



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
UNIDAD DE ONCOLOGÍA**

PAPEL DE LA NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA

**EFFECTO EN PERIODO LIBRE PROGRESIÓN Y SOBREVIVENCIA
GLOBAL**

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:

DR. LUIS RAMSÉS ORTEGA DURAZO

ASESORES EXPERTOS:

**DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
DR. LUIS DÍAZ RODRÍGUEZ**

ASESOR METODOLÓGICO:

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
UNIDAD DE ONCOLOGÍA

**PAPEL DE NEFRECTOMÍA CITORREDUCTORA
EFECTO EN PERIODO LIBRE PROGRESIÓN Y SOBREVIDA GLOBAL**

TESIS
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA

PRESENTA:
DR. LUIS RAMSÉS ORTEGA DURAZO
RESIDENTE DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA

ASESORES:

DRA. ROSALVA BARRA MARTÍNEZ
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE CIRUGÍA ONCOLÓGICA DE LA UNIVERSIDAD
NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO EN EL HGM O.D.
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE TUMORES MIXTOS HGM O.D.
ASESOR EXPERTO
ASESOR METODOLÓGICO

DR. LUIS DÍAZ RODRÍGUEZ
JEFE DE UNIDAD DE TUMORES MIXTOS
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O.D.
ASESOR EXPERTO

ÍNDICE

1. ANTECEDENTES	3
1.1 ANTECEDENTES GENERALES	3
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	13
2. JUSTIFICACIÓN	19
3. PLANEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
4. HIPÓTESIS	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 OBJETIVOS GENERALES	21
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	22
6.2 UNIVERSO DEL ESTUDIO	22
6.3 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN	22
6.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
6.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	22
6.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	22
6.4 ESTRATEGIA DE TRABAJO – MUESTREO	23
6.5 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	23
6.6 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
6.7 DISEÑO ESTADÍSTICO	23
7. RESULTADOS	24
8. ANÁLISIS DE DATOS	35

9. CONCLUSIONES	41
10.RECOMENDACIONES	42
11.BIBLIOGRAFÍA	43

1. ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

CANCER RENAL

El cáncer renal representa el 3% de los carcinomas, los tumores renales exhiben una gran variedad de histologías. Inicialmente el cáncer renal fue descrito por Miril en 1810. La primera clasificación morfológica del cáncer renal fue en 1826 por Koenig donde los clasificó como: escirro, esteatomatoso, fungoide y medular. Históricamente se conocía al cáncer renal como hipernefoma, término acuñado por Grawitz en 1883, debido a que se consideraba el origen del tumor renal de las glándulas suprarrenales. En 1900 Foote y Humphreys establecieron el túbulo renal como el origen histológico del cáncer renal, derivando el término carcinoma de células renales. En 1958 Oberling estableció evidencia microscópica del contenido citoplásmico de las células tumorales con numerosas mitocondrias y glucógeno, con esto se indicaba un origen del epitelio de los conductos renales del carcinoma renal.

La incidencia mundial de casos de cáncer renal según Globocan del 2008 fue de 273,518 con una relación hombre mujer 1.6:1, mortalidad de 116,318. En México la incidencia para ambos sexos en el 2008 fué de 3,695 con mortalidad 1,892. Ha existido un aumento en la incidencia del cáncer renal en las últimas dos décadas debido principalmente a la utilización de los métodos de imagen como ultrasonido, tomografía abdominal computarizada y resonancia magnética. La mayoría de los casos documentados en etapas tempranas se denomina incidentalomas ya que se detectan de manera incidental al estudiar al paciente por alguna otra sintomatología. El promedio de edad para el diagnóstico de cáncer renal es de 64 años, la mayoría de los casos se diagnostican entre los 60-70 años.

Tabla 1. Diagnóstico por Etapa Clínica y Sobrevida a 5 años.

Estadío Clínico	Estadío al Diagnóstico (%)	Sobrevida a 5 años (%)
Localizado (confinado al riñón)	63	91.7
Regional (ganglios +)	17	64.2
Metastásico	17	12.3
No clasificado	3	33.5

SEER, 2010.

