gráfica 43



#### 4.1.8.4 Cirugía de las metástasis.

El 31 % se interviene de las metástasis.

Gráfica 44



#### 4.1.8.5 Distribución de estadio IV de debut.

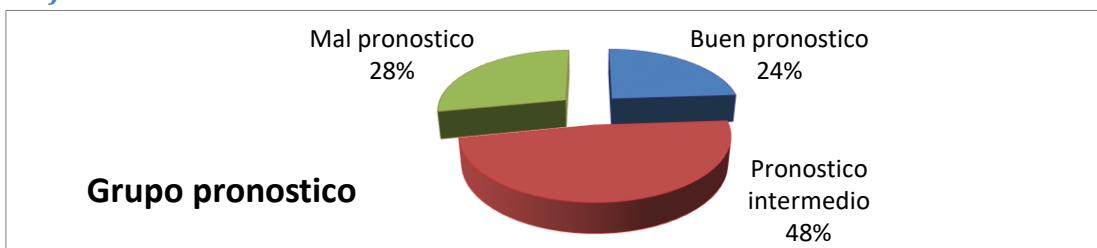
Los que debutan como enfermedad estadio IV tienen grado histológico más alto, grado 3-4 en el 79.6% frente al 45.2 % de los que no debutan como estadio IV. (p 0.000)

No hay diferencias en histología en los que debutan diseminados, más frecuente (90 frente a 10%) carcinoma de células claras. En los T4 es más frecuente el estadio IV de debut (27.6 %). La mayoría de los tumores diseminados de debut son T3-T4 (79.3%), en los no diseminados lo más frecuente es T2-3 (83.6%).

#### 4.1.9 Clasificación pronóstica.

Lo más frecuente es el grupo pronóstico de riesgo intermedio: 47.9%.

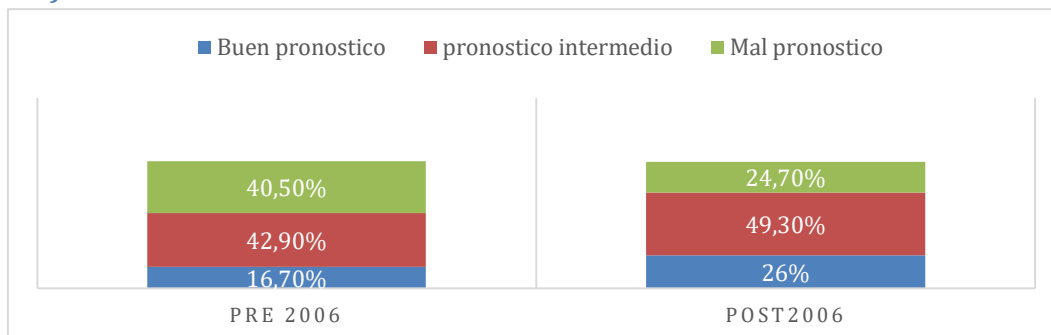
Gráfica 45



#### 4.1.9.1 Por año diagnóstico.

Tanto pre como post 2006, lo más frecuente es el grupo pronóstico de riesgo intermedio.

Gráfica 46



#### 4.1.10 Tratamientos sistémicos.

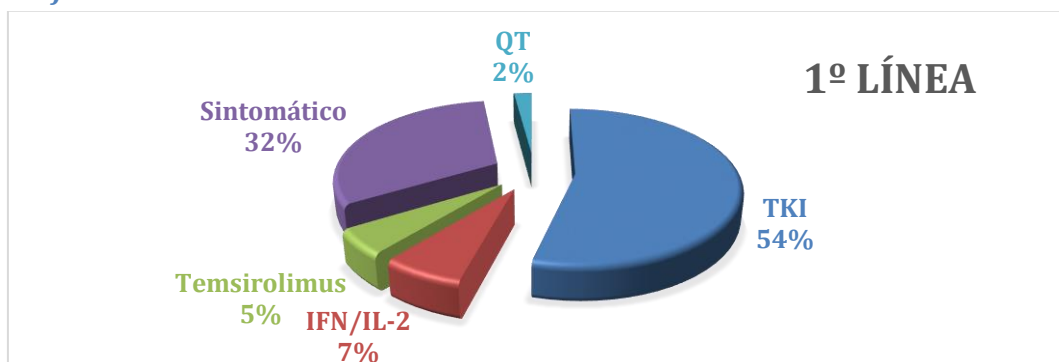
##### 4.1.10.1 Tratamiento de 1º línea.

###### 4.1.10.1.1 Tipo de tratamiento.

Se han creado 5 categorías de tratamiento de 1º línea.

- ITK: Sunitinib, Pazopanib, Sorafenib.
- Interferón - Interleuquina 2 (IFN/IL-2)
- Tamsirolimus.
- Sintomático.
- Quimioterapia.

Gráfica 47



El 54% de los pacientes que se tratan en 1º línea reciben ITK, el 32% tratamiento sintomático, el 7% IFN/IL-2, el 5% Tamsirolimus y el 2% quimioterapia.

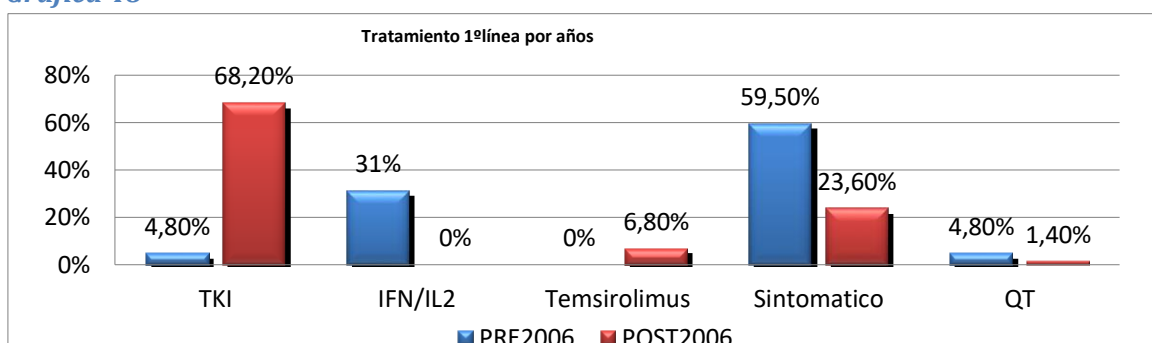
#### 4.1.10.1.2 Por años.

Al analizar el tipo de tratamiento de 1º línea en función de si es pre o post 2006, se puede ver que los tratamientos varían.

Antes del 2006, el 59.5 % de los pacientes recibían únicamente tratamiento sintomático de 1º línea, el 23.8 % recibe Interferón, el 4.8 % recibe Quimioterapia y del 4,8 % recibe ITK.

A partir de enero 2006, ningún paciente recibe Interferón, el 1.4 % recibe QT, el 23.6 % recibe tratamiento sintomático, el 6.5 % recibe Sorafenib, el 60 % recibe Sunitinib y el 6,85 % recibe Temsirolimus.

**Gráfica 48**



#### 4.1.10.1.3 Por categorías pronósticas.

No hay diferencias en el tratamiento de 1º línea en función de la histología ni en función de la categoría pronóstica.

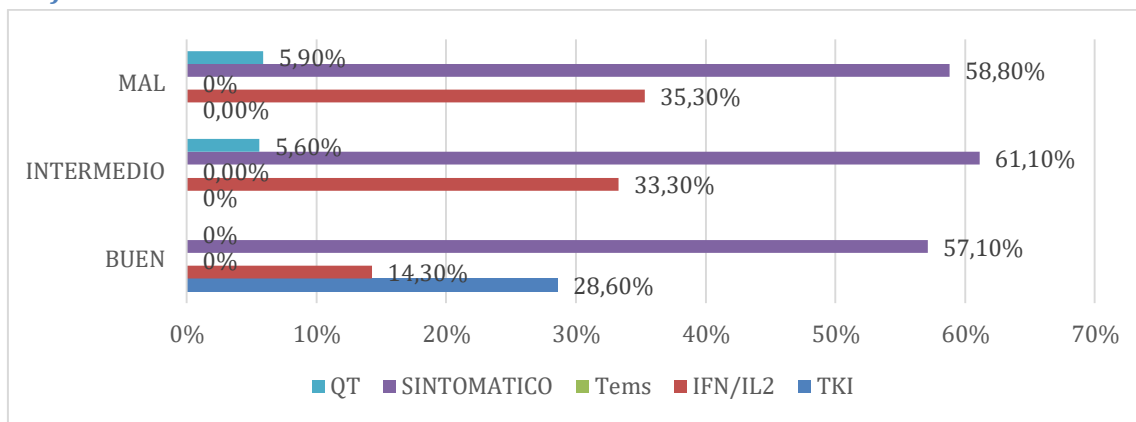
Se observa que hay más % de pacientes tratados sólo de forma sintomática en los de riesgo pronóstico malo, 46.3 % frente al 28.6% de los de riesgo intermedio o 20% de los de buen pronóstico.

**Gráfica 49**



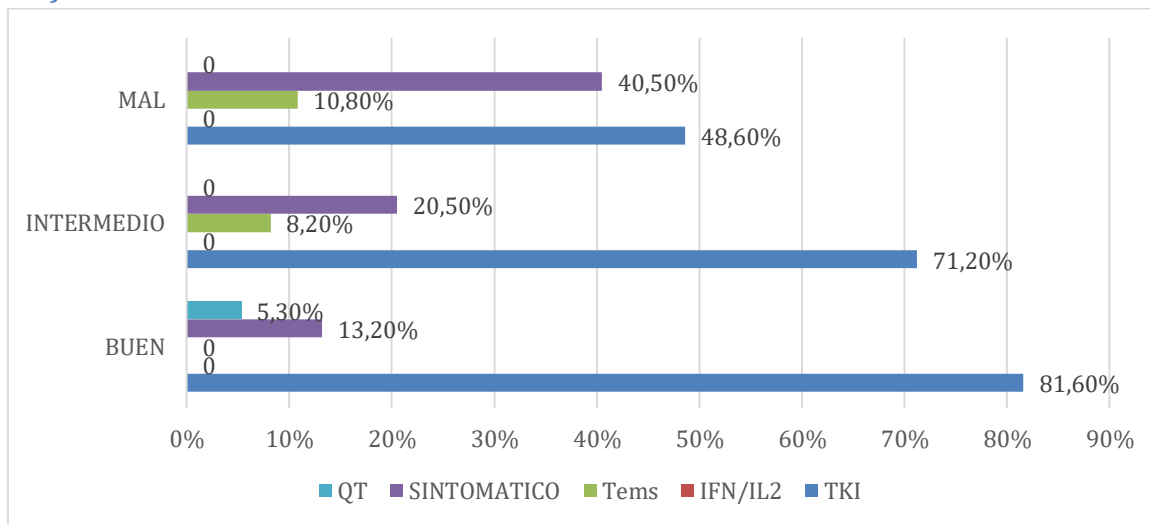
Pre 2006 sólo reciben ITK pacientes de buen pronóstico y casi el 6% de los de pronóstico intermedio y malo reciben QT.

Gráfica 50



Post 2006 ningún paciente recibe IFNa o IL-2, reciben tratamiento sintomático el 40.5 % de los pacientes de mal pronóstico frente al 20.5 de los de riesgo intermedio y el 13.2% de los de buen pronóstico. En los de buen pronóstico reciben ITK el 81.6%, ninguno recibe Tamsirolimus y el 5.3 % son tratados con quimioterapia. Se administra Tamsirolimus en el 10.8 % de los pacientes de mal pronóstico y en el 8.2 % de los de riesgo intermedio.

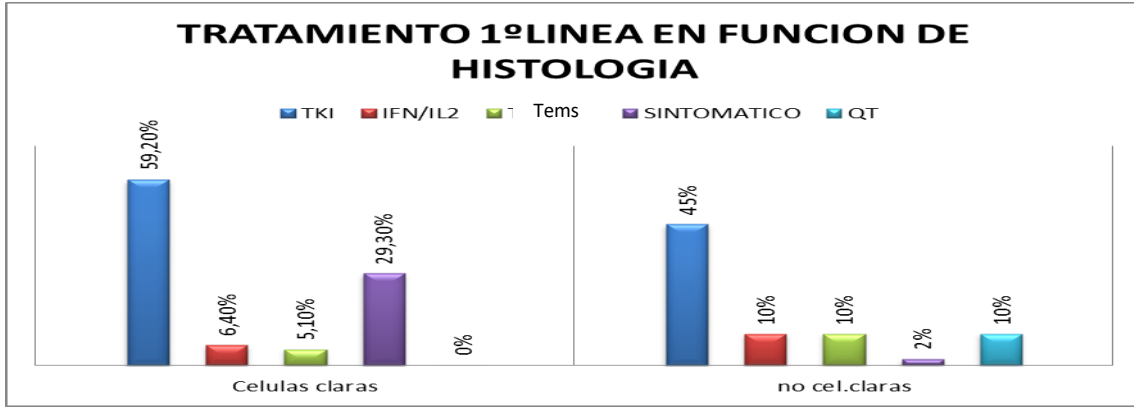
Gráfica 51



#### 4.1.10.1.4 Por histología.

No hay diferencias en el tratamiento de 1º línea en función de la histología.

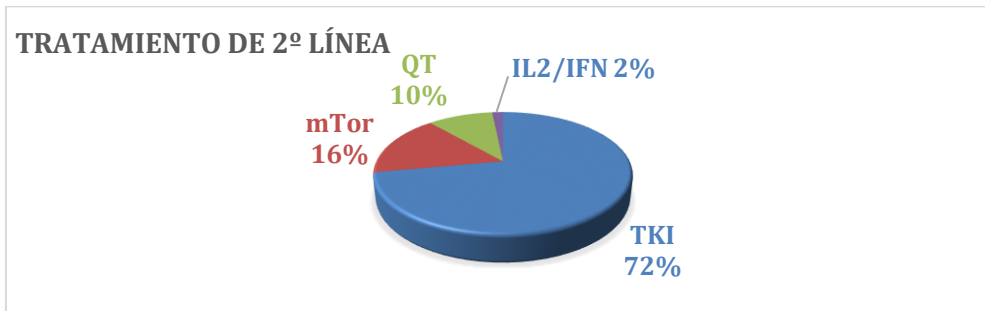
Gráfica 52



4.1.10.2 Tratamiento de 2º y 3º línea.

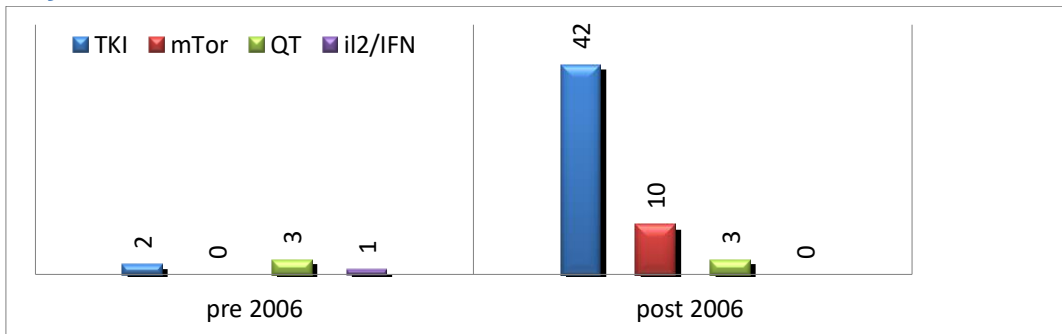
61 pacientes reciben tratamiento de 2º línea. 16 pacientes (8.3 %) nunca progresan y no reciben 2º línea. 3 nunca llegan a recibir tratamiento porque se operan y no recidivan. 2 de los que reciben tratamiento sintomático tienen únicamente afectación ganglionar y nunca progresan. Los otros 11 reciben Sunitinib.

Gráfica 53



Antes del 2006 sólo 6 pacientes reciben tratamiento de 2ª línea (2 ITK, 3 QT y 1 IFN) frente a 55 post 2006.

Gráfica 54



De los pacientes en los que se llega a plantear una 3º línea de tratamiento (60 pacientes) el 45% (27) reciben únicamente tratamiento sintomático, el 15% (9) Everolimus, el 10% Temsirolimus y el 10% no progresan a la 2º línea.

Antes del 2006 todo el que progresaba a 2º línea recibía tratamiento sintomático. No hay 3º línea de tratamiento pre 2006.

A partir del 2006, el 40.7 % reciben tratamiento sintomático, el 16.7 % recibe Everolimus, el 11% Temsirolimus, el 7.4 % Sunitinib, el 9.3 % Pazopanib y el 5.6 % QT.

#### **4.1.10.3 Respuestas.**

##### **4.1.10.3.1 Respuesta al tratamiento de 1º línea.**

Se observa respuesta completa en el 3% de los pacientes, respuesta parcial en el 26 %, enfermedad estable en el 14% y enfermedad progresiva en el 57 %.

**Gráfica 55**



##### **4.1.10.3.1.1 Respuestas a 1º línea en función del grupo pronóstico.**

Respuesta Completa:

- 8,9 % de pacientes de buen pronóstico.
- 1,9% de pacientes de mal pronóstico.

Respuesta parcial en el

- 35.6% de buen pronóstico.
- 30.8% de pronóstico intermedio.



- 11.1 % de mal pronóstico.

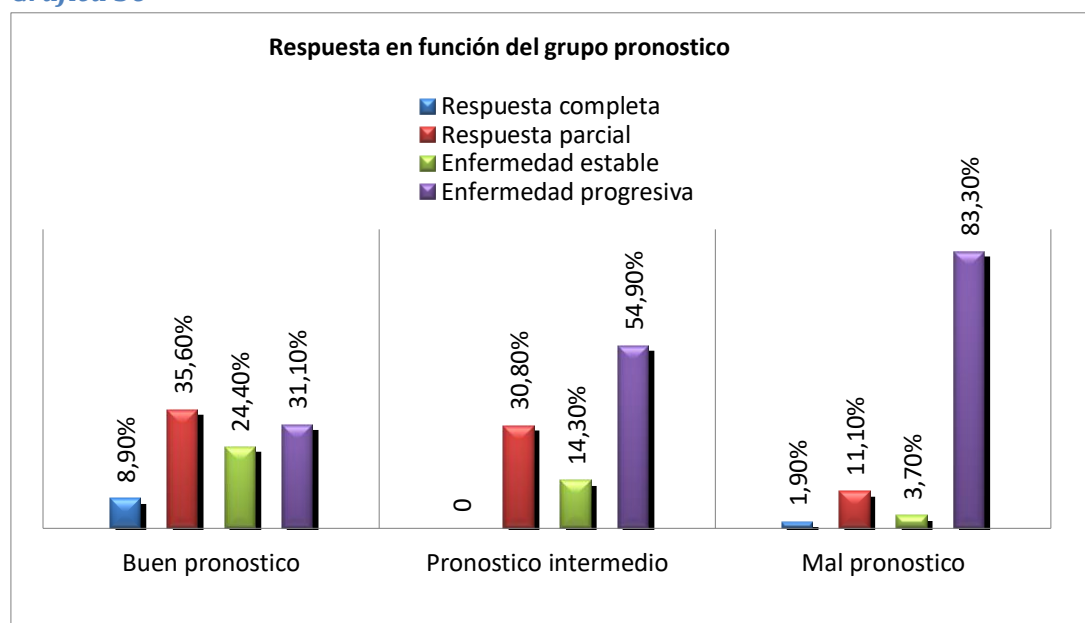
Enfermedad estable en el

- 24% de buen pronóstico.
- 14.3% de pronóstico intermedio.
- 3.7% de mal pronóstico.

Enfermedad progresiva en el

- 83.3 % de mal pronóstico.
- 54.9% de pronóstico intermedio.
- 31.1% de buen pronóstico.

**Gráfica 56**

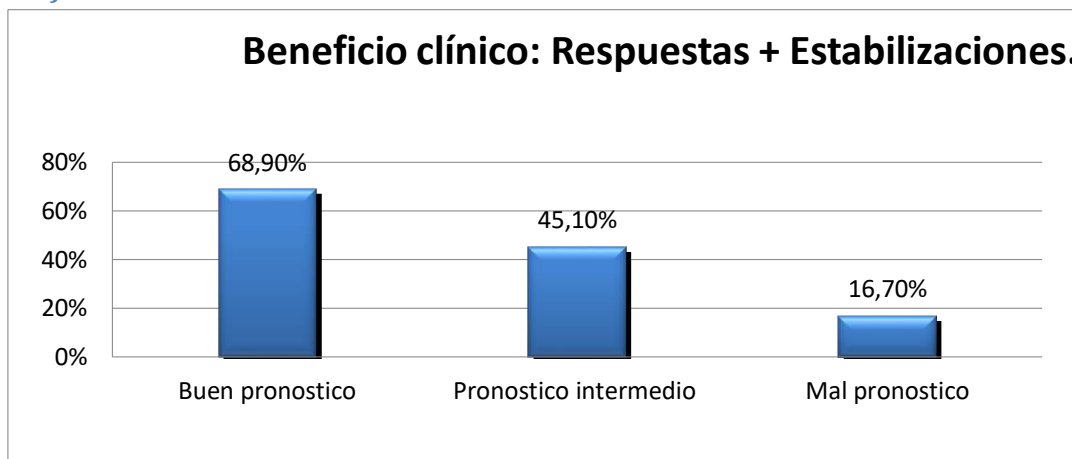


#### 4.1.10.3.1.2 Beneficio clínico.

Beneficio clínico: respuestas+ estabilizaciones.

Se consigue beneficio clínico en el 68.9 % de los pacientes de buen pronóstico, en el 45,10 % de los de pronóstico intermedio frente al 16.7 % en los de mal pronóstico.

Gráfica 57



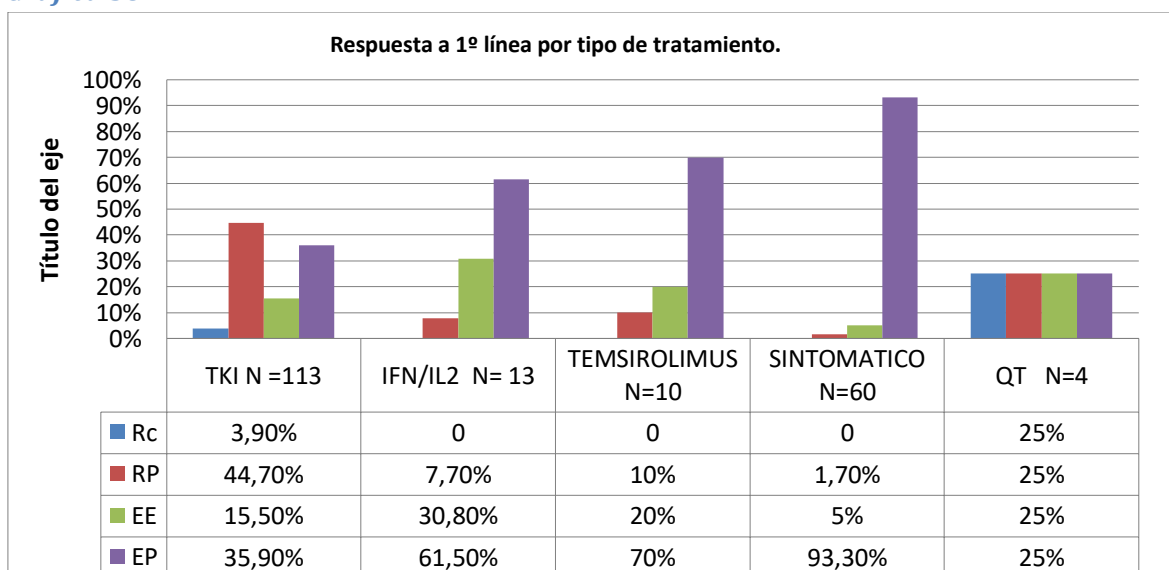
Pre 2006 hay respuesta parcial en 3 pacientes, uno del año 2005 que recibe quimioterapia y tiene histología de carcinoma con patrón ductal - tubular y desmoplasia estromal. Otro del año 2003 que recibe tratamiento con Interleuquina 2, tipo histológico de células claras y el tercero del año 2003 que recibe tratamiento con interferón y tiene histología desconocida.

4.1.10.3.1.3 Respuestas a 1º línea en función del tratamiento recibido.

10 pacientes reciben Interferón en 1º línea y se consigue el 15.4% de todas las estabilizaciones y el 5.5 % de todas las progresiones. No hay respuestas.

De los pacientes que se tratan con Sunitinib el 42 % consiguen respuesta parcial que supone el 84 % de todas las respuestas parciales. El 80% de las respuestas completas son por Sunitinib y el otro 20% (1 paciente) por Quimioterapia.

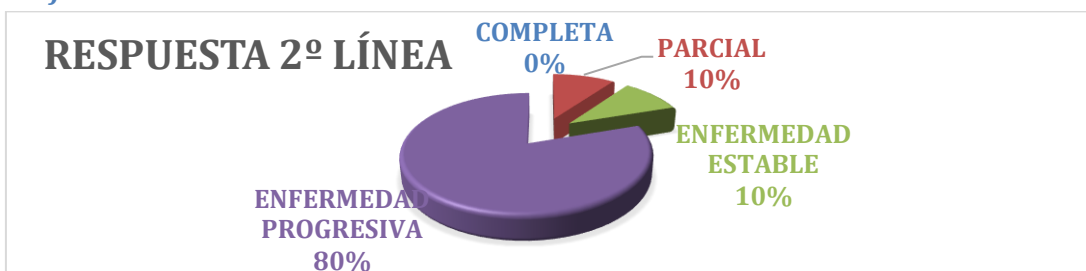
Gráfica 58



#### 4.1.10.3.2 Respuesta al tratamiento de 2º línea.

No se consigue ninguna respuesta completa con el tratamiento de 2º línea, 10% respuestas parciales, 10% Enfermedad estable y 80% de enfermedad progresiva.