El riesgo de desarrollar cáncer de riñón en la población en general es de 1.62%. Existen numerosos factores de riesgo para cáncer renal: ambientales, hormonales, celulares y genéticos. Los principales factores asociados a cáncer de riñón son:

Tabaquismo: Es el factor de riesgo mejor establecido. El tabaquismo induce un estado de hipoxia en el tejido renal que conlleva a la activación de vías de señalización que contribuyen al carcinoma renal. Existe un aumento en el riesgo de desarrollar cáncer renal en hombres y mujeres que fuman de 54 y 22% respectivamente comparado con la población que no fuma. El incremento en el riesgo es directamente proporcional al número de cigarrillos/día, es reversible con el cese de tabaquismo prolongado (>10 años). El riesgo relativo para cáncer de riñón en tabaquismo es de 5.8, inclusive para los fumadores pasivos con exposición mayor a 20 años el riesgo es doble que para los que no están expuestas al humo del cigarro. Esto establece al tabaquismo como el principal factor de riesgo para cáncer de riñón.

Hipertensión: El riesgo asociado va en relación al grado de hipertensión, el mecanismo por el cual la hipertensión se relaciona con carcinoma renal no es conocido pero se especula que es por daño crónico que produce inflamación crónica. El riesgo relativo de desarrollar cáncer renal en pacientes hipertensos es de 2.4. El tratamiento de la hipertensión arterial con disminución en las cifras disminuye el riesgo de desarrollo de cáncer renal.

Obesidad: El riesgo es mayor en pacientes obesos con índice de masa corporal > 30, en países con índices de masa corporal bajos el riesgo de cáncer renal es menor, por cada aumento de 5 puntos en el índice de masa corporal existe un aumento de 1.24 en el riesgo relativo de desarrollar cáncer renal.

Otro factor de riesgo es la enfermedad renal terminal donde los pacientes con diálisis peritoneal crónica desarrollan quistes renales con inflamación. Se debe monitorizar a los pacientes, los tumores renales generalmente son multifocales y bilaterales.

El cáncer renal se puede presentar de forma esporádica, que es la más común, y la forma familiar. Se han descrito seis formas hereditarias que se asocian con el cáncer renal.

1.- **Von Hippel – Lindau:** Carcinoma renal de células claras.

Es un síndrome familiar en el cual los individuos afectados tienen predisposición para el desarrollo de tumores renales, de cerebro, médula, glándulas suprarrenales, páncreas, oído interno y epidídimo. El 40-50% de estos pacientes desarrollan carcinoma renal de células claras, generalmente son multicéntricos y bilaterales, mayor agresividad con presencia en edades más tempranas que la forma esporádica. La mutación del gen Von Hippel-Lindau (VHL) es la causa del síndrome de Von Hippel-Lindau, se localiza en el cromosoma 3p 25-26, es un gen supresor tumoral.

Tabla. 2 Manifestaciones Clínicas de Von Hippel - Lindau

Órgano ó Sistema	Lesión	Incidencia
Ojo	Angiomas de retina	49- 59%
Sistema Nervioso Central	Hemangioblastomas	42 – 72%
Riñón	Carcinoma células claras	24 – 70%
Glándula Suprarrenal	Feocromocitoma	18%
Páncreas	Tumores islotes	2%
	Quistes	21 – 72%
Epidídimo	Cistoadenoma	10 – 26%
Oído	Tumor saco endolinfático	10%

El tratamiento para carcinoma renal en Von Hippel-Lindau debe ser temprano ya que la evolución en esta forma hereditaria es más agresiva con metástasis.

2.- **Carcinoma renal papilar hereditario:** Carcinoma renal papilar tipo 1.

El carcinoma renal papilar hereditario es una forma de cáncer renal donde los individuos están en riesgo de desarrollar carcinoma papilar renal bilateral y multifocal. Estos tumores generalmente se detectan de forma incidental. La mutación del proto oncogen MET es la identificada en carcinoma renal papilar hereditario, se localiza en el cromosoma 7q31 y su activación produce efecto de replicación. Se activa el segmento tirosinasa, estos tumores tienen menor agresividad.

3.- **Síndrome Birt-Hogg-Dubé:** carcinoma renal cromóforo

Es un síndrome hereditario en donde se presentan fibrofoliculomas cutáneos, quistes pulmonares, neumotórax espontáneo y cáncer renal generalmente bilateral, multicéntrico. Las variedades histológicas del cáncer renal son: cromóforas (33%), oncocíticas (50%), células claras (10%), oncocitoma (6%). El gen BHD, la causa de síndrome Birt-Hogg-Dubé, se localiza en el cromosoma

17p12q11.2. La proteína producida por el gen BHD es la fibrofoliculina, supresor tumoral.

4.- **Carcinoma Renal Hereditario Leiomiomatosis:** Carcinoma papilar renal tipo 2. Síndrome hereditario donde los pacientes presentan leiomiomas uterinos, cutáneos y carcinoma renal papilar tipo 2. El carcinoma papilar renal tipo 2 es agresivo con metástasis tempranas. El gen de este síndrome es la fumarato hidratasa.

5.- **Cáncer Renal Familiar Succinato Deshidrogenasa:** Las mutaciones del gen SDH se ha documentado en los pacientes con paragangliomas ó feocromocitomas hereditarios. El cáncer renal es un componente del complejo de paraganglioma hereditario.

6.- **Complejo Esclerosis Tuberosa:** Es un trastorno autosómico dominante resultado de las mutaciones de los genes TSC 1 y TSC 2, se presentan tumores renales benignos siendo el más común angiomiolipoma sin embargo en el 2-3% se puede presentar carcinoma de células claras.

El cáncer renal esporádico generalmente es unilateral con su biología tumoral dependiendo del subtipo histológico. La mayoría son circulares, ovoideos cubiertos por una pseudocápsula formada por parénquima y fibrosis. El tamaño promedio al momento del diagnóstico es de 4 – 8cm, en su mayoría no son infiltrantes excepto por los que presentan degeneración sarcomatoide. Los carcinomas de células renales son de color amarillo, café con necrosis, hemorragia y fibrosis, pocos tumores son uniformes en apariencia. Las lesiones de mejor pronóstico son las que presentan degeneración quística, esto es en 10-25% de los casos. Los carcinomas de células renales pueden presentar características nucleares variables, el grado del cáncer renal se basa en tamaño y forma del núcleo y presencia o ausencia de nucléolo. La clasificación de Fuhrman se utiliza para medir el grado en los carcinomas de células renales.

Tabla 3. Escala Fuhrman

Grado	Tamaño Nuclear	Forma Nuclear	Nucléolo
1	10 mm	Redondo	Ausente
2	15 mm	Irregular, uniforme	Pequeño
3	20 mm	Irregular	Prominente
4	>20mm	multilobulado	Mucha cromatina

La infiltración a tejidos adyacentes es común en el carcinoma renal, esto se puede observar de diversas maneras: invasión a la cápsula renal, hilio renal, sistema colector. La invasión a estas estructuras se presenta en el 20% aunque es más común observar solo desplazamiento. Se puede presentar invasión a vena renal ó vena cava, esto se presenta en el 10-15% de los casos. La infiltración a las venas renales o vena cava se manifiesta como trombo tumoral que puede extenderse hasta la aurícula derecha, la infiltración de la pared venosa conlleva peor pronóstico. La multicentricidad se presenta en el 2-4 % y es más común en los papilares