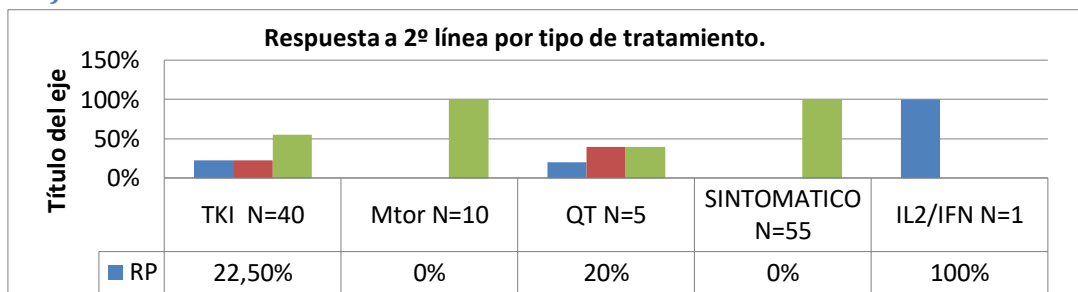
Gráfica 59



#### 4.1.10.3.2.1 Respuestas en función del tratamiento recibido.

Con los ITK el 22.5 % presentan respuesta parcial y el 22.5 % enfermedad estable. Ningún paciente responde a inhibidores de mTOR. Un paciente recibe IFN y presenta respuesta parcial. 5 pacientes reciben quimioterapia, el 40% tienen enfermedad estable y el 20% respuesta parcial.

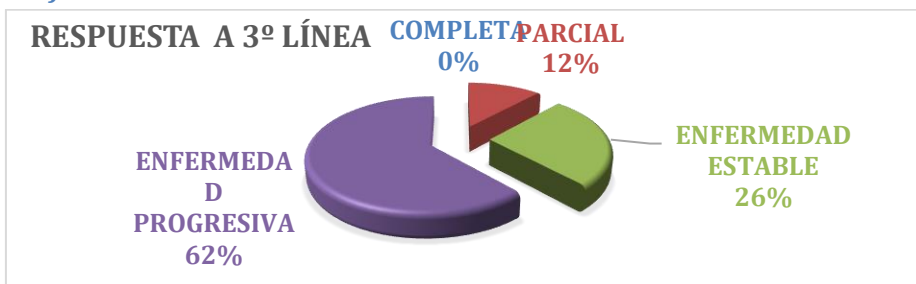
Gráfica 60



#### 4.1.8.1.3 Respuestas a tratamiento de 3º línea.

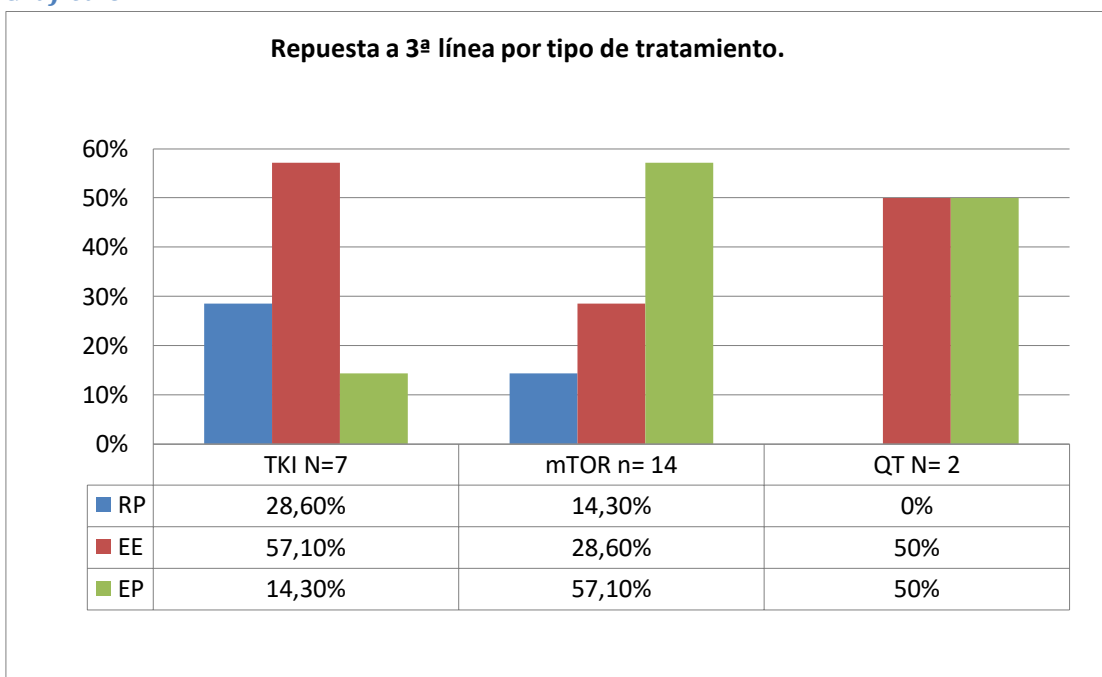
Únicamente reciben tratamiento de 3º línea 23 pacientes de nuestra serie. No se consigue ninguna respuesta completa con el tratamiento de 3º línea. Se han recogido 12% respuestas parciales, 26% enfermedad estable y 62% Enfermedad progresiva.

Gráfica 61



4.1.10.3.3.1 Respuesta a 3ª línea en función del tratamiento recibido

Gráfica 62

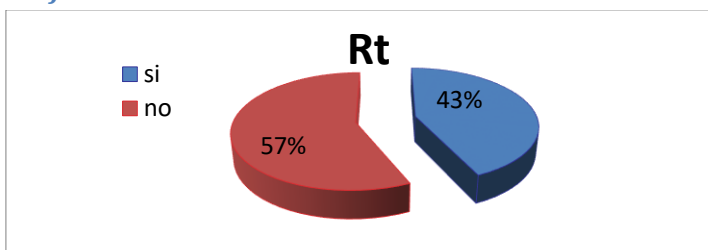


En tercera línea responden de forma parcial el 28,6 % de los pacientes tratados con ITK y el 14,3% de los tratados con inh mTOR pero ninguno de los tratados con quimioterapia. Se consiguen 57,1% de estabilizaciones con ITK y 28,6% con inh mTOR.

#### 4.1.11 Radioterapia.

El 43 % de los pacientes estudiados reciben tratamiento con radioterapia en algún momento de su evolución.

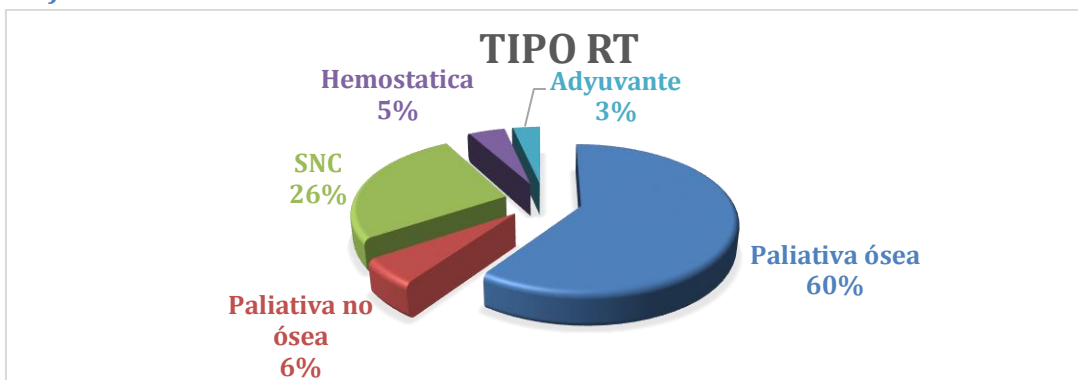
Gráfica 63



##### 4.1.11.1 Tipo de RT.

No hay diferencias en el tipo de Radioterapia por años.

Gráfica 64

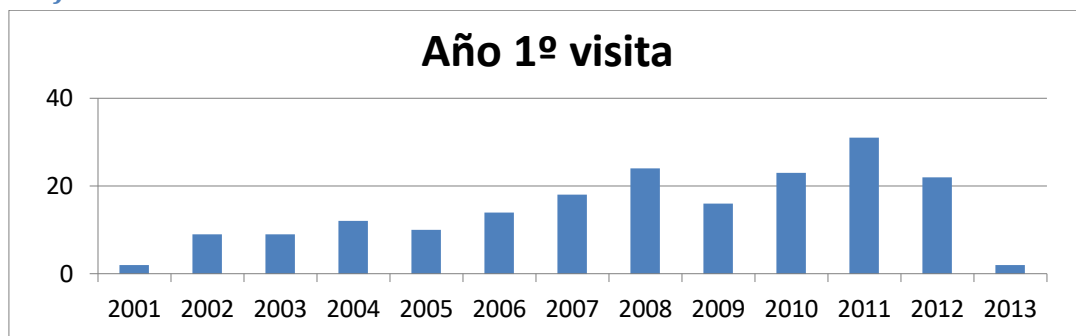




## 4.2 Análisis de supervivencia.

Se analiza el número de pacientes atendidos en CCEE de Oncología Médica por año de 1º visita.

*Gráfica 65*



Se crean 2 categorías, un periodo hasta dic 2005 y el otro a partir de enero 2006, que es cuando se aprueba el uso de los primeros ITK.

Solamente el 22% de la población analizada se visitó antes del 2006.

### 4.2.1 Supervivencia Global.

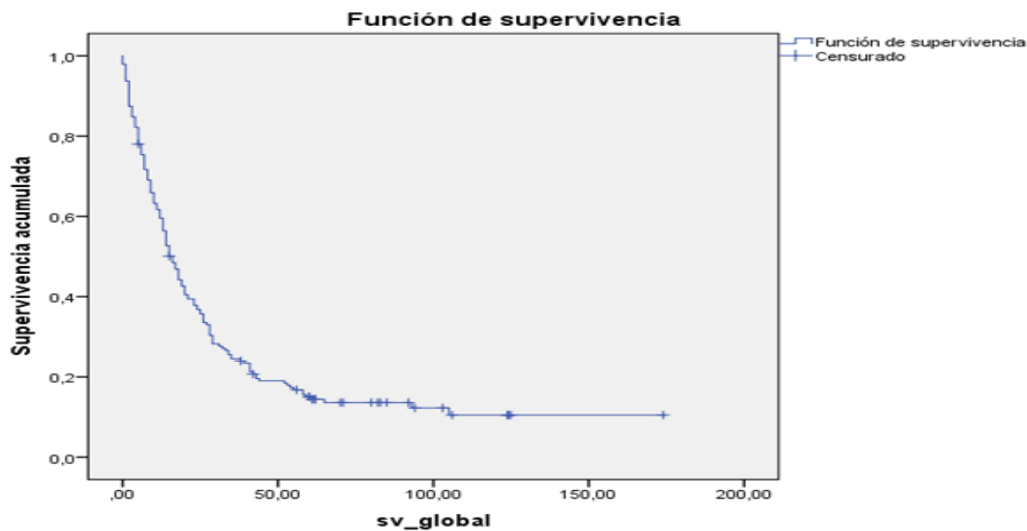
En relación a los pacientes con cáncer renal diseminado de nuestra serie se han documentado 162 (85.93 %) fallecimientos, de los cuales 7 (4.3 %) casos corresponden a muertes por causas diferentes al cáncer.

Las muertes no causadas por el cáncer de deben a enfermedad diverticular del colon, perforación diverticular colon sigmoideo, peritonitis generalizada y sepsis secundarias, infección de fractura patológica fémur izdo por vía hematogena por *Enterococcus faecalis*, fallo multiorgánico en el postoperatorio de nefrectomía paliativa, disminución del nivel de conciencia y fallecimiento sin causa aclarada.

El 14.1% de los pacientes siguen vivos en el momento del cierre de la recogida de datos. Se alcanza una mediana de seguimiento de 13 meses (rango intercuartil 5-26 meses) para los pacientes que fallecen y de 71 meses (rango intercuartil 60-103 meses) para los que siguen vivos en el momento del cierre de la recogida de datos.

La probabilidad de seguir vivo al año para todos los pacientes de este estudio es del 59,6 %, 24,5 % a los 3 años y 15 % a los 5 años.

**Gráfica 66** Función de SG para todos los pacientes.



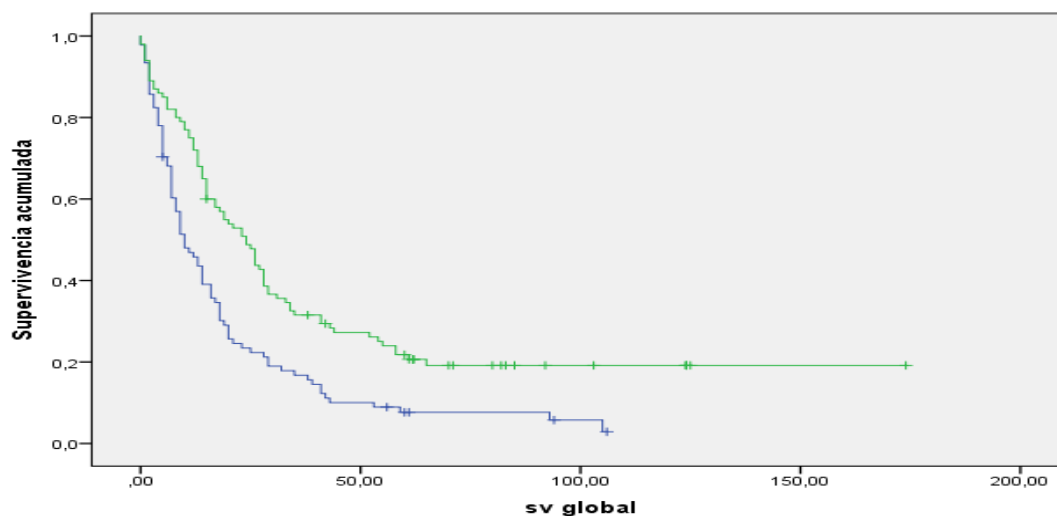
En los pacientes que debutan con enfermedad metastásica la probabilidad de seguir vivo al año es del 45,8 %, 16,7 % a los 3 años y menos del 1% % a los 5 años.

**Tabla 11**

Supervivencia	1 año	3 años	5 años
Todos	59.6%	24.5%	15%
Estadio IV debut	45.8%	16.7%	0.77%
Localizado debut	90%	62%	34%
Todos desde estadio IV	60%	24%	14%

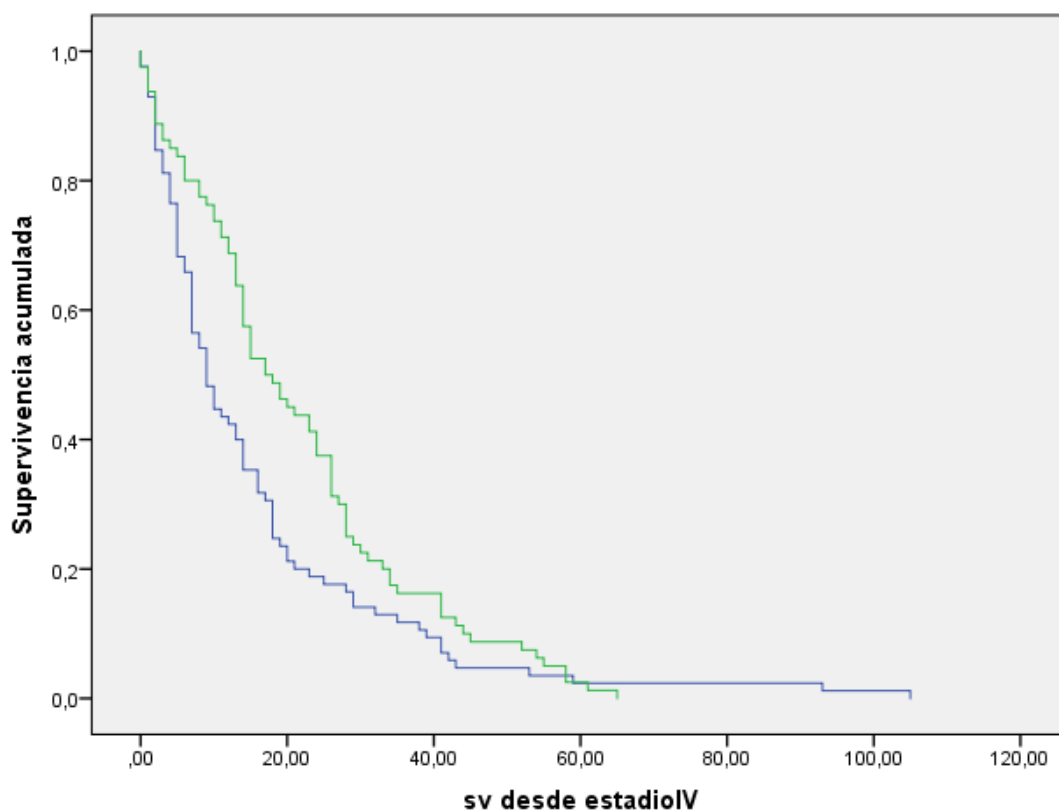


**Gráfica 67** Función de SG para las pacientes con enfermedad metastásica al diagnóstico (azul) y enfermedad localizada al diagnóstico.  $P < 0,001$



Si analizamos la SG para todos los pacientes con carcinoma renal metastásico desde el momento que se diagnostica enfermedad metastásica (gráfico 68), se observa que la supervivencia al año, los 3 años y 5 años son muy similares a los que se obtienen al analizar la SG desde el momento de diagnóstico del tumor renal, aunque como se puede ver en el siguiente gráfico la supervivencia tras el diagnóstico de enfermedad metastásica es mayor si el debut es con enfermedad localizada. ( $p 0,025$ )

**Gráfica 68** SG desde diagnóstico de enfermedad estadio IV, debut localizado (verde) y debut diseminado (azul)



#### 4.2.1.1 Análisis Univariante de Factores Pronósticos Clásicos.

##### 4.2.1.1.1 SG en función de la edad.

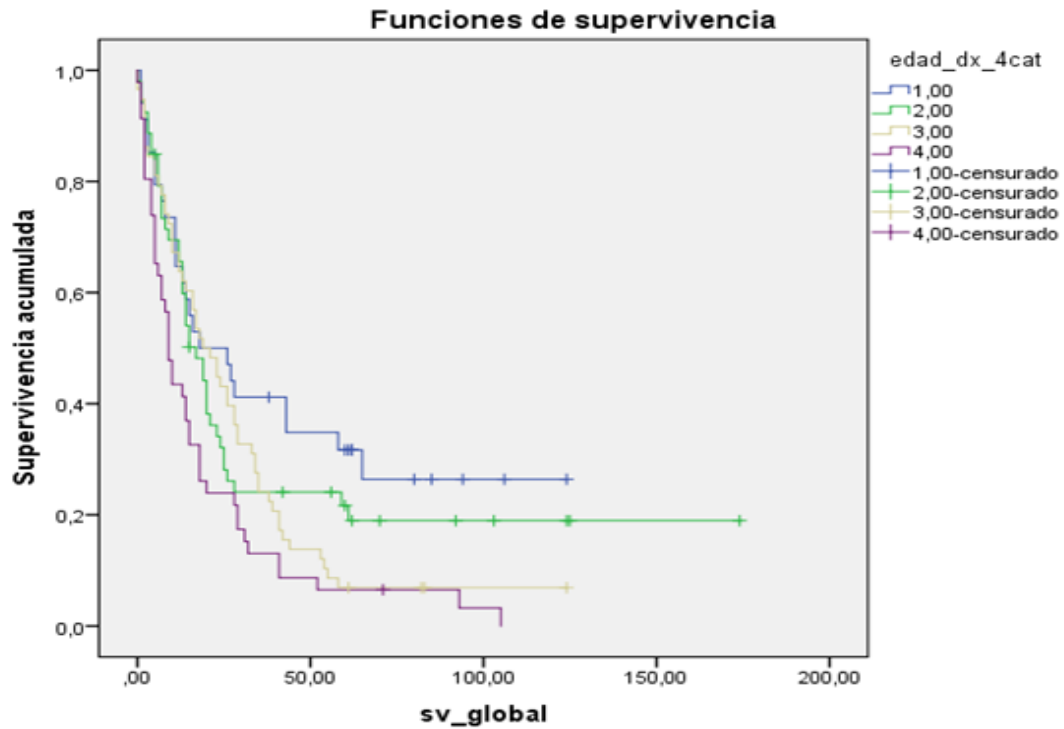
Al analizar la SG en función de la edad (en cuatro categorías) se observan diferencias significativas, a mayor edad menor SG.

Tabla 12

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
Edad				Límite inferior	Límite superior	0,004
<50	47,3	18	9,7	0,8	35,1	
50-59	45,8	17	2,6	11,7	22,2	
60-70	28,1	19	3,8	11,5	26,4	
>70	18,5	9	1,1	6,7	11,2	

Gráfica 69

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según edad al diagnóstico del tumor 1°. (<50,50-59,60-70,>70)



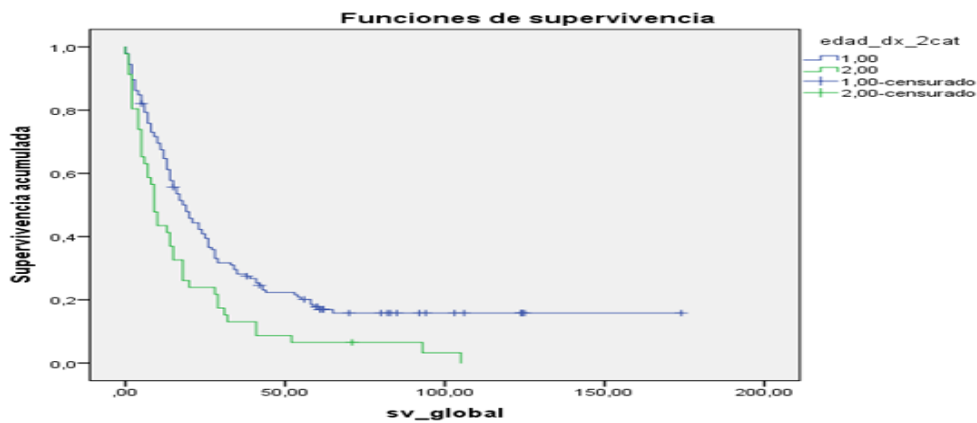
Si dividimos la edad en dos categorías (hasta 70 años o más) las diferencias todavía son más significativas.

**Tablas13**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
<b>Edad</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>0,001</b>
≤70	43,51	19	2,22	14,6	23,3	
>70	18,56	9	1,12	6,7	11,21	

**Gráfica 70**

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según edad al diagnóstico en dos. ( $\leq 70, >70$ ).



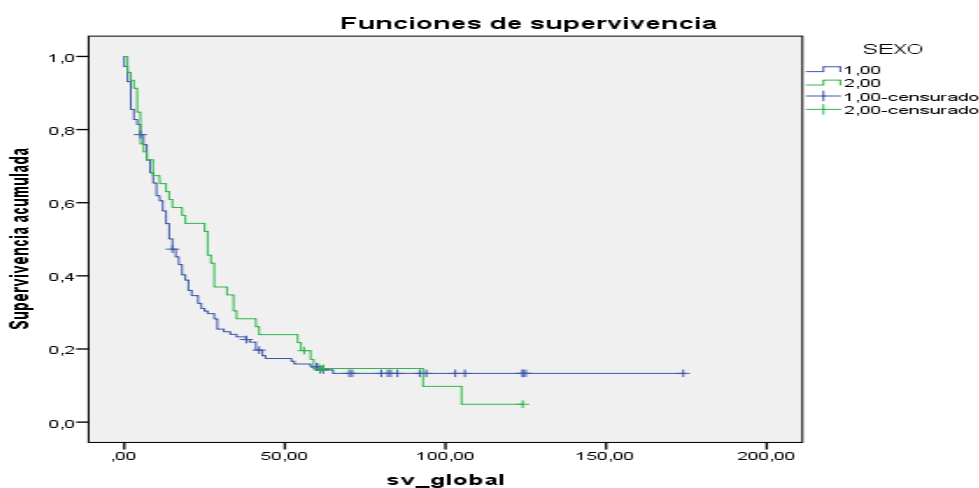
#### 4.2.1.1.2 Supervivencia global en función del sexo.

Al analizar la SG en función del sexo no se observan diferencias significativas.

**Tabla 14**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95	<u>P log Rank</u>
<b>Sexo</b>				Límite inferior    Límite superior	<b>0,430</b>
<b>Hombre</b>	<b>37,2</b>	<b>15</b>	<b>1,4</b>	<b>12,2    17,7</b>	
<b>Mujer</b>	<b>33,8</b>	<b>26</b>	<b>5,0</b>	<b>16,0    35,9</b>	

**Gráfica 71** Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según sexo. (Hombre/mujer)



#### 4.2.1.1.3 Supervivencia global en función de la Unidad renal.

Al analizar la SG en función de la unidad renal (1 derecho 2 izquierdo) no se observan diferencias significativas.