Biología Tumoral

Resistencia a Terapia Citotóxica

El carcinoma de células renales es el prototipo de las lesiones quimioresistentes, solo presenta mínima respuesta al tratamiento. La expresión de los genes de resistencia a la quimioterapia (MDR), MDR – 1 y otras proteínas asociadas al MDR actúan como bombas de salida para varios compuestos hidrofóbicos lo que les establece su naturaleza de quimioresistencia. Varias líneas de investigación han establecido que este cáncer es inmunogénico, esto ha llevado a investigaciones para modular el sistema inmune de estos pacientes para mejorar su pronóstico. Los antígenos tumorales asociados en cáncer renal han sido objeto de enfoque, el

que se expresa con mayor especificidad es la anhidrasa carbónica IX (CA – IX). Este antígeno es reconocido por el anticuerpo monoclonal G250 y se expresa en los carcinomas de células renales de células claras, este antígeno se ha utilizado como marcador diagnóstico y de pronóstico pero en fase experimental.

Una segunda clase de moléculas que modulan la respuesta a la inmunoterapia son las glicoproteínas de superficie B7, la B7-H1 es un co-regulador expresado en células “T” que se expresa de manera aberrante en la superficie de las células en carcinoma renal. El bloqueo de esta molécula ha producido respuesta tumoral. Las respuestas del carcinoma renal al tratamiento con interleucina 2 (IL-2), interferón alfa establece el papel del sistema inmune en la biología tumoral del cáncer renal. El tratamiento con IL-2 es el único potencialmente curativo para pacientes con cáncer renal metastásico. La regresión espontánea se presente en el 0.3 – 7 %, es más frecuente en pacientes con metástasis pulmonares solo después de la nefrectomía citorreductora.

Angiogénesis

El cáncer renal ha sido reconocido como uno de los tumores más vasculares reflejados en su patrón neovascular. El factor de angiogénesis en el cáncer renal es el VEGF (factor crecimiento vascular endotelial), el cual es suprimido por la proteína VHL, inducido en durante desarrollo tumoral. Las vías de señalización que activan el VEGF son Raf-MEK-Erk y vías de Akt / mTOR que promueven supervivencia y crecimiento celular.

Transducción de Señales Vías Moleculares

La activación aberrante de otras vías de señalización en cáncer renal también pueden ser responsables de la activación de carcinogénesis y representan blancos moleculares para el tratamiento. Una de estas vías es la de la quinasa mTOR la cual actúa sobre la apoptosis, regulación celular, suprime los genes PTEN y Akt que son supresores tumorales. La expresión del mTOR es regulado por varios factores de crecimiento ó por mutación del PTEN lo que conlleva a una

sobreexpresión de HIF. La inhibición del mTOR con temsirolimus ha aumentado la supervivencia en pacientes con cáncer renal metastásico de mal pronóstico.

Subtipos Histológicos:

1.- Carcinoma Renal Células Claras: Representa del 70 – 80% de todos los carcinomas renales, antiguamente conocido como “convencional”. Estos tumores macroscópicamente son de color amarillo, multilobulados y altamente vascularizados, microscópicamente puede estar conformado por células claras, granulares ó mixtas. El 2 – 5% de este subtipo histológico presenta degeneración sarcomatoide y es el que más comúnmente tiene extensión tumoral venosa. Los pacientes con carcinoma de células claras presenta peor pronóstico que los subtipos cromóforos y papilares comparadas por estadio. Las alteraciones en el cromosoma 3 y gen Von Hippel-Lindau son comunes y la mutación de este gen se observa en la mayoría de los casos esporádicos.

2.- Carcinoma Renal Papilar: Es el segundo subtipo histológico más común, representa el 10-15% de los carcinomas de células renales, se asocia con enfermedad renal terminal y riñones poliquísticos. Microscópicamente la mayoría de estos tumores están formados por células basofílicas ó eosinofílicas distribuidas en un patrón eosinofílico. Una característica importante del carcinoma papilar es su tendencia a la multicentricidad que se presenta en el 40% de los casos. Se han descrito dos variedades debidos a sus características inmunogenéticas y citogenéticas. Carcinoma Papilar tipo 1 consiste de células basofílicas con escaso citoplasma y se presenta en el Síndrome Hereditario de Carcinoma Renal Papilar. El Carcinoma Papilar tipo 2 es una variante más agresiva constituida por eosinófilos y se presenta en el Síndrome Hereditario Leiomiomatosis y Carcinoma Renal. Las mutaciones se observan en el cromosoma 7, activación de protooncogen c-MET, el pronóstico es mejor que el de células claras.

3.- Carcinoma Renal Cromóforo: Es un subtipo histológico distinto que se origina de la porción cortical de los conductos colectores, representa del 3-5% de

los carcinomas renales. Las células presentan un citoplasma transparente con patrón reticular. Se observa un halo perinuclear que consiste en numerosas microvesículas de 150 a 300 nanómetros. Se han observado mutaciones del p53 y activación de c-KIT. Se ha presentado crecimiento a grandes tamaños sin metástasis, mayor frecuencia de lesiones de bajo grado.

4.- Carcinoma Ductos Colectores: Es un subtipo raro de carcinoma renal, representa menos del 1% de los casos, la mayoría de los pacientes son sintomáticos y el 50% presentan metástasis al momento del diagnóstico. En su valoración inmunohistoquímica expresan E-caderina y c-KIT. Microscópicamente consisten de túbulos dilatados y estructuras papilares. La mayoría de los casos son de alto grado con mal pronóstico.

5.- Carcinoma Renal Medular: se presenta en asociación con drepanocitosis, se diagnostica frecuentemente en afro-americanos jóvenes en estadio avanzado y con enfermedad metastásica. Se origina en las papilas renales y su relación con drepanocitosis sugiere ambiente hipóxico que contribuye a su cancerogénesis.

6.- Degeneración Sarcomatoide: La degeneración sarcomatoide se presente en el 1-5% de los carcinomas renales y con más frecuencia en el subtipo de células claras y cromóforo. Representa áreas pobremente diferenciadas de otras histologías por lo que no es una entidad histológica per se. Se caracteriza por células fusiformes con tinciones positivas para vimentina, agresivos, metástasis y mal pronóstico. Su sobrevida es menor a 1 año aun con tratamiento multimodal.

Cuadro Clínico

La localización retroperitoneal del riñón es la razón por la cual la mayoría de los pacientes se encuentran asintomáticos aun al presentar tumores de gran tamaño. El advenimiento de estudios de imagen no invasivos ha permitido la detección de tumores renales de forma incidental, los llamados “incidentalomas”, esto ha aumentado la incidencia de cáncer renal. Los síntomas se relacionan con el tamaño tumoral, hemorragia, síndromes paraneoplásicos o enfermedad metastásica. El síntoma inicial es el dolor en flanco derecho de tipo punzante, se

puede presentar hematuria la cual se observa durante todo el chorro urinario, existe una triada clásica: dolor flanco derecho + hematuria + tumor palpable, esta triada se presenta poco frecuente, en el 10-15% de los casos y se presenta con enfermedad avanzada. Otros síntomas de enfermedad avanzada son pérdida de peso, fiebre y diaforesis.

Los síndromes paraneoplásicos se presentan en el 20% de los casos, se pueden presentar una gran variedad de síndromes. Uno de los principales es la hipocalcemia que se presenta en el 13%, se puede presentar como síndrome paraneoplásico ó como manifestación por metástasis óseas. Se produce péptido parecido a la parathormona lo cual es la causa de la hipercalcemia. El riesgo relativo de muerte de pacientes con hipercalcemia es de 1.78 comparado con los que no presentan hipercalcemia. Se puede presentar hipertensión a causa de la producción de renina, policitemia debido a la producción de eritropoyetina. El síndrome de Stauffer es una disfunción hepática no metastásica asociada al cáncer renal, se presenta del 3-20% de los casos, la nefrectomía causa la remisión del 60-70%.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por medio de historia clínica completa, exploración física donde se puede observar tumor en flanco derecho, datos de pérdida de peso, trombosis de miembros pélvicos ó ECOG 3-4 lo que traduce enfermedad avanzada. Los estudios de imagen utilizados son la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética. La tomografía permite visualizar el tumor, su relación con la topografía renal, extensión hacia otras estructuras. Si existe duda de invasión a la vena renal ó vena cava la resonancia magnética es el estudio de elección para evaluar trombo tumoral. Se deberá solicitar una tele tórax durante la valoración inicial para descartar la presencia de metástasis pulmonares. La biopsia renal no juega un papel importante en la evaluación de los pacientes con cáncer renal debido a que la mayor parte de los casos son quirúrgicos y un resultado positivo para malignidad no cambiaría la conducta terapéutica. La biopsia renal está indicada en pacientes con enfermedad metastásica en quienes