**Tabla 15**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
<b>Unidad Renal</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>0,384</b>
<b>Dcho.</b>	<b>39,3</b>	<b>16</b>	<b>2,4</b>	<b>11,1</b>	<b>20,8</b>	
<b>Izqdo.</b>	<b>28,7</b>	<b>15</b>	<b>1,7</b>	<b>11,5</b>	<b>18,4</b>	

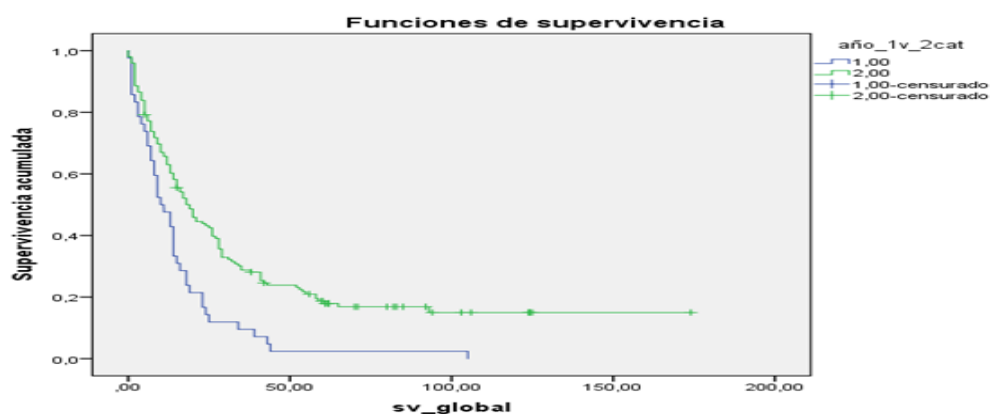
4.2.1.1.4 Supervivencia global en función de año de diagnóstico de la enfermedad.

Al analizar la SG en función del años de 1º consulta en consulta externa de Oncología Médica (Pre y post 2006) sí se observan diferencias significativas con una  $p < 0.0001$ . Obtenemos mejor SG para los pacientes atendidos a partir del 2006.

**Tabla 16**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
<b>Año diagnostico</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Pre 2006</b>	<b>15,2</b>	<b>10</b>	<b>2,3</b>	<b>5,4</b>	<b>14,5</b>	
<b>Post 2006</b>	<b>43,4</b>	<b>19</b>	<b>2,2</b>	<b>14,5</b>	<b>23,4</b>	

**Gráfica 72.** Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según año de visita en consulta externa de Oncología Médica. (Pre y post 2006)



#### 4.2.1.1.5 Supervivencia global en función del 1º síntoma al diagnóstico.

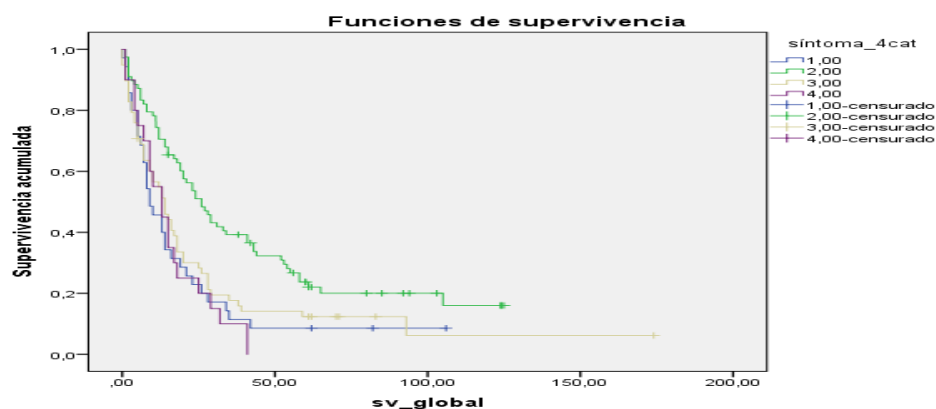
Al analizar la SG en función del 1º síntoma se observan diferencias significativas. Los pacientes que debutan con hematuria presentan medianas de SG mayores.

**Tabla 17**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		<u>P log Rank</u>
<b>1º síntoma</b>				Límite infer	Límite superior	<b>0,001</b>
<b>Dolor</b>	20,4	9	2,2	4,6	13,3	
<b>Hematuria</b>	43,2	26	3,4	19,1	32,8	
<b>Resto</b>	28,4	14	2,6	8,7	19,22	
<b>Hallazgo</b>	15,4	13	3,3	6,4	19,54	

**Gráfica 73**

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según 1º síntoma al diagnóstico: Dolor, Hematuria, Resto (masa, Síndrome de Stauffer, varicocele, Síndrome constitucional y otros) y hallazgo.



#### 4.2.1.1.6 Supervivencia global en función de la Cirugía tumor 1º.

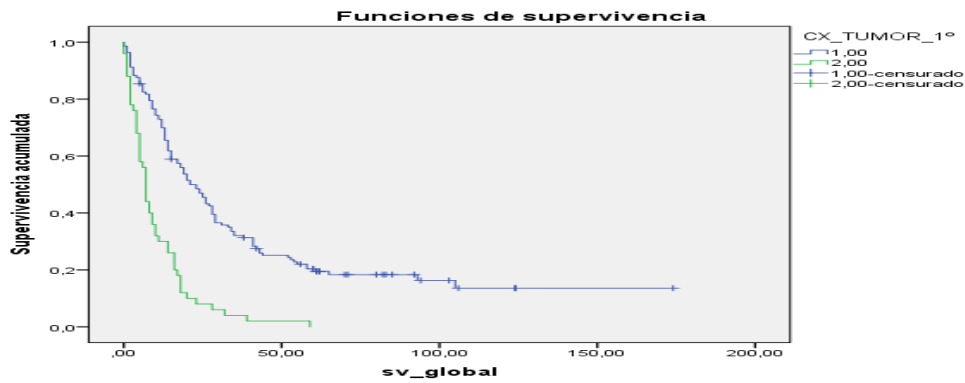
Al analizar la SG en función de si se ha intervenido el tumor 1º o no, sí se observan diferencias significativas tanto en todos los pacientes como en los que debutan con estadio IV. La SG para los que no se intervienen es similar para ambos grupos.

Tabla 18

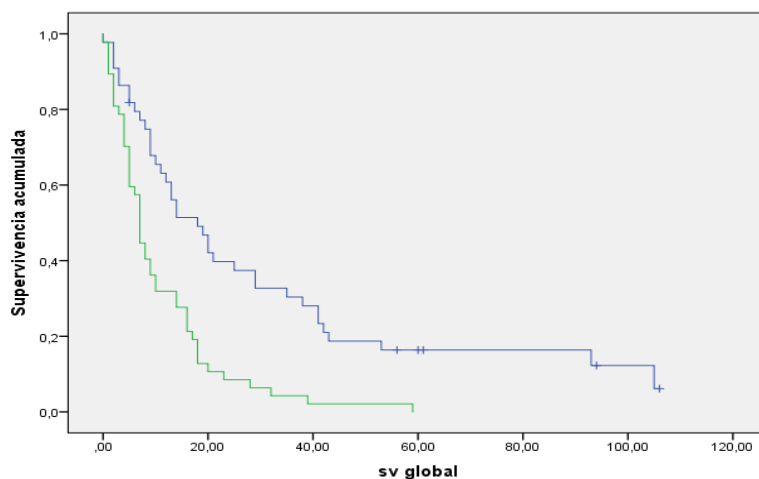
SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95	P log Rank
Cirugía tumor1°				Límite inferior    Límite superior	<b>P &lt;0,0001</b>
Si	45,2	21	2,7	15,6    26,3	
No	10,3	7	0,58	5,8    8,14	
SI IV	31,4	18	3,8	10,54    25,45	
No IV	10,7	7	0,56	5,88    8,11	

Gráfica 74

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según si se han intervenido el tumor 1° o no. (1 sí 2 no)



Gráfica 75 Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado de debut según si se han intervenido el tumor 1° o no. (Sí: azul no: verde)



#### 4.2.1.1.7 Supervivencia global en función del tipo cirugía.

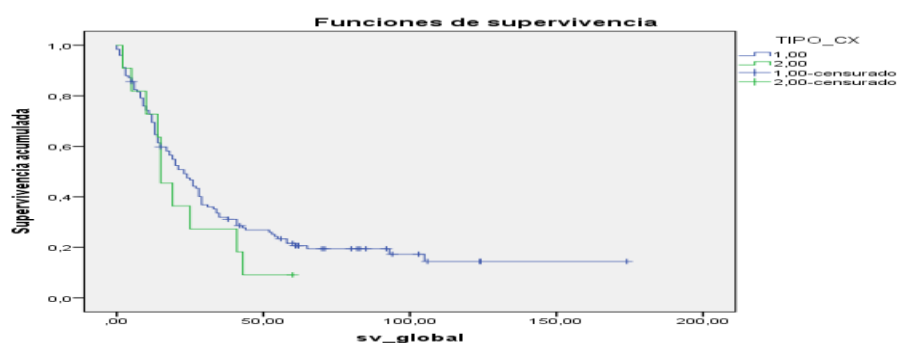
Al analizar la SG en función tipo de intervención. (1 Nefrectomía radical 2 Nefrectomía con cavotomía.) No se observan diferencias significativas.

**Tabla 19**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		<u>P log Rank</u>
<b>Tipo de cirugía</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>0,351</b>
N.radical	46,6	23	2,9	17,2	28,7	
N.radical+Ca votomia	22,6	15	2,7	9,6	20,3	

**Gráfica 76**

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según tipo de intervención. (1 Nefrectomía radical 2 Nefrectomía con cavotomía.)



#### 4.2.1.1.8 Supervivencia global en función de tipo histológico en 2 categorías.

Al analizar la SG en función del tipo histológico se observan diferencias significativas.

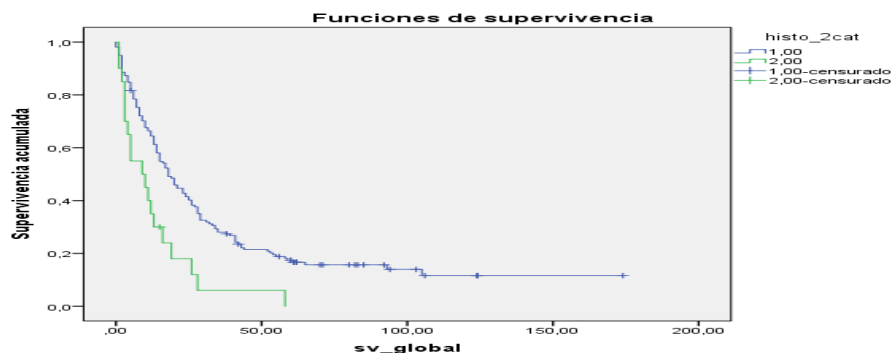
**Tabla 20**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		<u>P log Rank</u>
<b>Tipo histológico</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>0,001</b>
Células claras	40,1	18	2,0	13,9	22,0	
No c.claras	12,9	9	5,5	0,0	19,9	



### Gráfica 77

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según tipo histológico (1 células claras, 2 no células claras)



4.2.1.1.9 Supervivencia global en función del estadiaje al diagnóstico.

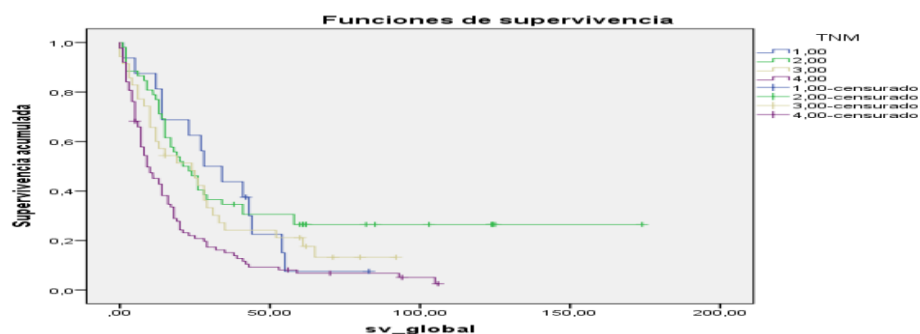
Al analizar la SG en función del estadio se observan diferencias significativas.

Tabla 21

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95	P log Rank
Variable					
Estadio				Límite inferior    Límite superior	<b>&lt;0,0001</b>
I	33,3	28	7,0	14,2    41,7	
II	59,8	21	3,6	13,9    28,0	
III	30,3	24	7,4	9,4    38,5	
IV	19,4	9	2,1	4,8    13,1	

### Gráfica 78

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según estadio.



### Evolución de los estadios I que fallecen.

- 1-Metastasis ósea mandibular con necrosis que contraindica tratamiento sistémico.
- 2-Progresion ósea con compresión medular, ECOG 3 que contraindica tratamiento sistémico.
- 3-Infeccion de fractura patológica de fêmur izquierdo (Enterococcus faecalis), fallo multiorgânico.
- 4-Progresion ósea, parálisis infantil que hace que no reciba tratamiento sistémico.
- 5-Hemoptisis masiva por metástasis tiroidea infiltrante en progresión.
- 6-Diseminacion múltiple, insuficiencia respiratoria.
- 7-Insuficiencia respiratoria secundaria y extensa afectación pleura-pulmonar.
- 8-Derrame pleural derecho. Tromboembolismo pulmonar.
- 9-Carcinomatosis peritoneal, progresión.
- 10-Progresion ósea multitratada. Metástasis endobronquiales. Adenopatías retroperitoneales. Derrame pericárdico. Metástasis pulmonar LSI.
- 11-Progresion tiroidea y pulmonar multitratada.
- 12-Progresion pleura-pulmonar multitratada.
- 13-Progresion visceral, pulmonar y ósea.

#### 4.2.1.1.10 Supervivencia global en función del Grado

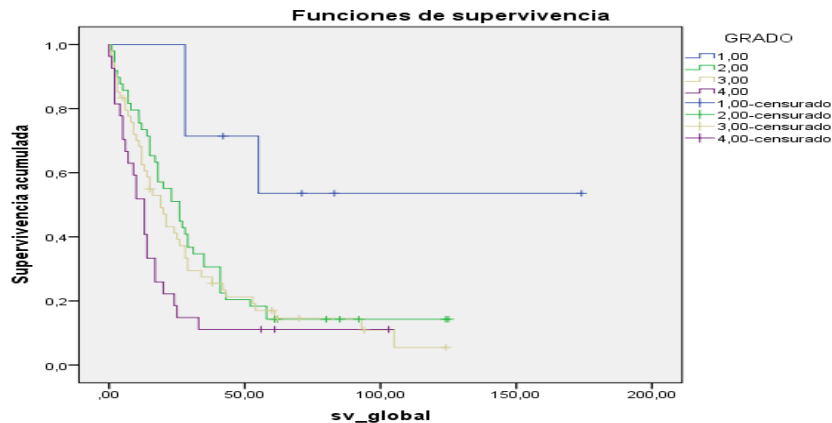
Al analizar la SG en función el grado de diferenciación se observan diferencias significativas.

**Tabla 22**

SG	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		<u>P log Rank</u>
meses						
<b>Grado</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>0,006</b>
<b>I</b>	<b>111,0</b>	-	-	-	-	

<b>II</b>	<b>37</b>	<b>26</b>	<b>4,1</b>	<b>17,8</b>	<b>34,1</b>
<b>III</b>	<b>32,2</b>	<b>19</b>	<b>3,1</b>	<b>12,9</b>	<b>25</b>
<b>IV</b>	<b>21,2</b>	<b>13</b>	<b>2,0</b>	<b>8,9</b>	<b>17</b>

**Gráfica 79** Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según el grado de diferenciación.



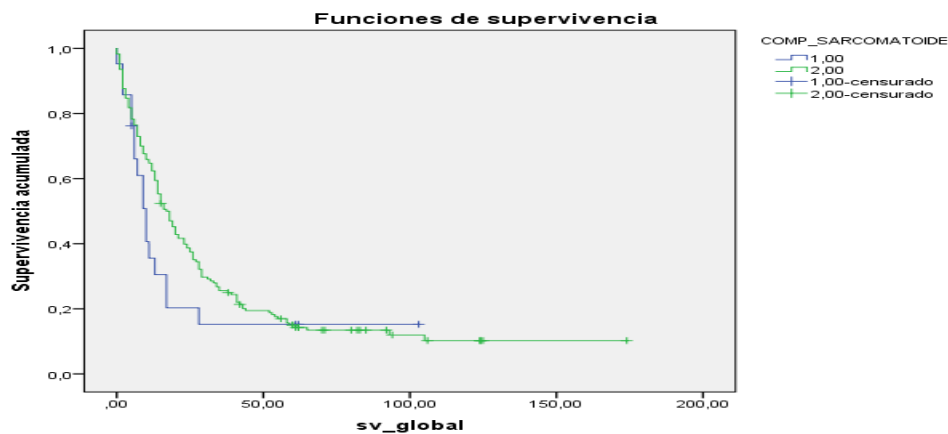
#### 4.2.1.1.11 Supervivencia global en función del componente sarcomatoide.

Al analizar la SG en función del componente sarcomatoide no se observan diferencias significativas.

**Tabla 23**

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		<u>P log Rank</u>
<b>Variable</b>				<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>	<b>0,251</b>
<b>Componente sarcomatoide</b>						
<b>Si</b>	<b>23,6</b>	<b>10</b>	<b>1,6</b>	<b>6,8</b>	<b>13,1</b>	
<b>No</b>	<b>36,8</b>	<b>17</b>	<b>1,8</b>	<b>13,3</b>	<b>20,6</b>	

**Gráfica 80** Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según componente sarcomatoide >10% presente o no.



#### 4.2.1.1.12 Supervivencia global en función del riesgo pronóstico.

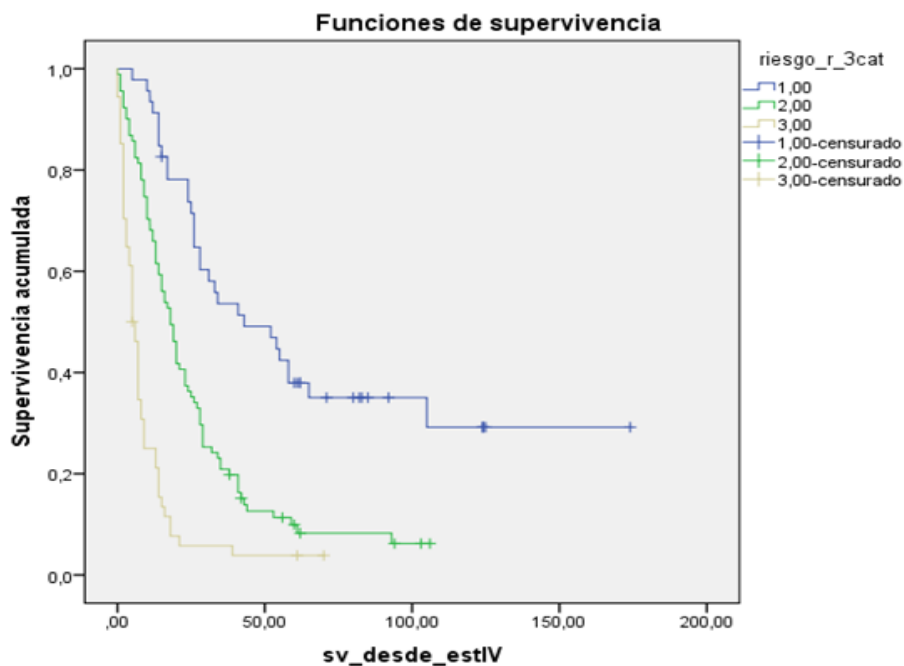
Al analizar la SG en función del riesgo pronóstico se observan diferencias significativas. SG meses desde estadio IV, a peor pronóstico peor SG.

**Tabla 24**

SG	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
<b>Riesgo pronostico</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>0,0001</b>
<b>Bueno</b>	<b>76,5</b>	<b>43</b>	<b>14,0</b>	<b>15,5</b>	<b>70,46</b>	
<b>Intermedio</b>	<b>26,3</b>	<b>18</b>	<b>1,8</b>	<b>14,4</b>	<b>21,5</b>	
<b>Malo</b>	<b>9,5</b>	<b>5</b>	<b>0,7</b>	<b>3,4</b>	<b>6,5</b>	

**Gráfica 81**

Función de SG para todos los pacientes desde que se diagnostica la enfermedad diseminada según riesgo pronóstico. (1 Buen pronóstico 2 Riesgo intermedio 3 mal pronóstico.)



4.2.1.1.12.1 Riesgo pronostico por años.

Al analizar la SG en función del riesgo pronóstico antes y después del 2006 se siguen observando diferencias significativas.

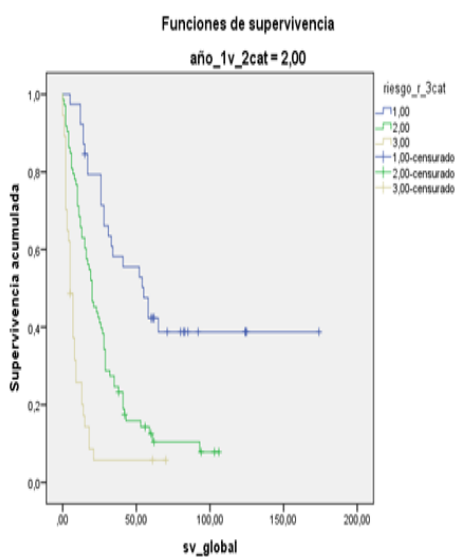
Tabla 25

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
Riesgo pronostico por años				Límite inferior	Límite superior	0,004
						0,000
Bueno	33,1	24	13	0,00	49,6	
Intermedio	15,1	13	3,5	6,0	19,9	
Malo	7,9	6	1,3	3,3	8,6	
Bueno	87,0	55	10,4	34,58	75,4	
Intermedio	29	20	2,8	14,4	25,5	
Malo	10,3	5	0,98	3,0	6,9	

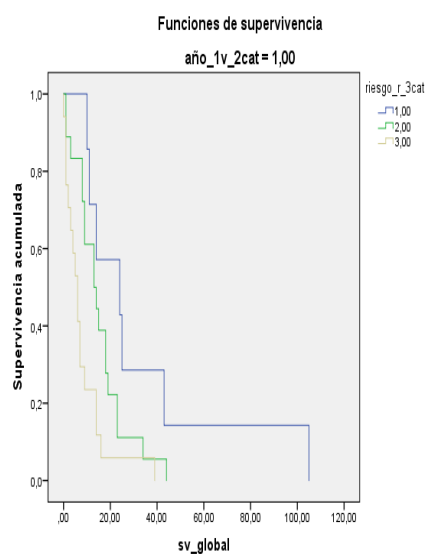
pre2006  post 2006

Función de SG para todos los pacientes pre 2006(gráfico 82) y post 2006 (gráfico 81) con carcinoma renal diseminado según riesgo pronóstico. (1 Buen pronóstico 2 Riesgo intermedio 3 mal pronóstico.)

Gráfica 82



Gráfica 83



#### 4.2.1.1.13 Tratamiento 1º línea en 4 categorías.

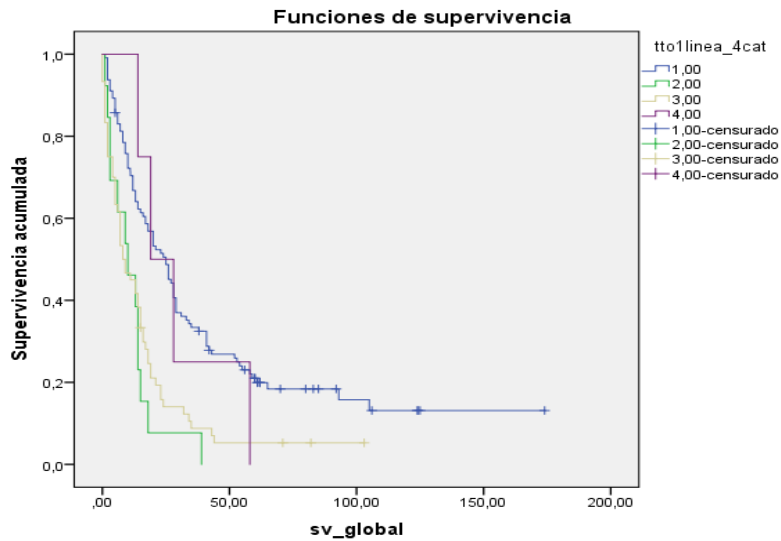
Al analizar la SG en función del tratamiento de 1º línea se observan diferencias significativas.

Tabla 26

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95		P log Rank
Variable				inferior	superior	
<b>Tratamiento 4 cat</b>				Límite inferior	Límite superior	<b>&lt;0,0001</b>
<b>Inh TK-Tem</b>	<b>45,5</b>	<b>25</b>	<b>3,3</b>	<b>18,3</b>	<b>31,6</b>	
<b>INF-IL2</b>	<b>11,3</b>	<b>10</b>	<b>4,1</b>	<b>1,7</b>	<b>18,2</b>	
<b>Sintomático</b>	<b>16,3</b>	<b>8</b>	<b>1,9</b>	<b>4,2</b>	<b>11,7</b>	
<b>QT</b>	<b>29,7</b>	<b>19</b>	<b>7</b>	<b>5,2</b>	<b>32,7</b>	

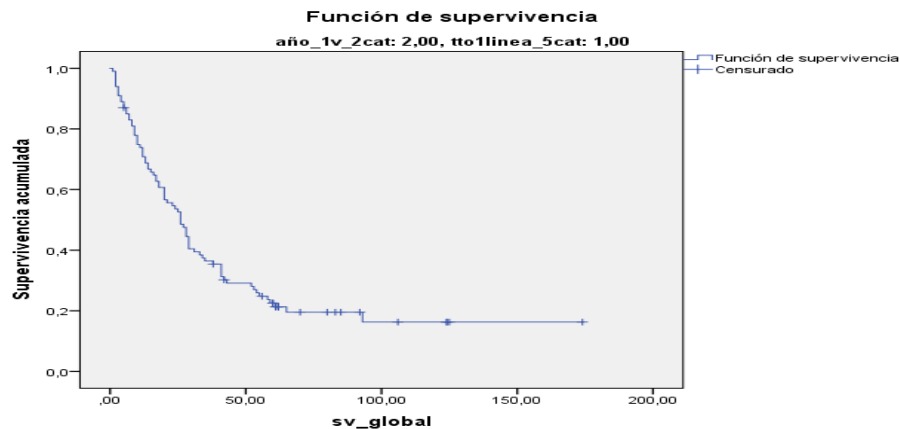
Gráfica 84

Función de SG para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado en función del tratamiento de 1º línea (1: ITK y Tamsirolimus, 2: Interferón - Interleuquina 2, 3: Sintomático.4: Quimioterapia).



Análisis de SG en pacientes post-2006 tratados con ITK en 1ª línea, se alcanza una mediana de SG de 26 meses.

Gráfica 85



4.2.1.1.14 Tratamiento en función de si se suspende el tratamiento por toxicidad.

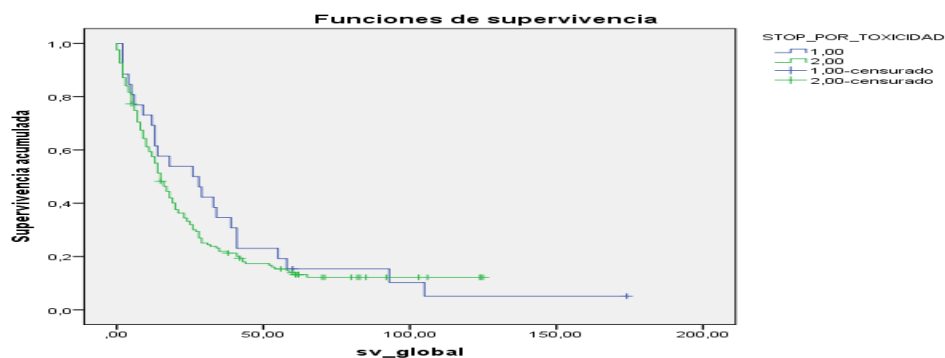
Al analizar la SG en función de si se suspende el tratamiento por toxicidad o no, no se observan diferencias significativas.

Tabla 27

SG meses	Media	Mediana	Mediana	Mediana IC 95		<u>P log Rank</u>
Variable	ES			Límite inferior	Límite superior	
<b>Stop por toxicidad</b>						<b>0,428</b>
Si	37,6	26	9,5	7,2	44,7	
No	29,9	15	1,4	12,0	17,9	

### Gráfica 86

Función de Supervivencia Global para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado en función de si se suspende por toxicidad o no.



#### 4.2.1.1.15 Tratamiento con radioterapia.

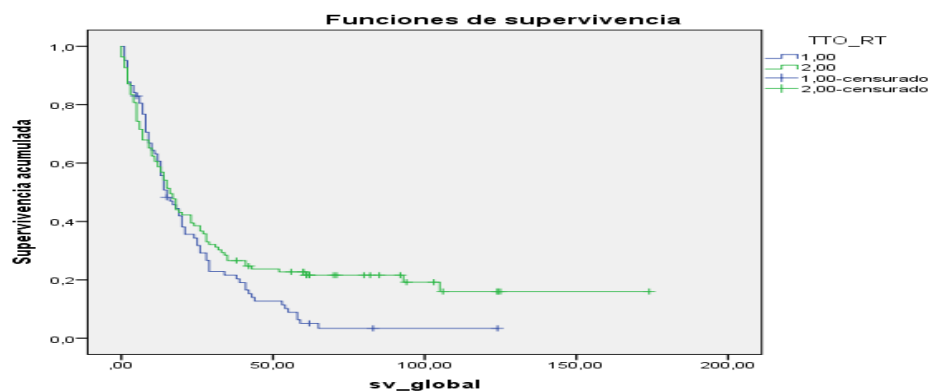
Al analizar la SG en función de si reciben tratamiento con radioterapia o no, no se observan diferencias significativas.

Tabla 28

SG meses	Media	Mediana	Mediana ES	Mediana IC 95	P log Rank
<b>Tratamiento</b>				Límite inferior   Límite superior	<b>0,067</b>
<b>Rt</b>					
<b>Si</b>	<b>23,5</b>	<b>15</b>	<b>2,4</b>	<b>10,1   19,8</b>	
<b>No</b>	<b>44,9</b>	<b>16</b>	<b>1,8</b>	<b>12,3   19,6</b>	

### Gráfica 87

Función de Supervivencia Global para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado en función de si reciben tratamiento Rt o no. (1: Si Rt, 2: no Rt.)





#### 4.2.1.2 Análisis multivariante de factores pronósticos clásicos.

Al analizar las características de la población pre y post 2006 observamos que hay algunos factores que presentan diferencias estadísticamente. Como se puede ver en la tabla 49 hay más pacientes sin afectación vascular post 2006 y hay más pacientes de mal pronóstico pre 2006.

Con la intención de analizar la diferencia de supervivencia entre ambos periodos ajustada por el riesgo pronóstico y la afectación vascular se realiza un análisis multivariado. Se observa que las diferencias siguen siendo significativas.

Realizamos el mismo análisis multivariado añadiendo la variable de tipo de tratamiento de 1º línea con ITK+ Temsirolimus frente al resto de tratamientos (IFN, IL-2, sintomático y QT) y podemos observar que se pierde la diferencia por año de tratamiento pero se mantiene la diferencia significativa por riesgo pronóstico y por tipo de tratamiento.

Por último añadimos las variable de cirugía del tumor 1º si /no y al realizar el análisis multivariado se mantiene la diferencia significativa por riesgo pronóstico y por tipo de tto de 1º línea.

**Tabla 29**

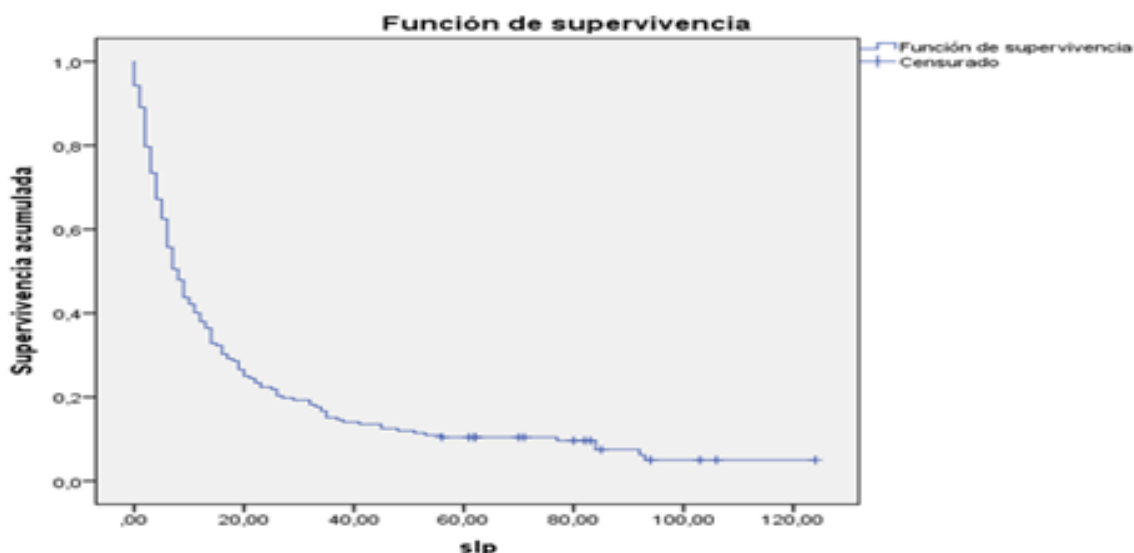
	B	Error estándar	Wald	Sig	Exp B	95 % CI para exp B	
						Inferior	Superior
<b>Año tto</b>	-0,171	0,252	0,46	0,498	0,843	0,515	1,38
<b>Riesgo</b>			29,72	<0.0001			
<b>Intermedio/bueno</b>	0,778	0,224	12,12	0,000	2,17	1,405	3,37
<b>Malo/bueno</b>	1,46	0,270	29,63	0,000	4,33	2,558	7,35
<b>Afec.vascular</b>			0,838	0,658			
<b>v.renal/no afectación</b>	-0,174	0,274	0,403	0,526	0,841	0,491	1,437
<b>v.cava/no afectación</b>	0,183	0,302	0,365	0,546	1,200	0,664	2,17
<b>Tto 1linea</b>	0,455	0,206	4,863	0,027	1,57	1,052	2,361
<b>Cirugía tumor 1º</b>	0,562	0,203	7,652	0,006	1,75	1,17	2,61

#### 4.2.2 Análisis de Supervivencia Libre de Progresión.

La mediana de SLP de los 192 pacientes es de 8 meses (ES 0.9, IC 95%: 6.2-9.7). De los 192 pacientes de la serie hay 15 (7.8%) que no progresan. Todos los pacientes que no progresan tienen histología de células claras, a todos se les ha intervenido del tumor primario y también de alguna de las metástasis que han presentado a lo largo de la evolución, 8 son de pronóstico bueno y 7 de pronóstico intermedio, 4 de ellos debutan con enfermedad diseminada, 6 no llegan a precisar tratamiento sistémico y los otros 9 reciben tratamiento con Sutent.

La probabilidad de seguir vivo libre de progresión a los 6 meses es del 55.7%, al año del 38%, a los 2 años 22%, a los 3 años 15% y a los 5 años no llega al 10%.

Gráfica 88 Función de SLP para todos los pacientes.



##### 4.2.2.1 Supervivencia libre de progresión en función de la edad.

Si tenemos en cuenta la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de la neoplasia renal, no presenta progresión el 20 % (7/35) de los pacientes que son menores de 50 años frente al 2.2% (1/46) de los pacientes mayores de 70 años.

Como se puede ver en la siguiente tabla, los pacientes menores de 50 años (13 meses) y los de la década de los 60 (10 meses) son los que mejor SLP presentan. Se observan diferencias estadísticamente significativas  $p < 0,005$ .

**Tabla 30**

SLP	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	p Log Rank
<b>EDAD</b>						<b>0,005</b>
<50	35	13	48	13	3	
50-59	53	8	18	8	4	
60-70	58	10	23	10	5	
>70	46	5	10	5	2	

Al analizar la SLP en dos grupos de edades (mayores o menores de 70 años) se observa que la diferencia estadística es aún mayor. Los pacientes de 70 años o menores presentan una mediana de SLP de 9 meses frente a los 5 meses de los pacientes mayores de 70 años.

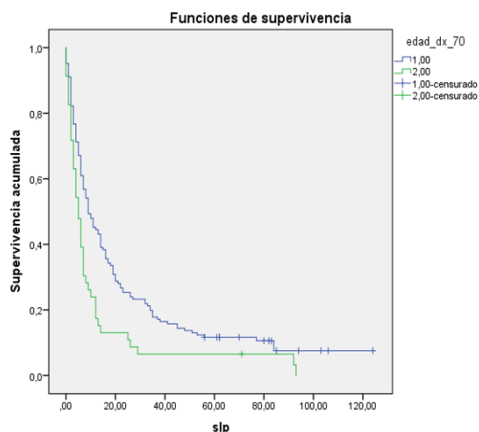
**Tabla 31**

SLP	N	Mediana meses	p Log Rank
<b>EDAD</b>			<b>0,002</b>
<70	146	9	
>70	46	5	

**Gráfica 90**

Función de SLP para todos los pacientes según edad al diagnóstico.

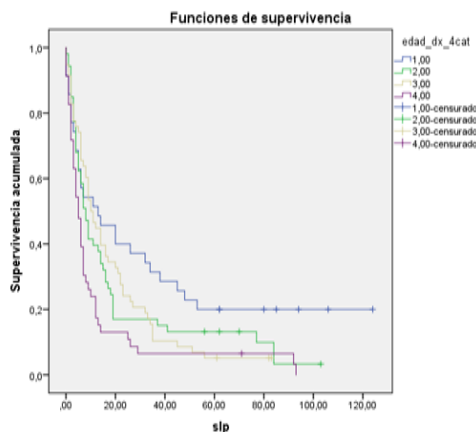
(1: <70 2: >70 años.)



**Gráfica 89**

Función de SLP para todos los pacientes según edad al diagnóstico.

(1: <50,2: 50-59,3: 60-70 y 4: >70 años)

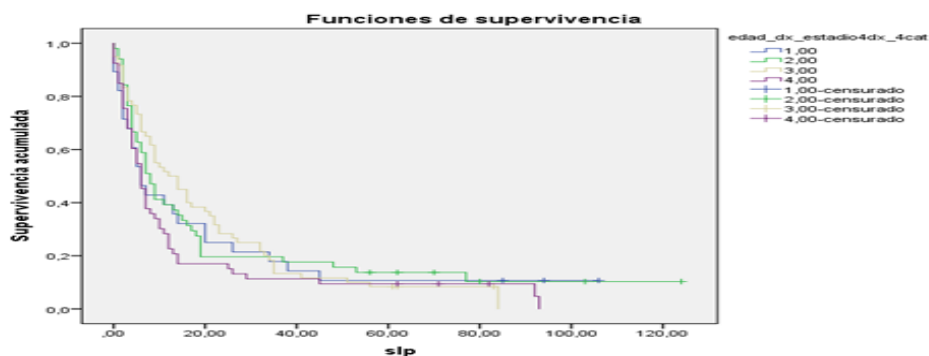


Si tenemos en cuenta la edad de los pacientes en el momento del diagnóstico de enfermedad diseminada no se ven diferencias estadísticamente significativas. Se observa que el 10.7 % de los menores de 50 años y el 11.8% de los de entre 50 y 59 años no progresan frente al 5.37 % que no progresa en mayores de 70 años. Los pacientes entre 60 y 70 años son los que mejor SLP con una mediana de 12 meses. Los pacientes mayores de 70 años en el momento del diagnóstico de enfermedad diseminada presentan 4 meses de SLP.

**Tabla 32**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>EDAD estadio IV</b>						0,302
<b>&lt;50</b>	28	6	20	6	2	
<b>50-59</b>	51	8	19	8	4	
<b>60-70</b>	60	12	27	12	5	
<b>&gt;70</b>	53	4	12	6	3	

**Gráfica 91** Función de SLP para todos los pacientes según edad al diagnóstico de enfermedad estadio IV. (1: <50,2: 50-59,3: 60-70 y 4: >70 años)



#### 4.2.2.2 Supervivencia libre de progresión en función del sexo.

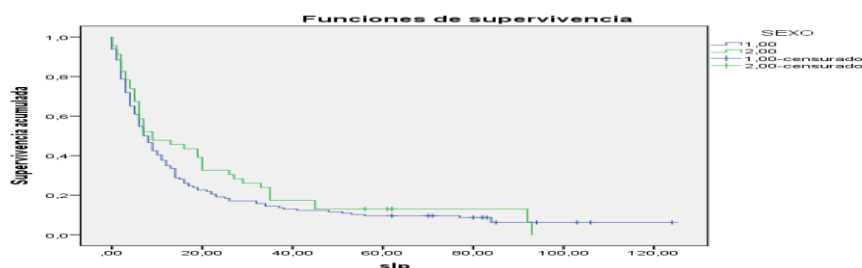
No se ven diferencias en SLP por sexo.

**Tabla 33**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Sexo</b>						0,260
<b>Hombre</b>	146	7	17	7	3	
<b>Mujer</b>	46	9	33	9	4	

### Gráfica 92

Función de SLP para todos los pacientes según el sexo. (1: Hombre y 2: mujer)



#### 4.2.2.3 Supervivencia libre de progresión en función del año de enfermedad.

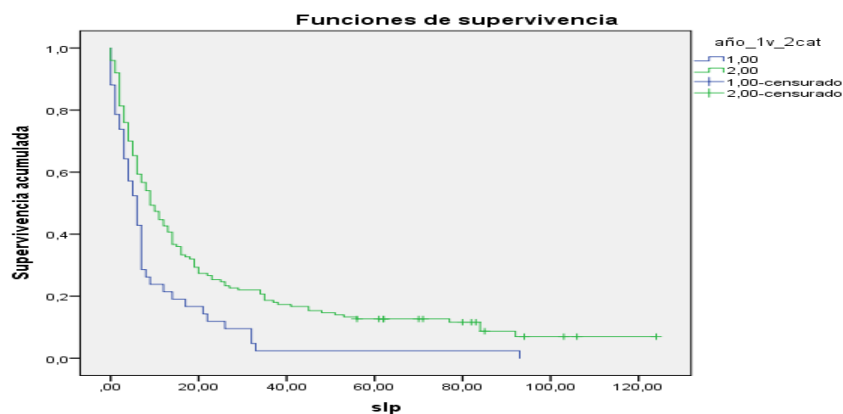
Los 15 pacientes de toda la serie que no progresan pertenecen a la época posterior a diciembre del 2005. Se estima que el 25% de los pacientes de la época posterior a diciembre del 2005 están sin evidencia de progresión a los 25 meses frente a los 9 meses de los pacientes de la época anterior a enero 2006. Las diferencias en mediana de meses de SLP son estadísticamente significativas.

Tabla 34

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
Año diagnostico						0,001
Pre2006	42	6	9	6	2	
Post2006	150	9	25	9	4	

### Gráfica 93

Función de SLP para todos los pacientes según el año de diagnóstico. (1: Pre 2006 y 2:post2006)



#### 4.2.2.4 Supervivencia libre de progresión en función de comorbilidades.

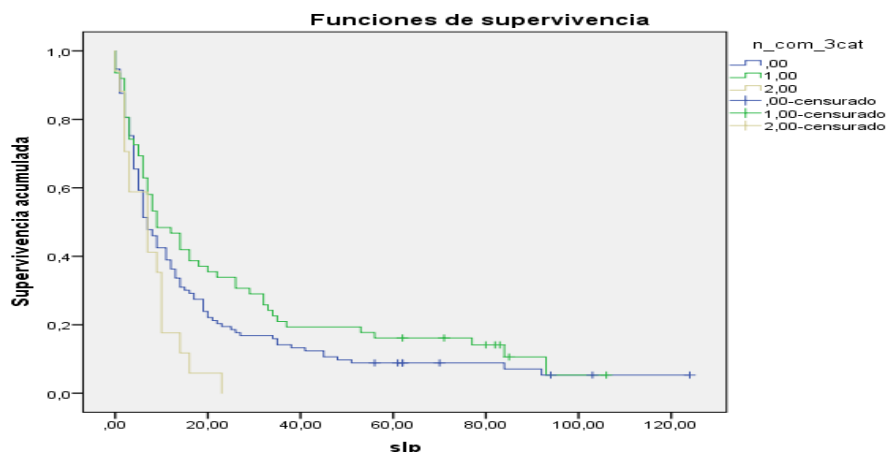
Todos los pacientes con comorbilidad alta progresan, frente al 11.3 % que no progresan de los de comorbilidad baja y el 7.1 % de los que no tienen comorbilidad.

Tabla 35

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
Charlson agrupado						0,025
0-1	113	7	19	7	4	
2	62	9	33	9	3	
3 o más	17	7	10	7	2	

### Gráfica 94

Función de SLP para todos los pacientes según el Charlson agrupado (0 No comorbilidades, 1: comorbilidad baja y 2: comorbilidad alta).



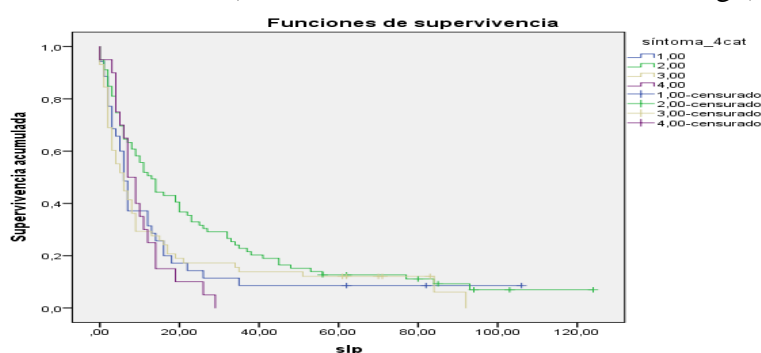
#### 4.2.2.5 Supervivencia libre de progresión en función del 1º síntoma.

Todos los pacientes que se diagnostican como un hallazgo progresan. No se ven diferencias significativas en SLP por 1º síntoma.

Tabla 36

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>1º síntoma</b>						0,058
<b>Dolor</b>	35	6	16	6	3	
<b>Hematuria</b>	79	13	34	13	4	
<b>Resto</b>	58	6	16	6	2	
<b>Hallazgo</b>	20	7	12	7	4	

Gráfica 95 Función de SLP para todos los pacientes según el motivo de consulta 1º síntoma. (1 dolor, 2 hematuria, 3 resto, 4 hallazgo).



#### 4.2.2.6 Supervivencia libre de progresión en función de la cirugía tumor 1º.

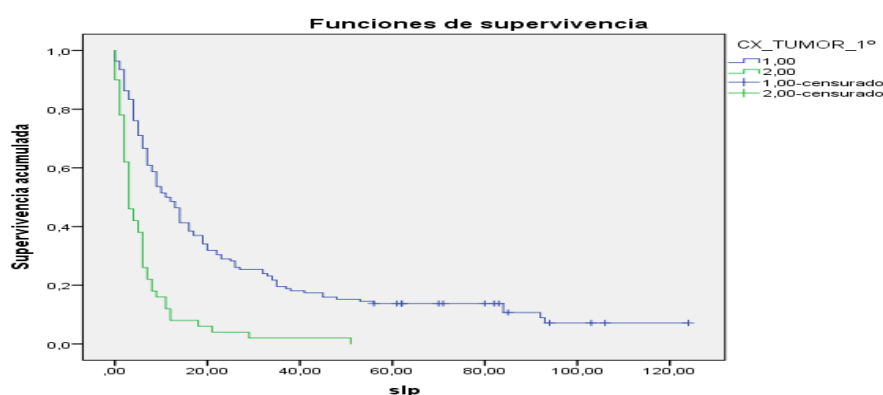
Los 15 pacientes que no progresan han sido intervenidos del tumor primario. El 25 % de los pacientes intervenidos no han progresado a los 32 meses frente a los 7 meses de los que no se intervienen.

**Tabla 37**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Cirugía tumor primario</b>						<b>&lt;0,0001</b>
<b>Total</b>	192	8	20	8	3	
<b>Si</b>	138	11	32	11	5	
<b>No</b>	50	3	7	3	2	

**Gráfica 96**

Función de SLP para todos los pacientes según si se ha intervenido del tumor 1° o no. (1 sí 2 no)



**4.2.2.7 Supervivencia libre de progresión en función del tipo histológico.**

Los 15 pacientes que no progresan tienen histología de células claras. La mediana de SLP es de 9 meses para los pacientes con histología de células claras frente a los 3 meses de otras histologías.

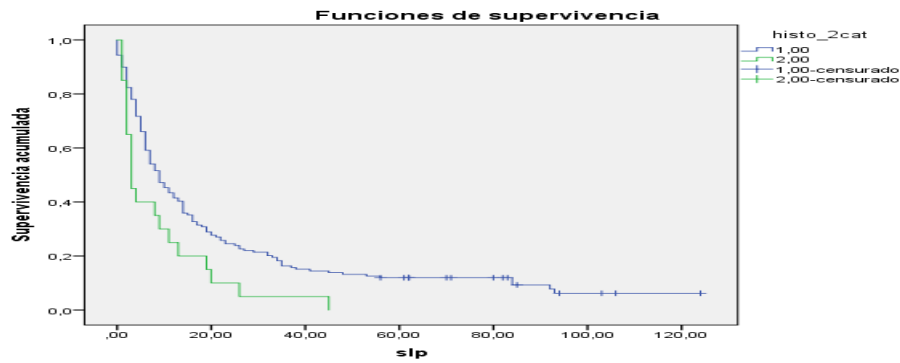
**Tabla 38**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Tipo Histológico</b>						<b>0,013</b>
<b>Células claras</b>	159	9	23	9	4	
<b>No células claras</b>	20	3	11	3	2	

**Gráfica 97**

Función de SLP para todos los pacientes según tipo histológico (1 células claras 2 no células claras)





**4.2.2.8 Supervivencia libre de progresión por estadiaje.**

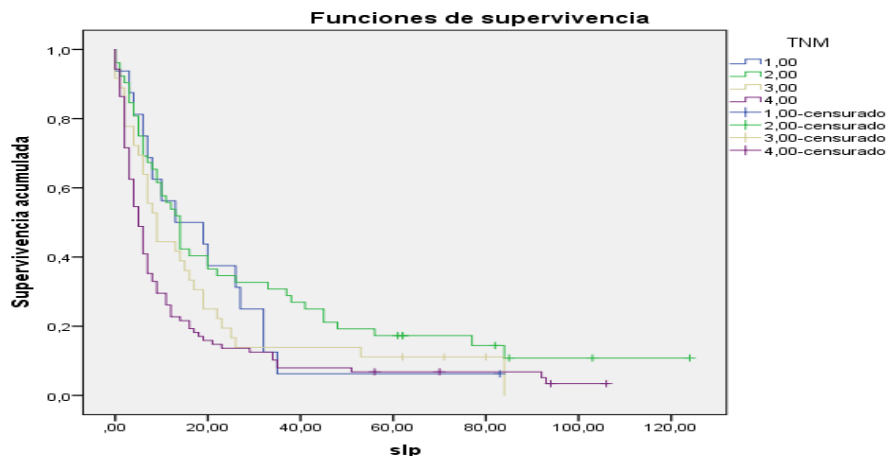
Mediana SLP meses 13-14 para estadio I y II frente a 9 meses en el estadio III y 5 meses en el estadio IV.