no se cuenta con un reporte histopatológico, la otra indicación sería en pacientes con lesiones menores de 4cm en los cuales es necesario establecer el diagnóstico de benignidad para mantenerlos en observación. La citología urinaria como parte del diagnóstico tiene una sensibilidad y especificidad muy bajas por lo cual no se utiliza.

Estadificación del Cáncer Renal

En la estadificación del cáncer renal anteriormente se utilizaba la estadificación de Robson la cual tenía varias limitantes como eran que en la etapa clínica III se incluían los carcinomas con metástasis linfáticas, que tienen mal pronóstico, y los carcinomas con trombo venoso los cuales se pueden tratar con trombectomía sin influir sobre su pronóstico.

El sistema de estadificación utilizado actualmente es el TNM (tumor, ganglios linfáticos regionales y metástasis). La última actualización es la de TNM American Joint Committee on Cancer de 2010.

TUMOR PRIMARIO

Tx	Tumor primario no puede ser valorado.
T0	No hay evidencia de tumor primario.
T1	Tumor < 7cm limitado al riñón.
T1a	Tumor de 4cm ó menor limitado al riñón.
T1b	Tumor > 4cm pero <7cm limitado al riñón.
T2	Tumor > 7cm limitado al riñón
T2a	Tumor > 7cm pero <10cm limitado al riñón.
T2b	Tumor > 10cm limitado al riñón.
T3	Tumor se extiende a las venas mayores o grasa perirrenal pero no a la glándula suprarrenal ni a la fascia de Gerota.
T3a	Tumor se extiende a la vena renal o sus segmentarias o invade la
T3b	grasa perirrenal.

T3c	Tumor se extiende a la vena cava por debajo del diafragma. Tumor se extiende a la vena cava por arriba del diafragma ó invade la pared de la vena cava.
T4	Tumor invade la fascia de Gerota incluyendo la glándula suprarrenal.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES

Nx	Ganglios linfáticos no son valorables.
N0	No hay metástasis a ganglios regionales.
N1	Metástasis a ganglios regionales.

METÁSTASIS A DISTANCIA

M0	No hay metástasis a distancia
M1	Si hay metástasis.

ETAPA CLÍNICA

Etapa Clínica	T	N	M
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T1 ó T2	N1	M0
	T3	N0 ó N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier N	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

Tratamiento

Enfermedad Localizada

El diagnóstico de las lesiones T1 ó T2 ha incrementado en los últimos años debido al uso de estudios de imagen no invasivos. Aproximadamente el 20% de las lesiones T1 son benignas. El tamaño tumoral y la imagen en tomografía así como invasión han permitido identificar las lesiones malignas. Las lesiones T1 con características de benignidad pueden mantenerse en vigilancia estrecha ya que presentan un crecimiento de aproximadamente 0.5cm/año. Las lesiones que se presentan de este tamaño sugerente de benignidad pueden manejarse con crioablación o radiofrecuencia. Es imperativo contar con una biopsia antes de dejar en vigilancia al paciente para establecer la histología del tumor.