**Tabla 39**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>TNM</b>						<b>0.006</b>
<b>I</b>	16	13	27	13	6	
<b>II</b>	52	14	41	14	5	
<b>III</b>	36	9	19	9	4	
<b>IV</b>	88	5	12	5	2	

**Gráfica 98**

Función de SLP para todos los pacientes según TNM (1 Estadio I, 2 Estadio II, 3 Estadio III, 4 Estadio IV)



#### 4.2.2.9 Supervivencia libre de progresión por riesgo pronóstico.

No progresan el 17.4 % de los pacientes de buen pronóstico frente al 5.4 % de los de riesgo intermedio y el 3.7% de los de mal pronóstico.

La mediana de SLP es de 25 meses para los pacientes de buen pronóstico, 9 meses para los de riesgo intermedio y 3 meses para los de mal pronóstico. Diferencias muy significativas.

*Tabla 40*

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Riesgo Pronostico</b>						<b>0.000</b>
<b>Bueno</b>	46	25	77	25	9	
<b>Intermedio</b>	92	9	19	9	4	
<b>Malo</b>	54	3	7	3	2	

Al analizar la SLP en los pacientes post-2006 por riesgo pronóstico alcanzamos medianas de SLP mejores que en el global.

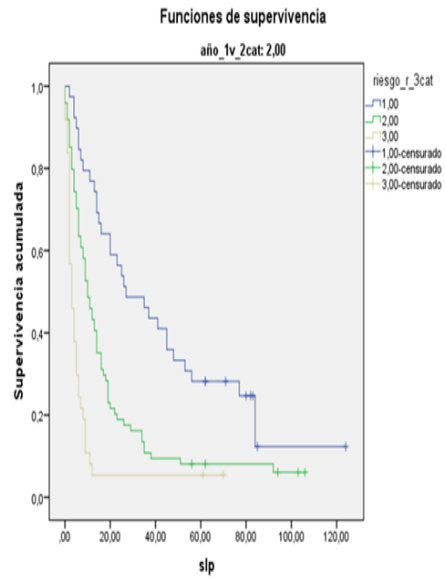
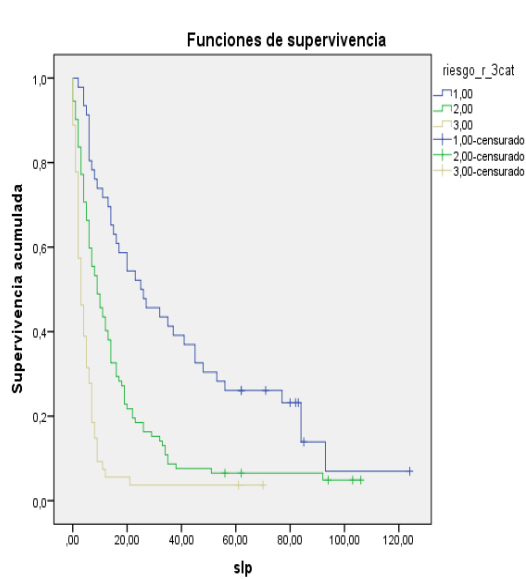
*Gráfica 99*

Función de SLP para todos los pacientes por riesgo pronóstico.

*Gráfica 100*

SLP post-2006 por riesgo pronóstico.

1 Buen pronóstico 2 riesgo intermedio 3 mal pronóstico.



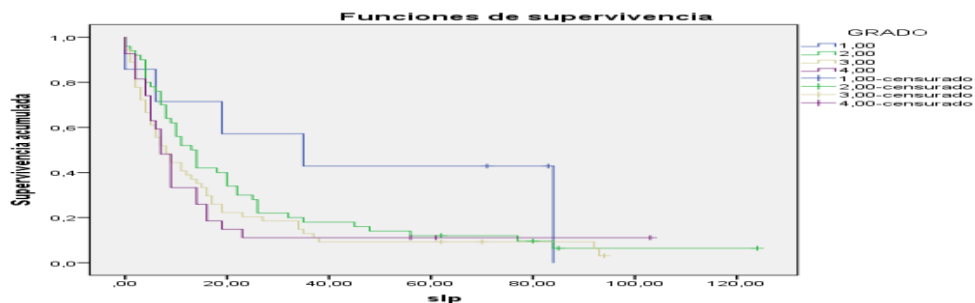
#### 4.2.2.10 Supervivencia libre de progresión en función del grado de diferenciación.

No se observan diferencias por grado de diferenciación.

Tabla 41

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Grado</b>						0.168
I	7	35	84	35	6	
II	50	13	26	13	7	
III	54	8	19	8	3	
IV	27	7	16	7	4	

Gráfica 101 Función de SLP para todos los pacientes según grado. (1 I 2 II 3 III 4 IV)

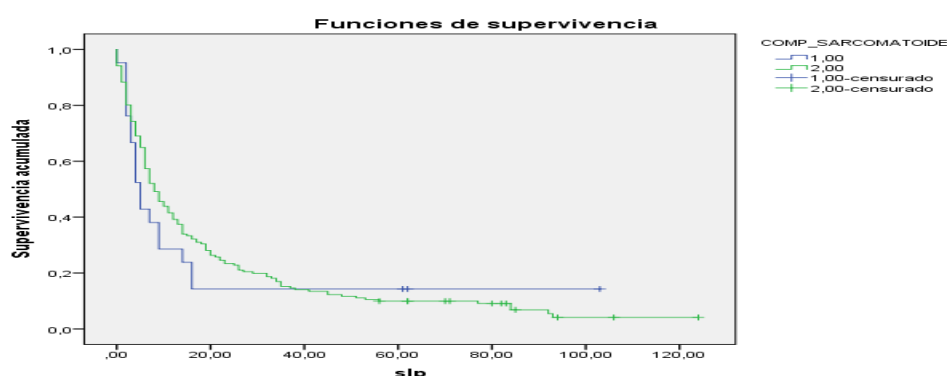


**4.2.2.11 Supervivencia libre de progresión en función del componente sarcomatoide.** No se observan diferencias significativas.

**Tabla 42**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Componente Sarcomatoide</b>						0.667
<b>Si</b>	21	5	14	5	3	
<b>No</b>	171	8	22	8	3	

**Gráfica 102** Función de SLP para todos los pacientes según si tiene componente sarcomatoide o no. (1 si 2 no)



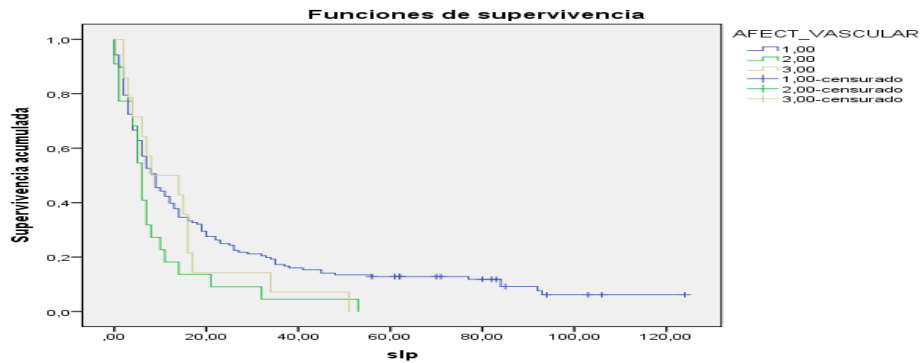
**4.2.2.12 Supervivencia libre de progresión en función de la afectación vascular.**

Los 15 pacientes que no progresan no tenían afectación vascular. Al analizar los datos de SLP por afectación vascular no se observan diferencias significativas en el global de los pacientes (p 0,06) y tampoco si nos centramos únicamente en los que debutan con enfermedad diseminada (p 0,503).

**Tabla 43**

SLP Variable	N	Mediana meses	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75	P Log Rank
<b>Afec.vascular</b>						0.062
<b>No</b>	156	9	23	9	3	
<b>v. renal</b>	22	6	10	6	4	
<b>V.cava infrad</b>	14	8	16	8	4	

**Gráfica 103** Función de SLP para todos los pacientes según si tiene afectación vascular o no. (1 no 2 vena renal 3 vena cava infra diafragmática)



**4.2.2.13 Supervivencia libre de progresión en función del tratamiento de 1º línea.**

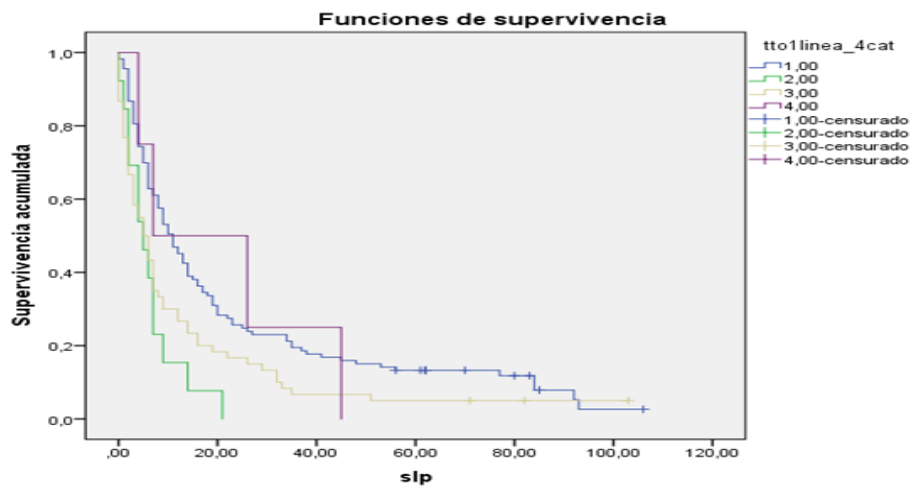
Los pacientes con SLP más largas son lo que reciben tratamiento de 1º línea con terapia dirigida con ITK o inh mTOR.

**Tabla 44**

SLP Variable	N	Mediana meses	P Log Rank
<b>Tratamiento 1º línea</b>			<b>0.003</b>
<b>Total</b>	190	7	
<b>ITK + Temezirolimus</b>	113	11	
<b>IFN-IL2</b>	13	5	
<b>Sintomático</b>	60	5	
<b>QT</b>	4	7	

**Gráfica 104**

Función de SLP para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según tratamiento de 1º línea (1: ITK y Temezirolimus, 2: IFN - Interleuquina 2, 3: Sintomático.4: Qt)

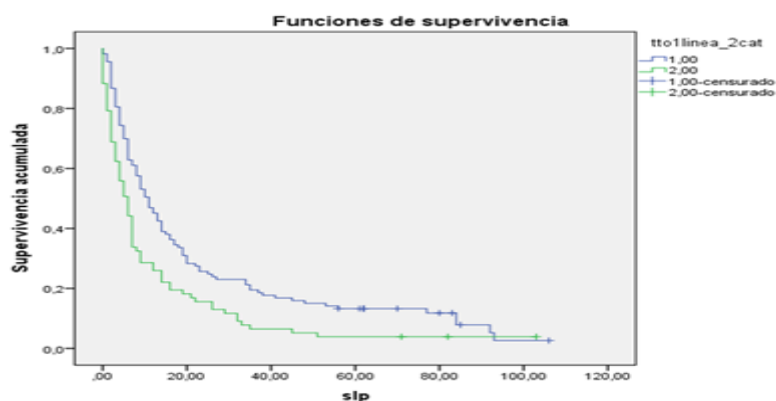


**Tabla 45**

SLP Variable	N	Mediana meses	P Log Rank
<b>Tratamiento 1º línea</b>			<b>0.001</b>
TKI + Tamsi	113	11	
Resto	77	6	

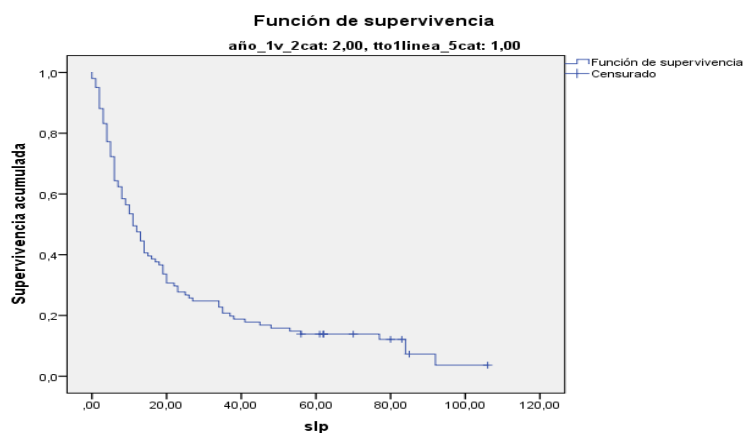
**Gráfica 105**

Función de SLP para todos los pacientes con carcinoma renal diseminado según tratamiento de 1º línea en 2 categorías (1: ITK y Tamsirolimus, 2: IFN - IL 2, Sintomático y Qt.)



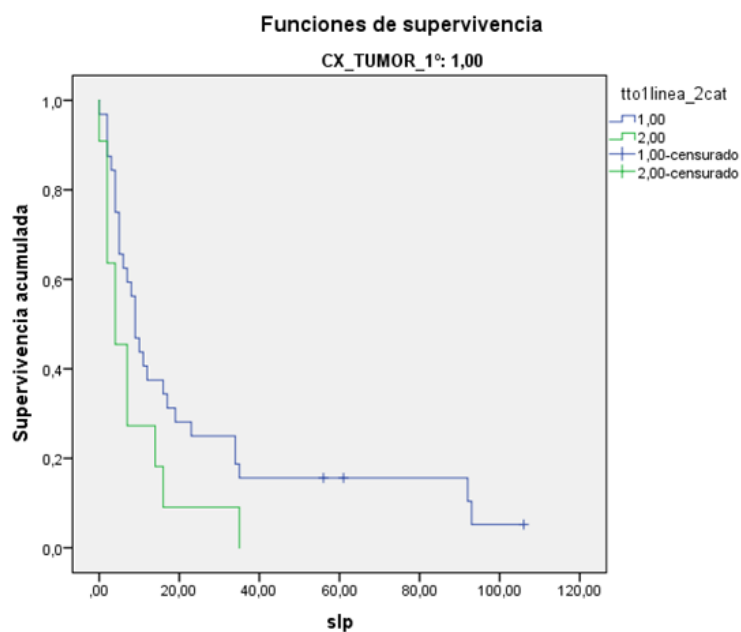
Análisis de SLP en pacientes post-2006 tratados con TKI en 1º línea. Mediana SLP de 11 meses.

**Gráfica 106**



No se observan diferencias significativas ( $p = 0.068$ ) en SLP en función del tratamiento de 1° línea en los pacientes que debutan como estadio IV y se intervienen del tumor primario pero si una tendencia a mejor SLP en los intervenidos.

**Gráfica 107**







## **V. DISCUSSION.**



## 5 DISCUSIÓN

### 5.1 Análisis de la serie.

Para la elaboración de esta tesis hemos analizado de forma retrospectiva los pacientes afectos de cáncer renal diseminado atendidos en el servicio de Oncología Médica de la OSI Donostialdea entre los años 2001-2012. El hecho de ser un estudio retrospectivo que abarca más de 10 años ha dificultado la recogida de datos, sobre todo en los primeros 5 años.

#### 5.1.1 Año de 1º visita.

A lo largo del trabajo se han ido analizando las diferencias en las características y las supervivencias en función de si los pacientes eran diagnosticados antes o después de año 2006. Se ha elegido esta fecha porque es cuando se aprueba el uso del primer tratamiento dirigido, el primer inhibidor de tirosina quinasa, el Sorafenib (167). Se quiere ver si tal y como es de esperar hay una diferencia en supervivencia antes y después de la aparición de las nuevas moléculas para el tratamiento de CCR diseminado. A partir del 2006 y de la aprobación progresiva de nuevos tratamientos, el número de 1º visitas de pacientes con cáncer renal diseminado atendidos en las consultas de oncología médica ha ido aumentando, de hecho, menos de la cuarta parte de la población estudiada es del periodo pre 2006 (gráfica 5). Por una lado por el aumento de casos a lo largo de los años de CCR diagnosticados en el propio hospital y por otro lado, porque antes del 2006 la mayoría de los pacientes eran atendidos en las unidades de urología y a la hora de la progresión se optaba mayoritariamente por derivar a los pacientes a Atención Primaria para recibir únicamente tratamiento sintomático.

Para poder valorar si las posibles diferencias en los resultados pudieran tener que ver con las características basales de la población, se ha creado una tabla con las características de la población en los periodos pre y post 2006 (tabla 46). Las dos poblaciones son muy similares pero se observan diferencias significativas en % de pacientes con afectación vascular y en el % por riesgo pronóstico. Hay más pacientes sin afectación vascular post 2006 aunque también hay más con afectación de vena cava infradiafragmática. Post 2006 hay más pacientes de buen pronóstico (26% frente a 16.7) y menos pacientes de mal pronóstico (24.7 % frente a 40.5%).

**Tabla 46** Tabla con las características de la población pre y post 2006

	Pre 2006		Post2006		P
<b>Edad</b>					0.23
<50	11	26,2%	24	16%	
50-59	10	23,8%	43	28,7%	
60-70	13	31%	45	30,2%	
>70	8	19%	38	24%	
<b>Sexo</b>					0.30
mujer	7	16,7%	39	24%	
hombre	35	83,3%	111	76%	
<b>Tabaco</b>					0.48
1	20	47,6%	82	54,7%	
2	22	52,9%	68	45,3%	
<b>HTA</b>	14	33,35	68	45,3%	0.20
<b>Comorbilidades</b>					0.70
0	23	54,8%	90	60%	
1-2	16	38,1%	46	30,7%	
3 o más	3	7,1%	14	9,35	
<b>Síntoma</b>					0.30
Dolor	4	9,5%	31	20,7%	
Hematuria	17	40,5%	62	41,3%	
Otros síntomas	15	35,7%	43	28,7%	
Hallazgo	6	14,3%	14	9,3%	
<b>Histología</b>					0.5
Cel. claras	31	86,1%	128	89,5%	
No cel. claras	5	13,9%	15	10,5	
<b>Nefrectomía</b>	28	68,3%	110	74,8%	0.42
<b>Grado</b>					0.30
I	0	0%	7	6,3%	
II	10	38,5%	40	35,7%	
III	9	34,6%	45	40,2%	
IV	7	26,9%	20	17,9%	
<b>Afec.vascular</b>					0.02
No	30	71,4%	126	84%	
Vena renal	11	26,2%	11	7,3%	
Vena cava infra	1	2,4%	13	8,7%	
<b>Comp.sarcomatoide</b>	2	4,8%	19	12,7	0.17
<b>E IV debut</b>	21	50%	70	46,7%	0.72
<b>Riesgo</b>					0.04
Bueno	7	16,7%	39	26%	
Intermedio	18	42,9%	74	49,3%	
Malo	17	40,5%	37	24,7%	
<b>Cirugía Mts</b>	12	46,2%	35	28,2%	0.1
Rt	20	47,6%	63	42%	0.59

### 5.1.2 Datos demográficos.

Las series generales de cáncer renal hablan de una relación 3-2 entre hombres y mujeres (4). En nuestra serie la diferencia es mayor, aproximadamente de 3,1 a 1 como puede apreciarse en la gráfica 7. No está clara la causa que justifique estas diferencias en cuanto a la incidencia entre los dos sexos.

Existe un pico de incidencia en la 6ª década de la vida (3). En nuestra serie la media de edad de los pacientes es de 62,8 años, con incidencia máxima al diagnóstico de cáncer renal entre los 60-70 años. Según los grupos de edad que hemos establecido previamente, el 30 % se encuentra en la 6ª década de la vida, el 24 % son mayores de 70 años, el 28 % están en la década de los 50 y el 18% son menores de 50 años. Nuestra serie sigue una distribución muy similar a las de referencia, la edad más frecuente al diagnóstico de enfermedad diseminado también es la 6ª década (3). No se ven diferencias significativas ( $p = 0.223$ ) en la edad media de los pacientes a lo largo de los años aunque sí se observa una tendencia a que los pacientes sean mayores en los últimos años recogidos.

El tabaco se asocia con un incremento del 40 % en el riesgo de cáncer renal (12). La frecuencia de pacientes fumadores (activo y ex fumadores) en nuestra serie es del 53%. Hay más fumadores entre los hombres que entre las mujeres, de hecho el 85,3% de los fumadores son hombres (13).

A partir de los 70 años disminuye el % de fumadores en activo, probablemente por la existencia de otras enfermedades asociadas.

No se ha podido recoger el nº de cigarrillos por lo que no hemos podido analizar si en nuestra serie el aumento en el nº de cigarrillos se asocia a enfermedad más avanzada, como dice la literatura (14).

No hemos visto diferencias en el tipo histológico en función del hábito tabáquico.

### 5.1.3 Comorbilidades.

En el momento en que a una persona se le diagnostica una neoplasia no se puede olvidar las comorbilidades que presenta para poder calcular la supervivencia esperada. Las enfermedades asociadas pueden aumentar la morbi-mortalidad y en

ocasiones pueden contraindicar la cirugía o el tratamiento sistémico ocasionando una disminución en la supervivencia global.

No hemos podido analizar la obesidad, la ingesta de alcohol ni la toma de analgésicos por la falta de detalles específicos de exposición recogidos en las historias clínicas.

La HTA predispone al desarrollo de cáncer renal, sin que se haya aclarado cual puede ser la asociación (17) (18). En nuestra serie hay un 43% de pacientes hipertensos, como se puede ver en la gráfica 16 los hombres son más propensos a la HTA que las mujeres.

La hipertensión arterial aumenta de manera significativa a medida que envejecemos. Según datos aportados por la Sociedad Española de Hipertensión-Liga Española para la Lucha contra la Hipertensión Arterial (SEH-LELHA) (276), en los pacientes mayores de 65 años la prevalencia de la hipertensión se ubica entre el 60% y el 70%. Como era de esperar a medida que la población a estudio envejece aumenta el % de hipertensos. (Gráfica 17)

En medicina, la comorbilidad describe el efecto de una enfermedad o enfermedades en un paciente cuya enfermedad primaria es otra distinta. Actualmente no existe un método aceptado para cuantificar este tipo de comorbilidad. El índice de comorbilidad de Charlson predice la mortalidad a un año para un paciente que puede tener un abanico de condiciones comórbidas como enfermedad cardíaca, sida o cáncer (para un total de 22 condiciones). A cada condición se le asigna una puntuación de 1, 2, 3 o 6 dependiendo del riesgo de fallecer asociado a esta condición. Después se suman las puntuaciones y se da una puntuación total que predice la mortalidad. Este índice puede ser útil para conocer la agresividad con la que se debe tratar una enfermedad. Por ejemplo, un paciente podría tener cáncer renal metastásico, pero también enfermedad cardíaca y diabetes tan severas que los costes y riesgos del tratamiento sobrepasan el beneficio a corto plazo del tratamiento del cáncer (277).

Basándonos en el índice de comorbilidad de Charlson (255), en nuestra serie sólo el 8,9% presentan comorbilidad alta en el momento del diagnóstico. Se observa que en los hombres hay más % de comorbilidad alta que en las mujeres, 11% frente al 2,2%.

A medida que la población a estudio envejece aumenta el % de pacientes con 3 o más comorbilidades, sobre todo a partir de los 60 años. Casi el 60 % de los pacientes no tienen ninguna enfermedad asociada. (Gráfica 18 y 19)

Todos los casos de nuestra serie son casos esporádicos, no hemos encontrado ningún caso de enfermedad hereditaria y tampoco tenemos ningún paciente en curso de diálisis.

#### 5.1.4 **Manifestaciones clínicas.**

Al igual que en otras series publicadas (97)(98) el motivo de consulta más frecuente en nuestra serie es la hematuria (41% ) con diferencia con la 2º causa que es el dolor lumbar (18%), síntomas que suelen ir a menudo asociados a tumores grandes, invasión de la vía urinaria o de estructuras vecinas. El 13 % se presentan como síndrome constitucional, 4% varicocele, 5% síndrome Stauffer y 2% masa lumbar palpable. (Gráfica 22)

No se ven diferencias en el motivo de consulta en función de tamaño tumoral, grado, afectación vascular, categoría pronóstica o estadio diseminado de debut.

En las publicaciones el 20 % de los pacientes presentan manifestaciones sistémicas (102). Nuestros resultados son muy similares. Se puede ver que en los pacientes que debutan con enfermedad diseminada hay 21% de síndrome constitucional como motivo de consulta. (Gráfica 24)

En nuestra serie el 10,4% son diagnósticos incidentales o hallazgos en pacientes asintomáticos, % menor de lo publicado en otras series (278), probablemente hemos encontrado menos cáncer renal incidental porque son tumores diseminados de debut o tumores localizados que posteriormente se diseminan y esto hace que la mayoría sean sintomáticos.

#### 5.1.5 **Factores quirúrgicos.**

##### 5.1.5.1 **Cirugía.**

En el momento actual, en el cáncer renal, el único tratamiento con fines curativos es la cirugía (279). En nuestra serie, a pesar de tener pacientes con tumores diseminados o que se diseminan se intervienen casi el 73% de los pacientes. Como era de esperar se intervienen más los tumores que inicialmente fueron localizados, el

96,5% de los tumores localizados se intervienen frente al 48,4% de los tumores que debutan con enfermedad diseminada.

La nefrectomía citorreductora (171) sigue siendo una práctica estándar como parte de una terapia combinada en el cáncer renal avanzado, basado en 2 estudios randomizados de la era de la inmunoterapia, que demostraron mejoría en SG. En nuestra serie se intervienen más pacientes que debutan con enfermedad diseminada a partir del 2006 que en el periodo pre 2006, 51% frente al 38%. Este aumento en la cirugía citorreductora a partir del 2006 probablemente sea porque anteriormente se había creado un debate sobre si la nefrectomía citorreductora realmente tenía papel o no. En la era de las primeras terapias dirigidas disminuyó el número de nefrectomías debido a que se tenían dudas de si la cirugía pudiera retrasar el inicio de la terapia y con eso empeorar el pronóstico (280).

No existe un enfoque universal para seleccionar a los pacientes candidatos a nefrectomía citorreductora pero cada vez se le está dando más importancia a la selección de los pacientes por medio de factores pronósticos. Tal y como recomienda el consorcio internacional de cáncer renal diseminado (IMDC) (199), en nuestra serie se intervienen más los pacientes que debutan con enfermedad diseminada de pronóstico intermedio (59,1%) que los de mal pronóstico (37,8%) (Grafico 40)

#### 5.1.5.2 *TNM*

El TNM, como se explica en la introducción, define la extensión anatómica de la enfermedad y se ha demostrado que se correlaciona con el pronóstico (138).

La mayoría de los tumores de la serie son T2 o T3 (58,9%), el 9,9% son T4 y el 8,9% son T1. Se ha visto más frecuente el estadio diseminado de debut en los T4 que en los T más pequeños.

Casi el 47 % de los pacientes debutan con enfermedad diseminada, más de lo esperado, lo esperable es un 20-25% de debut metastásico pero no podemos comparar nuestra serie con las grandes series publicadas ya que la nuestra es una serie de tumores que acaban siendo diseminados (257). (Gráfico 31)



### 5.1.6 Factores anatomopatológicos.

Dentro del cáncer renal existen diferentes variantes anatomopatológicas y a lo largo de los años su clasificación ha ido variando. Basándonos en la clasificación de la OMS (46), el tipo histológico más frecuente en nuestra serie es el de carcinoma de células claras (82,8% de los casos), en el 4% de los casos el diagnóstico patológico es desconocido. (Grafico 32)

No se han visto diferencias en el tipo histológico por sexo, edad ni asociación con el tabaco.

El grado histológico de un tumor es un indicativo de la rapidez con la que probablemente crecerá y se extenderá el tumor (94). Los tumores de grado más alto suelen presentar una actividad mitótica más intensa y un crecimiento más rápido. En nuestra serie tenemos el problema de que el 27% de los pacientes no se intervienen y sólo se biopsian, dada las limitaciones de la biopsia, la mayoría de las veces, no disponemos de información sobre el grado tumoral. El grado 3 es más frecuente en nuestra serie con un 28%, 26% de grado 2, 14% grado 4 y 4% de grado 1. Los pacientes que debutan con enfermedad diseminada al igual que lo descrito en otras publicaciones (91) tienen grado histológico más alto, 3-4 casi el 80% frente al 45% de los localizados. Nuestra serie presenta pocos pacientes de bajo grado probablemente por la propia selección de la muestra que al ser de tumores diseminados excluye tumores de buen pronóstico.

Las características sarcomatoides se han denominado como la vía final común de dediferenciación de los tumores renales (53) El 10,9 % de nuestros casos presentan más del 10% de componente sarcomatoide , no hemos visto que esto tenga repercusión en la supervivencia.

La afectación de la vena renal solo se describe en el 11,5 % de nuestros casos y la afectación de la cava infradiafragmática en el 7,3%, no hemos visto esto tenga repercusión en la supervivencia.

### 5.1.7 Enfermedad metastásica.

Fijándonos sólo en los pacientes localizados de debut vemos que 1/3 se diseminan en menos de 12 meses, lo cual ya se sabe que es un factor de mal pronóstico (126). Tenemos 13 pacientes que debutan como estadio I que posteriormente se diseminan

y fallecen por el tumor, todos ellos presentan diseminación múltiple y 8 de ellos con afectación ósea, lo cual nos hace pensar que deben tener factores de mal pronóstico desde el inicio, que hoy en día desconocemos, y que nos podrían ayudar a realizar un mejor seguimiento.

Casi la mitad de los pacientes presentan metástasis en más de una localización, el 19 % presentan sólo enfermedad pulmonar y el 10,4% sólo enfermedad ósea. El 31% de los pacientes se intervienen de la metástasis, algunos antes y otros después de haber iniciado el tratamiento sistémico.

#### **5.1.7.1 Grupo pronóstico.**

Basándonos en las clasificaciones pronosticas descritas en la introducción(154) (155) (126), en nuestra serie el más frecuente es el grupo de riesgo intermedio( 48 % ) , seguido del mal pronóstico (28%) y por último el grupo de buen pronóstico (24%). (Gráfica 45) En la era pre 2006 tenemos más % de pacientes de mal pronóstico que en la era post 2006, 40,5% frente a 24,7%.

Los modelos pronósticos en cáncer renal metastásico que disponemos en la actualidad han sido elaborados por diferentes grupos de trabajo con la intención de facilitar el manejo y tratamiento. Uno de los sistemas pronóstico más utilizado es el del grupo del Centro de Cáncer Memorial Sloan-Kettering (MSKCC) que integra cinco factores adversos. El modelo pronóstico del Consorcio internacional de bases de datos de cáncer renal metastásico (IMDC) está ahora validado externamente y puede aplicarse para estratificar a los pacientes por riesgo en ensayos clínicos y asesorar a los pacientes sobre el pronóstico.(126) (159)

El tratamiento del CCR diseminado desde hace aproximadamente 10 años ha sufrido una revolución por medio de los nuevos tratamientos dirigidos (177) . La nueva era de tratamiento dirigido necesita nuevos modelos pronósticos y datos de supervivencia actualizados para el diseño exacto de los ensayos clínicos, el asesoramiento de los pacientes y el tratamiento específico del riesgo. El IMDC ha creado el primer modelo pronóstico desde el desarrollo del tratamiento dirigido (159). Se identificaron seis factores predictores independientes de supervivencia, ya descritos en la introducción, y de acuerdo con el número de factores pronósticos

deficientes, los pacientes se segregaron en grupos de riesgo favorables (sin factores), intermedios (uno o dos) y pobres (más de tres factores).

En el estudio publicado en Lancet Oncology en 2013(159) se estudia la validez del modelo IMDC con una gran base de datos multicéntrica internacional y se comparó su precisión con otros modelos pronósticos. Si comparamos nuestros datos de los pacientes a partir del 2006 (fechas de aprobación de los primeros ITK) con los de este estudio y otro publicado en 2016 en Annals of Oncology (SPAZO) (281) que también quería validar el modelo pronóstico del IMDC (159) en pacientes con CCR metastásico podemos ver que las características de los pacientes y el tumor son comparables (tabla 50) . Lo más frecuente en las tres series es que sean hombres, en 6º década de la vida, con nefrectomía en casi el 75 % de los casos, menos del 10% de histología no células claras y de riesgo pronostico intermedio. La diferencia principal es que no el 100% de nuestros pacientes reciben tratamiento de 1º línea con ITK. El 68.2% reciben ITK, el 6,8 % Tamsirolimus, el 1,4% quimioterapia y el 23,6 % únicamente tratamiento sintomático.

**Tabla 47** Características de los pacientes post 2006, SPAZO e IMDC.

	Post 2006	SPAZO	IMDC
<b>Nº de pacientes</b>	149	278	645
<b>Varones</b>	113 (76%)	190(68.3%)	473 (73.3%)
<b>Edad mediana</b>	63 años	67 años	60 años
<b>Nefrectomía</b>	74.8%	74.8%	82,5%
<b>No células claras</b>	15 (10.5 %)	18(6.5%)	35(5.9%)
<b>Riesgo pronostico</b>			
<b>Favorable</b>	39(26%)	54 (19,4%)	133(22,7)
<b>Intermedio</b>	74(49,3%)	159(57,2%)	301(51,4%)
<b>Pobre</b>	37(24,7%)	65(23,4%)	15(25,9%)
<b>1º línea TKI</b>	101(68,2%)	278 (100%)	645(100%)
<b>Reciben 2º línea</b>	55 (36,9%)	119(42,8%)	226(35%)

### 5.1.8 Tratamiento de la enfermedad diseminada.

El pronóstico y las opciones de tratamiento dependen básicamente de dos factores:

- El estadio de la enfermedad: a medida que avanza el estadio (de I a IV), menores son las posibilidades de curación.

- La edad del paciente y su estado general de salud.

Antes de la aparición de las moléculas dirigidas se derivaban pocos pacientes con cáncer renal diseminado a las consultas de oncología médica porque como se puede ver en nuestra serie, casi el 60 % recibían únicamente tratamiento sintomático. El 4,8 % recibieron Sorafenib o Sunitinib en programas de uso expandido para lo cual derivábamos a los pacientes al Hospital de Cruces, todos ellos eran pacientes de buen pronóstico. El 4,8% recibieron tratamiento quimioterápico y el 31 % tratamiento con IFN y/o IL-2. (Gráfica 48)

Ninguno de los pacientes que fue tratado con IFN presentó respuestas, únicamente se consiguieron estabilizaciones y uno de los cuatro pacientes que se trató con quimioterapia presentó respuesta completa.

**Tabla 48 Aprobación EMA.**

Año de aprobación	Agente	Indicaciones de la EMA.
1992	Interleuquina 2	Enfermedad Metastásica
2005	Sorafenib	Enfermedad avanzada
2006	Sunitinib	Enfermedad avanzada
2007	Temsirolimus	Enfermedad avanzada
2009	Bevacizumab 8+IFN-alfa	Enfermedad Metastásica
2009	Everolimus	Tras fallo a Sunitinib o Sorafenib
2009	Pazopanib	Enfermedad avanzada
2012	Axitinib	Tras fallo a un tratamiento sistémico previo.
2016	Nivolumab	Tras fallo a un tratamiento sistémico previo con ITK.

EMA: agencia europea del medicamento.

A partir del 2006 ningún paciente ha sido tratado con IFN y/o IL-2, con la aparición de las terapias dirigidas, la inmunoterapia ha estado desterrada hasta el 2016 que resurge con la aprobación en 2ª línea de tratamiento del anticuerpo antiPD1 llamado

Nivolumab (231). Desde el 2006 el 1,4% se ha tratado con quimioterapia, el 23,6% con tratamiento sintomático, el 6,5% con Sorafenib, el 5% con Temsirolimus y el 60% con Sunitinib.

En nuestro centro no se ha tratado a ningún paciente con el esquema de Bevacizumab + interferón (246,248) en 1º línea ya que su aprobación fue al mismo tiempo que la del Sunitinib (237), tratamiento con eficacia comparable pero más manejable por ser oral frente a endovenoso más subcutáneo.

Se ha conseguido respuesta completa en 5 pacientes, cuatro han sido tratados con Sunitinib en 1º línea. La gran mayoría de las respuestas parciales también se consiguen con Sunitinib, el 84%.

Si nos fijamos en todos los tratamientos de 1º línea, observamos que el 54% reciben Sunitinib o Sorafenib y el 2º tratamiento más frecuente es el tratamiento sintomático. Probablemente hoy en día esta cifra del tratamiento sintomático en nuestro centro haya disminuido, por un lado porque hay más opciones de tratamiento y por otro lado porque hemos ido mejorando las indicaciones y el manejo de los mismos. (Gráfica 47)

A pesar de que el Temsirolimus está aprobado para las histologías no de células claras (253) (282) y para los de mal pronóstico, no hemos visto diferencias en el tratamiento de en función del riesgo o la histología. Esto es debido a que, a pesar de las aprobaciones, las recomendaciones generales de los diferentes grupos cooperativos como el SOGUG (283) son de tratar a todos los pacientes en 1º línea con un ITK como Sunitinib o Pazopanib. En nuestra serie se administra Temsirolimus al 10,8% de los pacientes de mal pronóstico y al 8,2% de los de riesgo intermedio.

Como es de esperar y se puede ver en la gráfica 49, en los pacientes de mal pronóstico el % de tratados únicamente con tratamiento sintomático es más del doble que en los de buen pronóstico, 46,3% frente al 20%.

Como se puede ver en la gráfica 52, el 10% de los pacientes que son tratados con QT y son todos de histología no células claras, un tipo de cáncer renal todavía donde no se ha avanzado tanto como en el células claras (266). Son tumores de diversas

histologías que en los estudios se agrupan cuando la realidad es que son tumores de comportamiento muy diferente.

Tal y como esta descrito en las publicaciones solo el 31% de los pacientes reciben tratamiento de 2º línea y el 17% tratamiento de 3ª línea (126,160,281). En los pacientes pre 2006 no hay ninguno tratado con 3º línea de tratamiento. Hoy en día esto ha variado mucho, cada vez hay más medicamentos y tal y como recomiendan diferentes guías de tratamiento los pacientes reciben más líneas (264,265,283) .

La intención de los diferentes tratamientos administrados es aumentar la supervivencia global de los pacientes con una buena calidad de vida. En nuestro medio, con el tratamiento de 1º línea hemos conseguido respuesta completa sólo en el 3% de los pacientes, respuesta parcial en el 26 %, enfermedad estable en el 14% y enfermedad progresiva en el 57 %. De los 5 pacientes que se consigue respuesta completa, 4 son de buen pronóstico y se tratan con ITK, el quinto es de mal pronóstico y se trató con quimioterapia. Como era de esperar y se puede observar en la gráfica 57 se consigue beneficio clínico (respuestas + estabilizaciones) en el 68.9 % de los pacientes de buen pronóstico y sólo en el 16.7 % de los de mal pronóstico. Esto nos debe hacer reflexionar sobre la importancia de seleccionar bien a nuestros pacientes a la hora de decidir si tratarlos de forma activa o derivarlos a la unidad de cuidados paliativos para que tengan un final de vida lo más confortable posible. Si tratamos a pacientes con muy mal estado general o con enfermedad de muy mal pronóstico probablemente lo único que le aportemos sea toxicidad y empeoramiento de su calidad de vida, justo lo contrario de lo que perseguimos.

Como se ve en la gráfica 58 los ITK son el tratamiento de 1º línea con el que más respuestas se consiguen (236,237).

Con los tratamientos de 2º línea no hemos observado ninguna respuesta completa y sólo en el 10% respuesta parcial y en otro 10% estabilizaciones. Tal y como describen los estudios, ningún paciente presenta respuestas a los inhibidores de mTOR pero lo que sorprende es que no se consiguen estabilizaciones (257), Pocos pacientes llegan a recibir 3º línea, de los que lo hacen el 12% responde parcialmente y en el 26% estabiliza su enfermedad. Estos datos son mejores que los de 2º línea, lo que nos puede hacer pensar que seleccionando bien a los pacientes la tercera línea

puede tener un papel. De hecho, hoy en día en todas las guías se habla de 3º línea sin ninguna duda sobre su utilidad siempre que seleccionemos a los pacientes, sobre todo teniendo en cuenta su estado general, tolerancia a tratamientos previos y capacidad de sobrellevar los posibles efectos secundarios de los posibles tratamientos (264).

La radioterapia estándar tiene un papel limitado en el cáncer de renal, el 43 % de nuestros pacientes recibieron tratamiento con radioterapia en algún momento de su evolución, casi en el 100 % de los casos con intención paliativa (220). Hoy en día esto está cambiando ya que la SBRT está teniendo un papel importante como tratamiento de los pacientes oligometastásicos o con progresión sólo a un nivel durante el tratamiento dirigido (222,223).

## 5.2 Análisis de supervivencia.

La SG de todos nuestros pacientes tiene una mediana de 16 meses y baja a 10 meses si analizamos sólo los que debutan con enfermedad metastásica. Se alcanza una mediana de seguimiento de 13 meses para los pacientes que fallecen pero llega a los 71 meses para los que siguen vivos en el momento del cierre de la recogida de datos, estando 15 pacientes vivos en el momento del cierre de esta recogida. Todos los pacientes que no progresan al tratamiento de 1º línea son de histología células claras, han sido intervenidos del tumor primario, no tenían afectación vascular y han sido tratados con Sutent.

La probabilidad de seguir vivo al año para todos los pacientes de este estudio es del 59,6 %, 24,5 % a los 3 años y 15 % a los 5 años pero baja al 45,8 % al año, al 16,7 % a los 3 años y al 0,77 % a los 5 años para los que debutan con enfermedad diseminada. Si analizamos todos los pacientes, desde el momento de diagnóstico de enfermedad diseminada a los 5 años el 14 % sigue vivo, estos datos son mejores que lo publicado por la AJCC (150).

La detección de factores pronósticos capaces de determinar el comportamiento tumoral es de gran interés. Existe un amplio número de factores pronósticos en el CCR diseminado que se agrupan en clínicos y patológicos. Al analizar los datos hemos visto que tal y como reflejan diversos estudios (151) (154) existen factores pronósticos dependientes del paciente, del tumor y del tratamiento que hacen variar la SG y la SLP. En los factores dependientes del paciente se ve que el año del

diagnóstico es muy significativo, fundamentalmente, como se ve en el análisis multivariado, por las diferencias en los tratamientos sistémicos pre y post 2006. Al realizar el análisis multivariado vemos cómo el año de diagnóstico y la cirugía del tumor primario pierden representatividad cuando se analizan por tipo de tratamiento recibido. Tanto la SG como la SLP mejoran significativamente a partir de la aprobación y el uso de los tratamientos dirigidos.

La edad es uno de los factores que influye tanto en la SG como en la SLP, tal y como está descrito, a mayor edad peor pronóstico sobre todo a partir de los 70 años (119). Hay una publicación (239) que demuestra misma eficacia con perfil de seguridad aceptable en los pacientes de más de 70 años comparándolos con los más jóvenes. La edad por sí sola no debe hacernos cambiar la decisión de tratar o no a estos pacientes con las nuevas moléculas pero probablemente sí que influya en la cirugía y las comorbilidades, en nuestra serie, como es de esperar a medida que la población envejece la probabilidad de comorbilidad alta aumenta llegando al 13% a partir de la 6 década de la vida. La SLP también se ve afectada por el nº de comorbilidades del Charlson agrupado (277) , de hecho todos los pacientes con comorbilidad alta progresan frente al 11,3 % que no progresa de los de comorbilidad baja . La hematuria es el 1º síntoma más frecuente de nuestra serie y con el que se alcanzan mejores SG. El año de diagnóstico también nos sale con diferencias significativas pero en el análisis multivariado vemos que es debido al tipo de tratamiento que se utiliza en cada era.



**Tabla 49 Factores dependientes del paciente que modifican la supervivencia.**

Variable	SG mediana meses	p	SLP meses	P
<b>Edad</b>				
<50	18	0,004	13	0,005
50-59	17		8	
60-70	19		10	
>70	9		5	
<b>Charlson agrupado</b>				
0-1			7	0,025
2			9	
3			7	
<b>Año diagnostico</b>				
Pre2006	10	0,000	6	0,001
Post2006	19		9	
<b>1º síntoma</b>				
Dolor	9	0,001	6	0,058
Hematuria	26		13	
Resto	14		6	
Hallazgo	13		7	

Dentro de los factores dependientes del tumor que modifican la SG y la SLP los resultados son muy similares a lo publicado. La SG y SLP es mejor para los CCR de histología de células claras frente a los de no células claras. Tal y como está publicado, a mayor grado de diferenciación peor SG (119) aunque no hemos visto diferencias en SLP. Tal y como era de esperar y en concordancia con lo publicado, a mayor estadio tenemos peor SG y SLP (150) y a peor riesgo pronostico peor SG y SLP (155,157,159).

**Tabla 50 Factores dependientes del tumor que modifican la supervivencia.**

Variable	SG mediana meses	p	SLP	p
<b>Tipo histológico</b>				
Células claras	18	0,000	9	0,013
No células claras	9		3	
<b>Grado</b>				
I	-	0,006	35	0,165
II	26		13	
III	19		8	
IV	13		7	
<b>Estadio</b>				
I	28	0,000	13	0,006
II	21		14	
III	24		9	
IV	9		5	
<b>Riesgo pronostico</b>				
Bueno	43	0,000	25	0,000
Intermedio	18		9	
Malo	5		3	

Los pacientes que se intervienen del tumor primario presentan mucho mejores SG y SLP que los que no se intervienen, probablemente no por el hecho de intervenir sino por tener características de mejor pronóstico y no tener contraindicaciones para la cirugía. Tal y como dicen los estudios, la nefrectomía tiene un papel importante en los pacientes con neoplasias renales (279) pero en los pacientes con enfermedad diseminada es fundamental realizar una buena valoración de los factores pronósticos y si el paciente tiene 4 o más factores pronósticos desfavorables probablemente sea mejor dejar la cirugía citorréductora a la espera de ver respuesta a los tratamientos sistémicos con ITK (198,199). Para poder realizar esta valoración, antes de decidir la actitud a seguir, se deben presentar los casos en comités multidisciplinares donde

participemos las diferentes especialidades que tratamos a estos pacientes. Al realizar el análisis multivariado el factor que se ha visto que más influye en las SG y en la SLP junto al riesgo pronóstico es el tratamiento de 1º línea con ITK (237,240,256)

**Tabla 51 Factores dependientes del tratamiento que modifican la supervivencia.**

Variable	N	SG mediana meses	P	SLP meses	P
<b>Cirugía tumor 1º</b>					
Si		21	0,000	11	0,000
No		7		3	
<b>Tratamiento 1º línea</b>					
ITK-Tem		25	0,000	11	0,003
IFN-IL2		10		5	
Sintomático		8		5	
QT		19		7	

Si comparamos nuestros datos de supervivencia sólo con los pacientes de la era post 2006 y la respuesta a los tratamientos (en todos los pacientes) con los del estudio de validación del IMDC (159) y con los del estudio SPAZO (281) que también quería validar el modelo pronóstico del IMDC en pacientes con CCR metastásico podemos ver que los datos de supervivencia y respuestas nos salen algo inferiores probablemente porque no todos los pacientes de nuestra serie son tratados con ITK en 1º línea, antes del 2006 casi el 60% recibían sólo tratamiento sintomático y a partir de 2006 hasta el 2012 (cierre de recogida de más pacientes) casi el 24%. De hecho, al analizar la SLP seleccionando a los pacientes post-2006 que son tratados en 1ª línea con ITKs (101) (que son los realmente comparables a los de las dos publicaciones que quieren validar el modelo pronóstico) alcanzamos una mediana de SLP de 11 meses y mediana de SG de 26 meses, resultados incluso mejores que los descritos en los dos estudios.

**Tabla 52 Tabla comparativa con publicación SPAZO e IMDC**

	RC %	R %	BC %	SLP	SG
<b>Nuestra serie</b>					
<b>Global</b>	3	29	43	9	19
<b>R. Favorable</b>	8,9	44,5	68,9	27	55
<b>R. Intermed</b>	0	30,8	45	10	20
<b>R. Pobre</b>	1,9	11,1	16,7	3	5
<b>SPAZO</b>					
<b>Global</b>	4,6	30,3	73,9	11,1	22,2
<b>R. Favorable</b>	4	44	94	32,4	NA
<b>R. Intermed</b>	6,5	30,2	73,4	11,1	21,6
<b>R. Pobre</b>	0	17,3	55,8	4	7,1
<b>IMDC</b>					
<b>Global</b>					22
<b>R. Favorable</b>					NA
<b>R. Intermed</b>					27
<b>R. Pobre</b>					8,8

RC: respuesta completa R: respuesta BC: beneficio clínico (respuestas+ estabilizaciones) S: supervivencia SLP: supervivencia libre de progresión mediana meses. SG: supervivencia global mediana meses. RF: riesgo favorable. RI: riesgo intermedio. RP: riesgo pobre. NA: no se alcanza.

## **VI. CONCLUSIONES.**



## 6 CONCLUSIONES.

Nuestros datos confirman la eficacia de los inhibidores de la tirosina Kinasa en primera línea de tratamiento en un entorno real de pacientes con carcinoma de células renales diseminado. En el análisis multivariado se puede observar que las diferencias en supervivencia del periodo pre y post 2006 se basan fundamentalmente en el inicio en el uso de los ITK.

Las características de nuestros pacientes post 2006 son muy similares a lo publicado en *Annals of Oncology* en 2016 (SPAZO) y en *Lancet* en 2013 (IMDC). La supervivencia global alcanza una mediana de 16 meses y la SG a los 5 años es del 15%. Al analizar la SLP seleccionando a los pacientes post-2006 que son tratados en 1ª línea con ITK la mediana de SLP es de 11 meses y la mediana de SG de 26 meses. Hemos observado varios factores dependientes del paciente que modifican la supervivencia como la edad, la existencia de comorbilidades y el 1º síntoma al diagnóstico. También hay factores dependientes del tumor que modifican la supervivencia como el tipo histológico, grado, estadio y el riesgo pronóstico y podemos decir que valida el modelo pronóstico del Consorcio Internacional de Carcinoma Renal de Metales Renales (IMDC) en esta población de pacientes. Por último vemos que hay factores dependientes del tratamiento que modifican la supervivencia como son la cirugía del tumor primario y el uso de ITK en 1º línea.