Nefrectomía Radical

La cirugía es el estándar de oro para el tratamiento curativo del cáncer renal. El objetivo de la nefrectomía radical es realizar la resección de la lesión sin residual. La nefrectomía radical es una opción para pacientes con enfermedad localizada especialmente aquellos con tumores T2 ó aquellas lesiones para las cuales no se puede realizar nefrectomía parcial. Es necesario valorar la función renal antes de realizar un procedimiento de nefrectomía ya que en pacientes con factores de riesgo para enfermedad renal crónica se deberá realizar nefrectomía parcial. La nefrectomía radical se debe realizar con ligadura temprana de la arteria renal y posteriormente la vena renal, nefrectomía, resección de la fascia de Gerota, glándula suprarrenal y linfadenectomía desde la crura diafragmática hasta la bifurcación de la aorta. El abordaje quirúrgico para una nefrectomía radical se determina por la localización de la lesión aunque el abordaje utilizado en nuestra institución es el abdominal por línea media supra e infraumbilical. La nefrectomía radical laparoscópica es una alternativa para tumores menores de 10cm sin infiltración a otras estructuras.

Nefrectomía Parcial

La nefrectomía parcial se ha utilizado con mayor frecuencia debido a la detección de tumores renales menores de 4cm, está indicada en aquellas situaciones donde la nefrectomía radical dejaría al paciente anéfrico o con alto riesgo de requerir de diálisis peritoneal. Se deberá realizar nefrectomía parcial en pacientes con carcinoma renal bilateral, carcinoma renal en riñón único o carcinoma renal hereditario. Se deberá dejar un remanente de 20% de tejido renal para un funcionamiento.

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN ENFERMEDAD METASTÁSICA

Aproximadamente 1/3 de los pacientes con carcinoma renal presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico y un 50% desarrollan metástasis después del diagnóstico inicial. El papel de la nefrectomía al momento del diagnóstico ha sido un tema de debate. Un consenso general es el de realizar nefrectomía citorreductora no curativa para paliación de síntomas producidos por el tumor, cuando la carga tumoral es mayor en el tumor primario que en la enfermedad metastásica o cuando al paciente se le puede administrar IL-2 ó terapia blanco posterior a la nefrectomía citorreductora. La nefrectomía citorreductora aunada a tratamiento con inmunoterapia ó terapia blanco tiene un efecto clínico benéfico. Los pacientes en quienes se tiene mayor beneficio de este tratamiento es en aquellos con ECOG de 0 – 1 y con un solo sitio de metástasis y que éste sea pulmonar. Hay varios estudios que han documentado una sobrevida global mayor en pacientes con cáncer de riñón metastásico en quienes se realiza nefrectomía citorreductora + tratamiento sistémico. Existen dos estudios que evaluaron el efecto de la nefrectomía citoreductora + terapia sistémica, el Southwestern Oncology Group Study (SWOG) incluye 246 pacientes con cáncer renal metastásico donde se dividieron en dos grupos: uno recibió nefrectomía + tratamiento con interleucina 2, el otro grupo solo recibió tratamiento con interleucina 2. La sobrevida global fue mayor para el grupo a quienes se realizó

nefrectomía (11.8 vs 8.1 meses). El otro estudio de la European Organization Research in Treatment Cancer (EORTC) estudió a 85 pacientes dividiéndolos en dos grupos: nefrectomía + interferón 2b y solo interferón 2b, los resultados en sobrevida global fue de 17 meses para los de nefrectomía interferón y solo 7 meses para los que recibieron interferón.

Los pacientes que presentan enfermedad metastásica posterior a una nefrectomía pueden ser candidatos a metastasectomía, existen los criterios de Motzer que establecen el riesgo que presentan el paciente en sobrevida global. Los criterios establecidos son:

- 1.- Tiempo menor a 12 meses desde el tratamiento inicial a la metástasis.
- 2.- Niveles de calcio > 10gr/dl.
- 3.- Hemoglobina menor a 10g/dl.
- 4.- DHL > 1.5 veces su valor normal.
- 5.- ECOG < 80%.