En nuestra serie de CCR diseminados:

- La hematuria es el síntoma más frecuente por el que acuden al hospital.
- La histología más frecuente es el carcinoma de células claras, que no varía por edad, sexo ni hábito tabáquico.
- Se intervienen más pacientes a partir del 2006 y los pacientes con enfermedad diseminada de debut que más se intervienen son los de riesgo pronóstico intermedio.
- Hemos visto más estadios IV de debut en los T4 y en los tumores de grado de diferenciación 3-4.

- El 80 % de las respuestas completas obtenidas han sido con tratamiento de 1º línea con Sunitinib.
- La SG y la SLP de los pacientes mejora claramente desde la aprobación de los ITKs.
- Todos los pacientes que no progresan al tratamiento de 1º línea son de histología células claras, han sido intervenidos del tumor primario, no tenían afectación vascular y han sido tratados con Sutent.
- Las características y resultados de nuestros pacientes tratados a partir del 2006 son muy similares a lo publicado en Annals of Oncology en 2016 (SPAZO) y en Lancet en 2013 (IMDC).
- Nuestros resultados en CCR diseminados son mejores que los de otras series de referencia.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA.**



## 7 BIBLIOGRAFIA.

1. Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, Jemal A, Bray F. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality. *Eur Urol*. 2015 Mar;67(3):519–30.
2. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010 May;7(5):245–57.
3. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2013 Apr;49(6):1374–403.
4. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011 Aug;61(4):212–36.
5. Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998 Feb;51(2):203–5.
6. Cho E, Adami H-O, Lindblad P. Epidemiology of renal cell cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2011;25(4):651–65.
7. [SEER Stat Fact Sheets: Kidney and Renal Pelvis [Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>]
8. Pantuck AJ, Zisman A, Beldegrun AS. The changing natural history of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Nov;166(5):1611–23.
9. Vogelzang NJ, Stadler WM. Kidney cancer. *Lancet Lond Engl*. 1998 Nov 21;352(9141):1691–6.
10. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, Fontham E, Franceschi S, Gao Y-T, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(2):99–106.
11. Cumberbatch MG, Rota M, Catto JWF, La Vecchia C. The Role of Tobacco Smoke in Bladder and Kidney Carcinogenesis: A Comparison of Exposures and Meta-analysis of Incidence and Mortality Risks. *Eur Urol*. 2016 Sep;70(3):458–66.
12. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005 Mar 10;114(1):101–8.
13. Dellavalle CT, Daniel CR, Aschebrook-Kilfoy B, Hollenbeck AR, Cross AJ, Sinha R, et al. Dietary intake of nitrate and nitrite and risk of renal cell carcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer*. 2013 Jan 15;108(1):205–12.

14. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, Jacqmin D, Lee JE, Weikert S, et al. Corrigendum to 'The Epidemiology of Renal Cell Carcinoma' [Eur Urol 2011;60:615-21]. *Eur Urol*. 2011 Dec;60(6):1317.
15. Flaherty KT, Fuchs CS, Colditz GA, Stampfer MJ, Speizer FE, Willett WC, et al. A prospective study of body mass index, hypertension, and smoking and the risk of renal cell carcinoma (United States). *Cancer Causes Control CCC*. 2005 Nov;16(9):1099–106.
16. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjønneland A, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008 Feb 15;167(4):438–46.
17. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, O'Corragain OA, Edmonds PJ, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The risk of kidney cancer in patients with kidney stones: a systematic review and meta-analysis. *QJM Mon J Assoc Physicians*. 2015 Mar;108(3):205–12.
18. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006 Feb 1;118(3):728–38.
19. Adams KF, Leitzmann MF, Albanes D, Kipnis V, Moore SC, Schatzkin A, et al. Body size and renal cell cancer incidence in a large US cohort study. *Am J Epidemiol*. 2008 Aug 1;168(3):268–77.
20. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579–91.
21. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Feb 24;101(8):2476–81.
22. Lee JE, Hunter DJ, Spiegelman D, Adami H-O, Albanes D, Bernstein L, et al. Alcohol intake and renal cell cancer in a pooled analysis of 12 prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):801–10.
23. Bellocco R, Pasquali E, Rota M, Bagnardi V, Tramacere I, Scotti L, et al. Alcohol drinking and risk of renal cell carcinoma: results of a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2012 Sep;23(9):2235–44.
24. Cho E, Curhan G, Hankinson SE, Kantoff P, Atkins MB, Stampfer M, et al. Prospective evaluation of analgesic use and risk of renal cell cancer. *Arch Intern Med*. 2011;171(16):1487–93.

25. Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, Mellemaard A, Helmert U, Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer*. 1995 May 29;61(5):601–5.
26. Argani P, Laé M, Ballard ET, Amin M, Manivel C, Hutchinson B, et al. Translocation carcinomas of the kidney after chemotherapy in childhood. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Apr 1;24(10):1529–34.
27. Wilson CL, Ness KK, Neglia JP, Hammond S, Shnorhavorian M, Leisenring WL, et al. Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2013 Apr 3;105(7):504–8.
28. Brennan JF, Stilmant MM, Babayan RK, Siroky MB. Acquired renal cystic disease: implications for the urologist. *Br J Urol*. 1991 Apr;67(4):342–8.
29. Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found*. 1995 Jul;26(1):1–12.
30. Wiklund F, Tretli S, Choueiri TK, Signoretti S, Fall K, Adami H-O. Risk of bilateral renal cell cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 10;27(23):3737–41.
31. Zbar B, Glenn G, Merino M, Middleton L, Peterson J, Toro J, et al. Familial renal carcinoma: clinical evaluation, clinical subtypes and risk of renal carcinoma development. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):461–465; discussion 465.
32. Zbar B, Tory K, Merino M, Schmidt L, Glenn G, Choyke P, et al. Hereditary papillary renal cell carcinoma. *J Urol*. 1994 Mar;151(3):561–6.
33. Dharmawardana PG, Giubellino A, Bottaro DP. Hereditary papillary renal carcinoma type I. *Curr Mol Med*. 2004 Dec;4(8):855–68.
34. Choueiri TK, Vaishampayan U, Rosenberg JE, Logan TF, Harzstark AL, Bukowski RM, et al. Phase II and biomarker study of the dual MET/VEGFR2 inhibitor foretinib in patients with papillary renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Jan 10;31(2):181–6.
35. Pollard P, Wortham N, Barclay E, Alam A, Elia G, Manek S, et al. Evidence of increased microvessel density and activation of the hypoxia pathway in tumours from the hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer syndrome. *J Pathol*. 2005 Jan;205(1):41–9.
36. Wei M-H, Toure O, Glenn GM, Pithukpakorn M, Neckers L, Stolle C, et al. Novel mutations in FH and expansion of the spectrum of phenotypes expressed in families with hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer. *J Med Genet*. 2006 Jan;43(1):18–27.

37. Grubb RL, Franks ME, Toro J, Middleton L, Choyke L, Fowler S, et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol*. 2007 Jun;177(6):2074-2079; discussion 2079-2080.
38. Menko FH, van Steensel MAM, Giraud S, Friis-Hansen L, Richard S, Ungari S, et al. Birt-Hogg-Dubé syndrome: diagnosis and management. *Lancet Oncol*. 2009 Dec;10(12):1199–206.
39. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, Hewitt SM, Zbar B, Linehan WM, et al. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec;26(12):1542–52.
40. Baba M, Furihata M, Hong S-B, Tessarollo L, Haines DC, Southon E, et al. Kidney-targeted Birt-Hogg-Dubé gene inactivation in a mouse model: Erk1/2 and Akt-mTOR activation, cell hyperproliferation, and polycystic kidneys. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Jan 16;100(2):140–54.
41. Lane BR, Aydin H, Danforth TL, Zhou M, Remer EM, Novick AC, et al. Clinical correlates of renal angiomyolipoma subtypes in 209 patients: classic, fat poor, tuberous sclerosis associated and epithelioid. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):836–43.
42. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, Chew EY, Libutti SK, Linehan WM, et al. von Hippel-Lindau disease. *Lancet Lond Engl*. 2003 Jun 14;361(9374):2059–67.
43. Richie JP, Skinner DG. Renal neoplasia.
44. Störkel S, Berg E van den. Morphological classification of renal cancer. *World J Urol*. 1995;13(3):153–8.
45. Bodmer D, van den Hurk W, van Groningen JJM, Eleveld MJ, Martens GJM, Weterman MAJ, et al. Understanding familial and non-familial renal cell cancer. *Hum Mol Genet*. 2002 Oct 1;11(20):2489–98.
46. Presti JC, Rao PH, Chen Q, Reuter VE, Li FP, Fair WR, et al. Histopathological, cytogenetic, and molecular characterization of renal cortical tumors. *Cancer Res*. 1991 Mar 1;51(5):1544–52.
47. López JI, Ugalde A, Zhou M. Carcinomas renales con células claras. *Rev Esp Patol*. 2008;41(3):169–82.
48. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, Weaver AL, Leibovich BC, Frank I, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004 Apr;28(4):435–41.

49. ZALDUMBIDE DUEÑAS, Laura. La heterogeneidad intratumoral en el carcinoma renal de células claras. 2016.
50. Weisel W, Dockerty M, Priestley J. Sarcoma of the kidney. *J Urol.* 1943;50:564–73.
51. Farrow GM, Harrison EG, Utz DC, ReMine WH. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults. I. *Cancer.* 1968 Sep;22(3):545–50.
52. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer.* 1997 Sep 1;80(5):987–9.
53. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. 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.
54. Beroukhi R, Brunet J-P, Di Napoli A, Mertz KD, Seeley A, Pires MM, et al. Patterns of gene expression and copy-number alterations in von-hippel lindau disease-associated and sporadic clear cell carcinoma of the kidney. *Cancer Res.* 2009 Jun 1;69(11):4674–81.
55. Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature.* 2013 Jul 4;499(7456):43–9.
56. Albiges L, Guegan J, Le Formal A, Verkarre V, Rioux-Leclercq N, Sibony M, et al. MET is a potential target across all papillary renal cell carcinomas: result from a large molecular study of pRCC with CGH array and matching gene expression array. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2014 Jul 1;20(13):3411–21.
57. Kovacs G, Fuzesi L, Emanuel A, Kung HF. Cytogenetics of papillary renal cell tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 1991 Jul;3(4):249–55.
58. Beck SDW, Patel MI, Snyder ME, Kattan MW, Motzer RJ, Reuter VE, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004 Jan;11(1):71–7.
59. Fleming S, O'Donnell M. Surgical pathology of renal epithelial neoplasms: recent advances and current status. *Histopathology.* 2000 Mar;36(3):195–202.
60. Füzési L, Gunawan B, Bergmann F, Tack S, Braun S, Jakse G. Papillary renal cell carcinoma with clear cell cytomorphology and chromosomal loss of 3p. *Histopathology.* 1999 Aug;35(2):157–61.

61. Delahunt B, Eble JN. Papillary renal cell carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 105 tumors. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 1997 Jun;10(6):537–44.
62. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, et al. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology.* 2007 Feb;69(2):230–5.
63. Cancer Genome Atlas Research Network, Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, Creighton CJ, Fei SS, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016 Jan 14;374(2):135–45.
64. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, Moll R, Baum HP, Werner S. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol.* 1988 Aug;155(4):277–87.
65. Chu PG, Weiss LM. Cytokeratin 14 immunoreactivity distinguishes oncocytic tumour from its renal mimics: an immunohistochemical study of 63 cases. *Histopathology.* 2001 Nov;39(5):455–62.
66. Wu SL, Kothari P, Wheeler TM, Reese T, Connelly JH. Cytokeratins 7 and 20 immunoreactivity in chromophobe renal cell carcinomas and renal oncocytomas. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2002 Jul;15(7):712–7.
67. Abrahams NA, MacLennan GT, Khoury JD, Ormsby AH, Tamboli P, Doglioni C, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: a comparative study of histological, immunohistochemical and ultrastructural features using high throughput tissue microarray. *Histopathology.* 2004 Dec;45(6):593–602.
68. Petit A, Castillo M, Santos M, Mellado B, Alcover JB, Mallofré C. KIT expression in chromophobe renal cell carcinoma: comparative immunohistochemical analysis of KIT expression in different renal cell neoplasms. *Am J Surg Pathol.* 2004;28(5):676–8.
69. Speicher MR, Schoell B, du Manoir S, Schröck E, Ried T, Cremer T, et al. Specific loss of chromosomes 1, 2, 6, 10, 13, 17, and 21 in chromophobe renal cell carcinomas revealed by comparative genomic hybridization. *Am J Pathol.* 1994 Aug;145(2):356–64.
70. Klatte T, Han K, Said JW, Böhm M, Allhoff EP, Kabbinavar FF, et al. Pathobiology and prognosis of chromophobe renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2008 Dec;26(6):604–9.
71. Volpe A, Novara G, Antonelli A, Bertini R, Billia M, Carmignani G, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 2012 Jul;110(1):76–83.



72. Al-Saleem T, Cairns P, Dulaimi EA, Feder M, Testa JR, Uzzo RG. The genetics of renal oncocytosis: a possible model for neoplastic progression. *Cancer Genet Cytogenet.* 2004 Jul 1;152(1):23–8.
73. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzan H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol.* 2003 Jul;18(3):935–42.
74. Henske EP. Tuberosus sclerosis and the kidney: from mesenchyme to epithelium, and beyond. *Pediatr Nephrol Berl Ger.* 2005 Jul;20(7):854–7.
75. Lieber MM. Renal oncocytoma: prognosis and treatment. *Eur Urol.* 1990;18 Suppl 2:17–21.
76. Sukov WR, Ketterling RP, Lager DJ, Carlson AW, Sinnwell JP, Chow GK, et al. CCND1 rearrangements and cyclin D1 overexpression in renal oncocytomas: frequency, clinicopathologic features, and utility in differentiation from chromophobe renal cell carcinoma. *Hum Pathol.* 2009 Sep;40(9):1296–303.
77. Adamy A, Lowrance WT, Yee DS, Chong KT, Bernstein M, Tickoo SK, et al. Renal oncocytosis: management and clinical outcomes. *J Urol.* 2011;185(3):795–801.
78. Srigley J, Moch H. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini. *World Health Organ Classif Tumors Pathol Genet Tumors Urin Syst Male Genit Organs.* 2004;33–4.
79. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Semin Diagn Pathol.* 1998 Feb;15(1):54–67.
80. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. *Am J Surg Pathol.* 2001 Mar;25(3):275–84.
81. Wright JL, Risk MC, Hotaling J, Lin DW. Effect of collecting duct histology on renal cell cancer outcome. *J Urol.* 2009 Dec;182(6):2595–9.
82. Swartz MA, Karth J, Schneider DT, Rodriguez R, Beckwith JB, Perlman EJ. Renal medullary carcinoma: clinical, pathologic, immunohistochemical, and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology.* 2002 Dec;60(6):1083–9.
83. Zisman A, Chao DH, Pantuck AJ, Kim HJ, Wieder JA, Figlin RA, et al. Unclassified renal cell carcinoma: clinical features and prognostic impact of a new histological subtype. *J Urol.* 2002 Sep;168(3):950–5.

84. Tickoo SK, Reuter VE, Amin MB, Srigley JR, Epstein JI, Min KW, et al. Renal oncocytosis: a morphologic study of fourteen cases. *Am J Surg Pathol*. 1999 Sep;23(9):1094–101.
85. Lindgren V, Paner GP, Flanigan RC, Clark JI, Campbell SC, Picken MM. Renal tumor with overlapping distal nephron morphology and karyotype. *Arch Pathol Lab Med*. 2004 Nov;128(11):1274–8.
86. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, et al. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol*. 2009 Mar;33(3):393–400.
87. Farah R, Ben-Izhak O, Munichor M, Cohen H. Low-grade renal collecting duct carcinoma. A case report with histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study. *Ann Diagn Pathol*. 2005 Feb;9(1):46–8.
88. Argani P, Antonescu CR, Couturier J, Fournet J-C, Sciot R, Debiec-Rychter M, et al. PRCC-TFE3 renal carcinomas: morphologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular analysis of an entity associated with the t(X;1)(p11.2;q21). *Am J Surg Pathol*. 2002 Dec;26(12):1553–66.
89. Argani P. Renal carcinomas associated with Xp11. 2 translocations/TFE2 gene fusions. *Pathol Genet Tumours Urin Syst Male Genit Organs*. 2004;37–8.
90. Malouf GG, Su X, Yao H, Gao J, Xiong L, He Q, et al. Next-generation sequencing of translocation renal cell carcinoma reveals novel RNA splicing partners and frequent mutations of chromatin-remodeling genes. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2014 Aug 1;20(15):4129–40.
91. Morán E, Rogel R, Soto A, Ruiz-Cerdá J, Budía A, Salom J, et al. Utilidad de los nuevos esquemas de agrupación de los grados de Fuhrman en la práctica clínica para el tumor renal de células claras. *Actas Urol Esp*. 2012;36(6):352–8.
92. Ficarra V, Martignoni G, Maffei N, Brunelli M, Novara G, Zanolla L, et al. Original and reviewed nuclear grading according to the Fuhrman system: a multivariate analysis of 388 patients with conventional renal cell carcinoma. *Cancer*. 2005 Jan 1;103(1):68–75.
93. Bektas S, Bahadir B, Kandemir NO, Barut F, Gul AE, Ozdamar SO. Intraobserver and interobserver variability of Fuhrman and modified Fuhrman grading systems for conventional renal cell carcinoma. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009 Nov;25(11):596–600.
94. Novara G, Martignoni G, Artibani W, Ficarra V. Grading systems in renal cell carcinoma. *J Urol*. 2007 Feb;177(2):430–6.

95. Smith ZL, Pietzak EJ, Meise CK, Van Arsdalen K, Wein AJ, Malkowicz SB, et al. Simplification of the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma. *Can J Urol*. 2015 Dec;22(6):8069–73.
96. Kirkali Z, Algaba F, Scarpelli M, Trias I, Selvaggi FP, Van Poppel H. What does the urologist expect from the pathologist (and what can the pathologists give) in reporting on adult kidney tumour specimens? *Eur Urol*. 2007;51(5):1194–201.
97. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, McCredie MR, Martignoni G, Eble JN, et al. Fuhrman grading is not appropriate for chromophobe renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(6):957–60.
98. Herranz AF, Jara RJ, Lledo GE, Diéz CJ, Verdú TF, González CF, et al. Clinical study of incidentally diagnosed renal adenocarcinoma. *Arch Esp Urol*. 1995;48(10):991–8.
99. Levine E, Huntrakoon M, Wetzel LH. Small renal neoplasms: clinical, pathologic, and imaging features. *AJR Am J Roentgenol*. 1989 Jul;153(1):69–73.
100. Smith S, Bosniak M, Megibow A, Hulnick D, Horii S, Raghavendra B. Renal cell carcinoma: earlier discovery and increased detection. *Radiology*. 1989;170(3):699–703.
101. Gudbjartsson T, Thoroddsen A, Petursdottir V, Hardarson S, Magnusson J, Einarsson GV. Effect of incidental detection for survival of patients with renal cell carcinoma: results of population-based study of 701 patients. *Urology*. 2005 Dec;66(6):1186–91.
102. Pritchett TR, Lieskovsky G, Skinner DG. Clinical manifestations and treatment of renal parenchymal tumors. In: *Diagnosis and Management of Genitourinary Cancer*. WB Saunders Co, Philadelphia, PA; 1988. p. 337.
103. Skinner DG, Colvin RB, Vermillion CD, Pfister RC, Leadbetter WF. Diagnosis and management of renal cell carcinoma. A clinical and pathologic study of 309 cases. *Cancer*. 1971 Nov;28(5):1165–77.
104. Gold PJ, Fefer A, Thompson JA. Paraneoplastic manifestations of renal cell carcinoma. *Semin Urol Oncol*. 1996 Nov;14(4):216–22.
105. Utz DC, Warren MM, Gregg JA, Ludwig J, Kelalis PP. Reversible hepatic dysfunction associated with hypernephroma. *Mayo Clin Proc*. 1970 Mar;45(3):161–9.
106. Chuang YC, Lin AT, Chen KK, Chang YH, Chen MT, Chang LS. Paraneoplastic elevation of serum alkaline phosphatase in renal cell carcinoma: incidence and implication on prognosis. *J Urol*. 1997 Nov;158(5):1684–7.

107. Boxer RJ, Waisman J, Lieber MM, Mampaso FM, Skinner DG. Non-metastatic hepatic dysfunction associated with renal carcinoma. *J Urol*. 1978 Apr;119(4):468–71.
108. Blay JY, Rossi JF, Wijdenes J, Menetrier-Caux C, Schemann S, Négrier S, et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer*. 1997 Jul 29;72(3):424–30.
109. Sandhu DP, Munson KW, Harrop JS, Hopton MR, Ratcliffe WA. Humoral hypercalcaemia in renal carcinoma due to parathyroid hormone related protein. *Br J Urol*. 1993 Dec;72(6):848–50.
110. Robertson RP, Baylink DJ, Marini BJ, Adkison HW. Elevated prostaglandins and suppressed parathyroid hormone associated with hypercalcemia and renal cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1975 Jul;41(1):164–7.
111. Brereton HD, Halushka PV, Alexander RW, Mason DM, Keiser HR, DeVita VT. Indomethacin-responsive hypercalcemia in a patient with renal-cell adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 1974 Jun 11;291(2):83–5.
112. Wiesener MS, Seyfarth M, Warnecke C, Jürgensen JS, Rosenberger C, Morgan NV, et al. Paraneoplastic erythrocytosis associated with an inactivating point mutation of the von Hippel-Lindau gene in a renal cell carcinoma. *Blood*. 2002 May 15;99(10):3562–5.
113. Pras M, Franklin EC, Shibolet S, Frangione B. Amyloidosis associated with renal cell carcinoma of the AA type. *Am J Med*. 1982 Sep;73(3):426–8.
114. O’Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol*. 2002 Oct;168(4 Pt 1):1378–80.
115. Sidhom OA, Basalaev M, Sigal LH. Renal cell carcinoma presenting as polymyalgia rheumatica. Resolution after nephrectomy. *Arch Intern Med*. 1993 Sep 13;153(17):2043–5.
116. Klätte T, Patard J-J, de Martino M, Bensalah K, Verhoest G, de la Taille A, et al. Tumor size does not predict risk of metastatic disease or prognosis of small renal cell carcinomas. *J Urol*. 2008 May;179(5):1719–26.
117. Chawla SN, Crispen PL, Hanlon AL, Greenberg RE, Chen DYT, Uzzo RG. The natural history of observed enhancing renal masses: meta-analysis and review of the world literature. *J Urol*. 2006 Feb;175(2):425–31.
118. Crispen PL, Uzzo RG. The natural history of untreated renal masses. *BJU Int*. 2007;99(5b):1203–7.

119. Steffens S, Junker K, Roos FC, Janssen M, Becker F, Henn D, et al. Small renal cell carcinomas--how dangerous are they really? Results of a large multicenter study. *Eur J Cancer Oxf Engl 1990*. 2014 Mar;50(4):739–45.
120. Antonelli A, Cozzoli A, Zani D, Zanotelli T, Nicolai M, Cunico SC, et al. The follow-up management of non-metastatic renal cell carcinoma: definition of a surveillance protocol. *BJU Int*. 2007;99(2):296–300.
121. Klatter T, Patard J-J, Wunderlich H, Goel RH, Lam JS, Junker K, et al. Metachronous bilateral renal cell carcinoma: risk assessment, prognosis and relevance of the primary-free interval. *J Urol*. 2007;177(6):2081–7.
122. Miyao N, Naito S, Ozono S, Shinohara N, Masumori N, Igarashi T, et al. Late recurrence of renal cell carcinoma: retrospective and collaborative study of the Japanese Society of Renal Cancer. *Urology*. 2011;77(2):379–84.
123. Kim SP, Weight CJ, Leibovich BC, Thompson RH, Costello BA, Chevillie JC, et al. Outcomes and clinicopathologic variables associated with late recurrence after nephrectomy for localized renal cell carcinoma. *Urology*. 2011;78(5):1101–6.
124. Elhilali MM, Gleave M, Fradet Y, Davis I, Venner P, Saad F, et al. Placebo-associated remissions in a multicentre, randomized, double-blind trial of interferon gamma-1b for the treatment of metastatic renal cell carcinoma. The Canadian Urologic Oncology Group. *BJU Int*. 2000 Oct;86(6):613–8.
125. Hart IR, Saini A. Biology of tumour metastasis. *Lancet Lond Engl*. 1992 Jun 13;339(8807):1453–7.
126. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
127. Kang DE, White RL, Zuger JH, Sasser HC, Teigland CM. Clinical use of fluorodeoxyglucose F 18 positron emission tomography for detection of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004 May;171(5):1806–9.
128. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005 Sep;66(3):484–8.
129. Studer UE, Scherz S, Scheidegger J, Kraft R, Sonntag R, Ackermann D, et al. Enlargement of regional lymph nodes in renal cell carcinoma is often not due to metastases. *J Urol*. 1990 Aug;144(2 Pt 1):243–5.

130. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, et al. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Dec;166(6):2126–8.
131. Semelka RC, Shoenut JP, Magro CM, Kroeker MA, MacMahon R, Greenberg HM. Renal cancer staging: comparison of contrast-enhanced CT and gadolinium-enhanced fat-suppressed spin-echo and gradient-echo MR imaging. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 1993 Aug;3(4):597–602.
132. Wu HC, Yen RF, Shen YY, Kao CH, Lin CC, Lee CC. Comparing whole body 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and technetium-99m methylene diphosphate bone scan to detect bone metastases in patients with renal cell carcinomas - a preliminary report. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2002 Sep;128(9):503–6.
133. Ramdave S, Thomas GW, Berlangieri SU, Bolton DM, Davis I, Danguy HT, et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for detection and management of renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Sep;166(3):825–30.
134. Jadvar H, Kherbache HM, Pinski JK, Conti PS. Diagnostic role of [F-18]-FDG positron emission tomography in restaging renal cell carcinoma. *Clin Nephrol*. 2003 Dec;60(6):395–400.
135. Majhail NS, Urbain J-L, Albani JM, Kanvinde MH, Rice TW, Novick AC, et al. F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of distant metastases from renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2003;21(21):3995–4000.
136. Goldberg MA, Mayo-Smith WW, Papanicolaou N, Fischman AJ, Lee MJ. FDG PET characterization of renal masses: preliminary experience. *Clin Radiol*. 1997 Jul;52(7):510–5.
137. de Llano SM, Delgado-Bolton R, Jiménez-Vicioso A, Pérez-Castejón M, Delgado JC, Ramos E, et al. Meta-análisis sobre el rendimiento diagnóstico de la tomografía por emisión de positrones con 18F-FDG en el carcinoma de células renales. *Rev Esp Med Nucl*. 2007;26(1):19–29.
138. Bosniak MA, Birnbaum BA, Krinsky GA, Waisman J. Small renal parenchymal neoplasms: further observations on growth. *Radiology*. 1995 Dec;197(3):589–97.
139. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, et al. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol*. 2003 Jan;169(1):71–4.
140. Barwari K, de la Rosette JJ, Laguna MP. The penetration of renal mass biopsy in daily practice: a survey among urologists. *J Endourol*. 2012 Jun;26(6):737–47.

141. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol*. 2008 Oct;180(4):1257–1261; discussion 1261.
142. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, et al. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol*. 2008;53(5):1003–12.
143. Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom, and how? *Eur Urol*. 2009;55(2):359–67.
144. Wang R, Wolf JS, Wood DP, Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology*. 2009 Mar;73(3):586-590; discussion 590-591.
145. Lane BR, Samplaski MK, Herts BR, Zhou M, Novick AC, Campbell SC. Renal mass biopsy--a renaissance? *J Urol*. 2008 Jan;179(1):20–7.
146. M. Harmer. *TNM-Atlas: Illustrated Guide to the TNM/TNM-Classification of Malignant Tumours*. 1978.
147. Guinan P, Sobin LH, Algaba F, Badellino F, Kameyama S, MacLennan G, et al. TNM staging of renal cell carcinoma: Workgroup No. 3. Union International Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer*. 1997 Sep 1;80(5):992–3.
148. Flemming ID. *AJCC Cancer Staging Manual*, 5th ed. 1997.
149. Edge SB, Byrd DR, Compton C, Fritz A, Greene F, Trotti A. *American joint committee on cancer staging manual*. 7. 2009;
150. Amin, M.B., Edge, S., Greene, F., Byrd, D.R., Brookland, R.K., Washington, M.K., Gershenwald, J.E., Compton, C.C., Hess, K.R., Sullivan, D.C., Jessup, J.M., Brierley, J.D., Gaspar, L.E., Schilsky, R.L., Balch, C.M., Winchester, D.P., Asare, E.A., Madera, M., Gress, D.M., Meyer, L.R. (Eds.). © 2017 *AJCC Cancer Staging Manual*.
151. Heng DYC, Choueiri TK. The evolving landscape of metastatic renal cell carcinoma. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet*. 2012;299–302.
152. Karnofsky DA, Abelmann WH, Craver LF, Burchenal JH. The use of the nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma. With particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer*. 1948;1(4):634–56.
153. Karnofsky DA. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. *Eval Chemother Agents*. 1949;

154. Motzer RJ, Bacik J, Mazumdar M. Prognostic factors for survival of patients with stage IV renal cell carcinoma: memorial sloan-kettering cancer center experience. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2004 Sep 15;10(18 Pt 2):6302S–3S.
155. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Feb 1;23(4):832–41.
156. Beuselinck B, Oudard S, Rixe O, Wolter P, Blesius A, Ayllon J, et al. Negative impact of bone metastasis on outcome in clear-cell renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Apr;22(4):794–800.
157. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008 Oct 1;113(7):1552–8.
158. Heng DYC, Chi KN, Murray N, Jin T, Garcia JA, Bukowski RM, et al. A population-based study evaluating the impact of sunitinib on overall survival in the treatment of patients with metastatic renal cell cancer. *Cancer*. 2009 Feb 15;115(4):776–83.
159. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, 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.
160. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee J-L, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Mar;16(3):293–300.
161. Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Bjarnason GA, Knox JJ, Mackenzie MJ, et al. Metastatic non-clear cell renal cell carcinoma treated with targeted therapy agents: characterization of survival outcome and application of the International mRCC Database Consortium criteria. *Cancer*. 2013 Aug 15;119(16):2999–3006.
162. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer*. 2007;110(3):543–50.
163. Manola J, Royston P, Elson P, McCormack JB, Mazumdar M, Négrier S, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma:



- results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2011 Aug 15;17(16):5443–50.
164. Negrier S, Escudier B, Gomez F, Douillard J-Y, Ravaud A, Chevreau C, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Francais d'Immunotherapie. *Ann Oncol.* 2002;13(9):1460–8.
165. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2002 Jan 1;20(1):289–96.
166. Tang PA, Vickers MM, Heng DYC. Clinical and molecular prognostic factors in renal cell carcinoma: what we know so far. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2011 Aug;25(4):871–91.
167. Takahashi M, Rhodes DR, Furge KA, Kanayama H, Kagawa S, Haab BB, et al. Gene expression profiling of clear cell renal cell carcinoma: gene identification and prognostic classification. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Aug 14;98(17):9754–9.
168. Junker K, Moravek P, Podhola M, Weirich G, Hindermann W, Janitzky V, et al. Genetic alterations in metastatic renal cell carcinoma detected by comparative genomic hybridization: correlation with clinical and histological data. *Int J Oncol.* 2000 Nov;17(5):903–8.
169. Kosari F, Parker AS, Kube DM, Lohse CM, Leibovich BC, Blute ML, et al. Clear cell renal cell carcinoma: gene expression analyses identify a potential signature for tumor aggressiveness. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2005 Jul 15;11(14):5128–39.
170. Jones J, Otu H, Spentzos D, Kolia S, Inan M, Beecken WD, et al. Gene signatures of progression and metastasis in renal cell cancer. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2005 Aug 15;11(16):5730–9.
171. Gonzalgo ML, Yegnasubramanian S, Yan G, Rogers CG, Nicol TL, Nelson WG, et al. Molecular profiling and classification of sporadic renal cell carcinoma by quantitative methylation analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 2004 Nov 1;10(21):7276–83.
172. Thompson RH, Kwon ED. Significance of B7-H1 overexpression in kidney cancer. *Clin Genitourin Cancer.* 2006 Dec;5(3):206–11.
173. Bui MHT, Visapaa H, Seligson D, Kim H, Han K-R, Huang Y, et al. Prognostic value of carbonic anhydrase IX and KI67 as predictors of survival for renal clear cell carcinoma. *J Urol.* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2461–6.

174. La Rochelle J, Klatte T, Dastane A, Rao N, Seligson D, Said J, et al. Chromosome 9p deletions identify an aggressive phenotype of clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4696–702.
175. Hakimi AA, Ostrovnaya I, Reva B, Schultz N, Chen Y-B, Gonen M, et al. Adverse outcomes in clear cell renal cell carcinoma with mutations of 3p21 epigenetic regulators BAP1 and SETD2: a report by MSKCC and the KIRC TCGA research network. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2013 Jun 15;19(12):3259–67.
176. Jiang Z, Lohse CM, Chu PG, Wu C-L, Woda BA, Rock KL, et al. Oncofetal protein IMP3: a novel molecular marker that predicts metastasis of papillary and chromophobe renal cell carcinomas. *Cancer*. 2008 Jun 15;112(12):2676–82.
177. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312–8.
178. Touijer K, Jacqmin D, Kavoussi LR, Montorsi F, Patard JJ, Rogers CG, et al. The expanding role of partial nephrectomy: a critical analysis of indications, results, and complications. *Eur Urol*. 2010;57(2):214–22.
179. Zini L, Perrotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, et al. Radical versus partial nephrectomy. *Cancer*. 2009;115(7):1465–71.
180. Van Poppel H, Becker F, Cadeddu JA, Gill IS, Janetschek G, Jewett MA, et al. Treatment of localised renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;60(4):662–72.
181. Van Poppel H. Efficacy and safety of nephron-sparing surgery. *Int J Urol*. 2010;17(4):314–26.
182. Flanigan RC. Adrenal metastases in 1635 patients with renal cell carcinoma: outcome and indication for adrenalectomy: Siemer S, Lehmann J, Kamradt J, Loch T, Remberger K, Humke U, Ziegler M, Stockle M, Department of Urology, University of the Saarland, Homburg/Saar, Germany. In: *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. Elsevier; 2005. p. 70–1.
183. Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol*. 2005;48(2):252–7.
184. Comité tumores Urologia OSI Donostialdea. Protocolo asistencial cáncer renal OSI Donostialdea.

185. Liguori G, Trombetta C, Pomara G, Amodeo A, Bucci S, Garaffa G, et al. Major invasive surgery for urologic cancer in octogenarians with comorbid medical conditions. *Eur Urol.* 2007;51(6):1600–5.
186. Guðmundsson E, Hellborg H, Lundstam S, Erikson S, Ljungberg B, Group SKCQR. Metastatic potential in renal cell carcinomas  $\leq 7$ cm: swedish kidney Cancer Quality Register data. *Eur Urol.* 2011;60(5):975–82.
187. Wallace S, Charnsangavej C, Carrasco C, Swanson D. Embolization of malignant renal tumors. *Clin Urography Pollack HM WB Saunders Co.* 1990;3003–17.
188. Almgård LE, Fernström I, Haverling M, Ljungqvist A. Treatment of renal adenocarcinoma by embolic occlusion of the renal circulation. *Br J Urol.* 1973 Oct;45(5):474–9.
189. 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.
190. Bakal CW, Cynamon J, Lakritz PS, Sprayregen S. Value of preoperative renal artery embolization in reducing blood transfusion requirements during nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Vasc Interv Radiol JVIR.* 1993 Dec;4(6):727–31.
191. Cina G, Lacquaniti S, Destito A, Di Stasi C. Pre-operative percutaneous embolization in a case of spontaneous rupture of renal carcinoma. *Br J Urol.* 1998 Jan;81(1):175–6.
192. Katsanos K, Mailli L, Krokidis M, McGrath A, Sabharwal T, Adam A. Systematic review and meta-analysis of thermal ablation versus surgical nephrectomy for small renal tumours. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2014 Apr;37(2):427–37.
193. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, Lohse CM, Kurup AN, Weisbrod A, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):252–9.
194. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. Subcategory: Kidney Cancer Category: Genitourinary (Nonprostate) Session Title: Poster Highlights Session, Genitourinary (Nonprostate) Cancer Abstract Number: 4520. Cancer Meeting: 2014 ASCO Annual Meeting Session Type and; 2014; Cancer Meeting: 2014 ASCO Annual Meeting Session Type and.
195. 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 Dec 6;345(23):1655–9.

196. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, de Prijck L, Sylvester R, European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Genitourinary Group. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2001 Sep 22;358(9286):966–70.
197. 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 Jan;185(1):60–6.
198. Schutz FAB, Xie W, Donskov F, Sircar M, McDermott DF, Rini BI, et al. The impact of low serum sodium on treatment outcome of targeted therapy in metastatic renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium. *Eur Urol*. 2014 Apr;65(4):723–30.
199. Heng DYC, Wells JC, Rini BI, Beuselinck B, Lee J-L, 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 Oct;66(4):704–10.
200. Flanigan RC. Role of surgery in metastatic renal cell carcinoma. *Semin Urol*. 1989 Aug;7(3):191–4.
201. Vora A, Brodsky R, Nolan J, Ram S, Richter L, Yingling C, et al. Incidence of postembolization syndrome after complete renal angiinfarction: a single-institution experience over four years. *Scand J Urol*. 2014 Jun;48(3):245–51.
202. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1998 Jun;16(6):2261–6.
203. Alt AL, Boorjian SA, Lohse CM, Costello BA, Leibovich BC, Blute ML. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011 Jul 1;117(13):2873–82.
204. Yang JC, Abad J, Sherry R. Treatment of oligometastases after successful immunotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2006 Apr;16(2):131–5.
205. Lin PP, Mirza AN, Lewis VO, Cannon CP, Tu S-M, Tannir NM, et al. Patient survival after surgery for osseous metastases from renal cell carcinoma. *J Bone Joint Surg Am*. 2007 Aug;89(8):1794–801.
206. Straka C, Kim DWN, Timmerman RD, Pedrosa I, Jacobs C, Brugarolas J. Ablation of a site of progression with stereotactic body radiation therapy extends sunitinib treatment from 14 to 22 months. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Aug 10;31(23):e401-403.

207. Gore ME, Hariharan S, Porta C, Bracarda S, Hawkins R, Bjarnason GA, et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma patients with brain metastases. *Cancer*. 2011 Feb 1;117(3):501–9.
208. Marko NF, Angelov L, Toms SA, Suh JH, Chao ST, Vogelbaum MA, et al. Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases. *World Neurosurg*. 2010 Mar;73(3):186–193; discussion e29.
209. McKay RR, Kroeger N, Xie W, Lee J-L, Knox JJ, Bjarnason GA, et al. Impact of bone and liver metastases on patients with renal cell carcinoma treated with targeted therapy. *Eur Urol*. 2014 Mar;65(3):577–84.
210. Stief CG, Jähne J, Hagemann JH, Kuczyk M, Jonas U. Surgery for metachronous solitary liver metastases of renal cell carcinoma. *J Urol*. 1997 Aug;158(2):375–7.
211. Alves A, Adam R, Majno P, Delvart V, Azoulay D, Castaing D, et al. Hepatic resection for metastatic renal tumors: is it worthwhile? *Ann Surg Oncol*. 2003 Jul;10(6):705–10.
212. Hegerova L, Griebeler ML, Reynolds JP, Henry MR, Gharib H. Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol*. 2015 Aug;38(4):338–42.
213. Sarathi Kalra, Bradley J. Atkinson, Marc Ryan Matrana, Surena F. Matin, Christopher G. Wood, Jose A. Karam, Pheroze Tamboli, Kanishka Sircar, Priya Rao, Paul Gettys Corn, Nizar M. Tannir, Eric Jonasch; Prognosis of patients with metastatic renal cell carcinoma and pancreatic metastases. Meeting: 2014 Genitourinary Cancers Symposium Session;
214. Medioni J, Choueiri TK, Zinzindohoué F, Cho D, Fournier L, Oudard S. Response of renal cell carcinoma pancreatic metastasis to sunitinib treatment: a retrospective analysis. *J Urol*. 2009 Jun;181(6):2470–2475; discussion 2475.
215. Tanis PJ, van der Gaag NA, Busch ORC, van Gulik TM, Gouma DJ. Systematic review of pancreatic surgery for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Surg*. 2009 Jun;96(6):579–92.
216. Margulis V, McDonald M, Tamboli P, Swanson DA, Wood CG. Predictors of oncological outcome after resection of locally recurrent renal cell carcinoma. *J Urol*. 2009 May;181(5):2044–51.
217. Lee DS, White DE, Hurst R, Rosenberg SA, Yang JC. Patterns of relapse and response to retreatment in patients with metastatic melanoma or renal cell carcinoma who responded to interleukin-2-based immunotherapy. *Cancer J Sci Am*. 1998 Apr;4(2):86–93.

218. Pantuck AJ, Zisman A, Dorey F, Chao DH, Han K-R, Said J, et al. Renal cell carcinoma with retroperitoneal lymph nodes: role of lymph node dissection. *J Urol*. 2003 Jun;169(6):2076–83.
219. Vasselli JR, Yang JC, Linehan WM, White DE, Rosenberg SA, Walther MM. Lack of retroperitoneal lymphadenopathy predicts survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2001 Jul;166(1):68–72.
220. Hird A, Chow E, Zhang L, Wong R, Wu J, Sinclair E, et al. Determining the incidence of pain flare following palliative radiotherapy for symptomatic bone metastases: results from three canadian cancer centers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009 Sep 1;75(1):193–7.
221. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma. A randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987 May;13(5):665–72.
222. Kothari G, Foroudi F, Gill S, Corcoran NM, Siva S. Outcomes of stereotactic radiotherapy for cranial and extracranial metastatic renal cell carcinoma: a systematic review. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2015 Feb;54(2):148–57.
223. Wersall PJ, Blomgren H, Lax I, Kalkner K-M, Linder C, Lundell G, et al. Extracranial stereotactic radiotherapy for primary and metastatic renal cell carcinoma. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol*. 2005 Oct;77(1):88–95.
224. Gottschalk A. Commentary on ‘A systematic review of stereotactic radiotherapy ablation for primary renal cell carcinoma.’ Siva S, Pham D, Gill S, Corcoran NM, Foroudi F. Division of Radiation Oncology and Cancer Imaging, Peter MacCallum Cancer Centre, Victoria, Australia.: *BJU Int* 2012;110(11 Pt B):E737-43. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11550.x. [Epub 2012 Oct 29]. *Urol Oncol*. 2014 Apr;32(3):374–5.
225. Coley WB. The treatment of malignant tumours by repeated inoculations of erysipelas with a report of ten original cases. *Am J Med Sci*. 1893;105:487.
226. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1995 Mar;13(3):688–96.
227. Klapper JA, Downey SG, Smith FO, Yang JC, Hughes MS, Kammula US, et al. High-dose interleukin-2 for the treatment of metastatic renal cell carcinoma : a retrospective analysis of response and survival in patients treated in the surgery branch at the National Cancer Institute between 1986 and 2006. *Cancer*. 2008 Jul 15;113(2):293–301.

228. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2003 Aug 15;21(16):3127–32.
229. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, et al. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2005 Jan 1;23(1):133–41.
230. Schwartz RN, Stover L, Dutcher J. Managing toxicities of high-dose interleukin-2. *Oncol Williston Park N*. 2002 Nov;16(11 Suppl 13):11–20.
231. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
232. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, et al. Interferon alfa-2a versus 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 Lond Engl*. 2010 Feb 20;375(9715):641–8.
233. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med*. 2014 May 1;370(18):1769–70.
234. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet Lond Engl*. 2009 Mar 28;373(9669):1119–32.
235. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1061–8.
236. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):115–24.
237. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584–90.
238. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Negrier S, Kim ST, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted

- therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2011 Feb;22(2):295–300.
239. Hutson TE, Bukowski RM, Rini BI, Gore ME, Larkin JM, Figlin RA, et al. Efficacy and safety of sunitinib in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2014 Mar 4;110(5):1125–32.
240. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722–31.
241. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, et al. Randomized, controlled, double-blind, cross-over trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 May 10;32(14):1412–8.
242. Choueiri TK, Pal SK, McDermott DF, Morrissey S, Ferguson KC, Holland J, et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2014 Aug;25(8):1603–8.
243. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015 Nov 5;373(19):1814–23.
244. Rini BI, Melichar B, Ueda T, Grunwald V, Fishman MN, Arranz JA, 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.
245. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet Lond Engl*. 2011 Dec 3;378(9807):1931–9.
246. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet Lond Engl*. 2007 Dec 22;370(9605):2103–11.
247. Melichar B, Koralewski P, Ravaud A, Pluzanska A, Bracarda S, Szczylik C, et al. First-line bevacizumab combined with reduced dose interferon-alpha2a is active in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Aug;19(8):1470–6.
248. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Ou S-S, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2008 Nov 20;26(33):5422–8.



249. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, Stadler WM, Vaena DA, Archer L, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2137–43.
250. Escudier B, Bellmunt J, Negrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 May 1;28(13):2144–50.
251. Bracarda S, Bellmunt J, Melichar B, Negrier S, Bajetta E, Ravaud A, et al. Overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma initially treated with bevacizumab plus interferon-alpha2a and subsequent therapy with tyrosine kinase inhibitors: a retrospective analysis of the phase III AVOREN trial. *BJU Int*. 2011 Jan;107(2):214–9.
252. Flaherty KT, Manola JB, Pins M, McDermott DF, Atkins MB, Dutcher JJ, et al. BEST: A Randomized Phase II Study of Vascular Endothelial Growth Factor, RAF Kinase, and Mammalian Target of Rapamycin Combination Targeted Therapy With Bevacizumab, Sorafenib, and Temsirolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma--A Trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2804). *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2015 Jul 20;33(21):2384–91.
253. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271–81.
254. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):760–7.
255. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010 Sep 15;116(18):4256–65.
256. Motzer RJ, Barrios CH, Kim TM, Falcon S, Cosgriff T, Harker WG, et al. Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2014 Sep 1;32(25):2765–72.
257. Bellmunt J, Szczylik C, Feingold J, Strahs A, Berkenblit A. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Aug;19(8):1387–92.

258. Vogelzang NJ. Another step toward the cure of metastatic renal cell carcinoma? *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Dec 1;28(34):5017–9.
259. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1993 May;20(2):303–21.
260. Tannir NM, Thall PF, Ng CS, Wang X, Wooten L, Siefker-Radtke A, et al. A phase II trial of gemcitabine plus capecitabine for metastatic renal cell cancer previously treated with immunotherapy and targeted agents. *J Urol*. 2008 Sep;180(3):867–872; discussion 872.
261. Bellmunt J, Trigo JM, Calvo E, Carles J, Perez-Gracia JL, Rubio J, et al. Activity of a multitargeted chemo-switch regimen (sorafenib, gemcitabine, and metronomic capecitabine) in metastatic renal-cell carcinoma: a phase 2 study (SOGUG-02-06). *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):350–7.
262. Kjaer M. The role of medroxyprogesterone acetate (MPA) in the treatment of renal adenocarcinoma. *Cancer Treat Rev*. 1988 Sep;15(3):195–209.
263. Oh WK, Manola J, George DJ, Fierman A, Fontaine-Rothe P, Morrissey S, et al. A phase II trial of interferon-alpha and toremifene in advanced renal cell cancer patients. *Cancer Invest*. 2002;20(2):186–91.
264. <http://www.esmo.org/Guidelines> [Internet]. Available from: <http://www.esmo.org/Guidelines>
265. <http://uroweb.org/guidelines/> [Internet]. Available from: <http://uroweb.org/guidelines/>
266. Vera-Badillo FE, Templeton AJ, Duran I, Ocana A, de Gouveia P, Aneja P, et al. Systemic therapy for non-clear cell renal cell carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 Apr;67(4):740–9.
267. Upton MP, Parker RA, Youmans A, McDermott DF, Atkins MB. Histologic predictors of renal cell carcinoma response to interleukin-2-based therapy. *J Immunother Hagerstown Md* 1997. 2005 Oct;28(5):488–95.
268. Milowsky MI, Rosmarin A, Tickoo SK, Papanicolaou N, Nanus DM. Active chemotherapy for collecting duct carcinoma of the kidney: a case report and review of the literature. *Cancer*. 2002 Jan 1;94(1):111–6.
269. Dutcher JP, Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol Northwood Lond Engl*. 2011 Dec;28(4):1530–3.
270. Walsh A, Kelly DR, Vaid YN, Hilliard LM, Friedman GK. Complete response to carboplatin, gemcitabine, and paclitaxel in a patient with advanced

- metastatic renal medullary carcinoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 1;55(6):1217–20.
271. Schaeffer EM, Guzzo TJ, Furge KA, Netto G, Westphal M, Dykema K, et al. Renal medullary carcinoma: molecular, pathological and clinical evidence for treatment with topoisomerase-inhibiting therapy. *BJU Int*. 2010 Jul;106(1):62–5.
272. Ronnen EA, Kondagunta GV, Motzer RJ. Medullary renal cell carcinoma and response to therapy with bortezomib. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2006 Mar 20;24(9):e14.
273. Janowitz T, Welsh SJ, Zaki K, Mulders P, Eisen T. Adjuvant therapy in renal cell carcinoma-past, present, and future. *Semin Oncol*. 2013 Aug;40(4):482–91.
274. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med*. 2016 08;375(23):2246–54.
275. Borregales LD, Adibi M, Thomas AZ, Wood CG, Karam JA. The role of neoadjuvant therapy in the management of locally advanced renal cell carcinoma. *Ther Adv Urol*. 2016 Apr;8(2):130–41.
276. <https://www.seh-lelha.org>,.
277. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83.
278. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Rising incidence of small renal masses: a need to reassess treatment effect. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(18):1331–4.
279. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, 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.
280. Tsao C, Small AC, Kates M, Moshier EL, Wisnivesky JP, Gartrell BA, et al. Cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the era of targeted therapy in the United States: a SEER analysis. *World J Urol*. 2013;31(6):1535–9.
281. Pérez-Valderrama B, Arranz Arija JA, Rodríguez Sánchez A, Pinto Marín A, Borrega García P, Castellano Gaunas DE, et al. Validation of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) prognostic model for first-line pazopanib in metastatic renal carcinoma: the Spanish Oncologic Genitourinary Group (SOGUG) SPAZO study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2016 Apr;27(4):706–11.

282. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 May 31;356(22):2271–81.
283. <http://www.sogug.es/> [Internet]. Available from: <http://www.sogug.es/>