Los pacientes con dos o más criterios de Motzer no se benefician de metastasectomía. Al momento de diagnóstico de la metástasis se realiza una puntuación en base a estos criterios. Se otorga 1 punto si la metástasis se presenta antes de los 12 meses posteriores a la nefrectomía, 1 punto si el calcio es >10mg7dl, 1 punto si la DHL es > 1.5 veces su valor normal, 1 punto si la hemoglobina es <10g/dl y 1 punto si el Karnofsky es <80%. Los pacientes se clasifican en bajo riesgo (0 puntos), intermedio (1-2 punto), alto riesgo (3-5 puntos). La sobrevida global es de 76, 25 y 6 meses para cada grupo respectivamente.

2. JUSTIFICACIÓN

El carcinoma renal es una patología en la cual la enfermedad metastásica se presenta en el 30% de los casos, la justificación es conocer la casuística y los resultados obtenidos de una serie de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastásico a quienes se les realizó nefrectomía citorreductora en el Servicio de Oncología del Hospital General de México durante el periodo comprendido de enero 2006 a enero 2013, para evaluar el beneficio, efecto en sobrevida global, periodo libre de progresión en este subgrupo de pacientes con metástasis.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Servicio de Oncología del Hospital General de México los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico se manejan generalmente con tratamiento sistémico paliativo debido al mal pronóstico que presentan, se plantea el realizar la revisión de pacientes con cáncer renal metastásico a quienes se realizó nefrectomía radical para establecer la utilidad de la nefrectomía citorreductora, evaluar su efecto en sobrevida global y determinar factores pronósticos que permitan establecer en grupos de riesgo para determinar indicaciones de nefrectomía citorreductora.

4. HIPÓTESIS

No existe hipótesis debido a que es un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVOS GENERALES

- Determinar el impacto de nefrectomía citorreductora en pacientes con cáncer renal metastásico en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el periodo de enero 2006 a enero 2013.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar factores de riesgo para carcinoma renal en los pacientes con carcinoma renal metastásico en la unidad de Oncología del Hospital General de México.
- Determinar los factores pronósticos que tienen relación con la presencia de enfermedad metastásica.
- Describir los subtipos y grados histológicos más comunes.
- Determinar la sobrevida global
- Determinar el periodo libre de progresión.
- Determinar sitios metastásicos
- Determinar los síntomas presentados en cáncer renal.
- Clasificar la etapa clínica (TNM).

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de tipo descriptivo, retrospectivo

6.2 UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico a quienes se les realizó nefrectomía radical citorreductora en la Unidad de Oncología del Hospital General de México.

6.3 UBICACIÓN ESPACIO – TEMPORAL

Pacientes del Universo de trabajo de la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el periodo comprendido enero del 2008 a enero del 2013.

6.4 DEFINICIÓN DE UNIDADES DE OBSERVACIÓN

6.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico a quienes se les realizó nefrectomía citorreductora en la Unidad de Oncología del Hospital General de México.
- Mismo criterio de inclusión sin división etaria ni de género.

6.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes incompletos
- Pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia antes de nefrectomía.
- Pacientes con biopsia fuera de la unidad
- Pacientes operados fuera de la unidad
- Pacientes a quienes no se les realizó nefrectomía radical citorreductora
- Suspensión de la atención médica

6.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- No acudir a seguimiento.
- Alta voluntaria
- Suspensión de la atención médica.

6.5 ESTRATEGIA DE TRABAJO - MUESTREO

Consecutivo

6.6 DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Variable	Tipo de Variable	Escala de medición
Sexo	Independiente	Dicotómica (masculino-femenino)
Edad	Independiente	Discreta
Etapa	Independiente	Discreta
Respuesta a tratamiento	Dependiente	Dicotómica (si-no)
Tratamiento quirúrgico	Dependiente	Dicotómica (radical – conservadora)
Progresión	Dependiente	Dicotómica (Si – No)
Recurrencia	Dependiente	Dicotómica (Si – No)

6.7 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se revisan los expedientes de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico a quienes se les realizó nefrectomía citorreductora en la Unidad de Oncología del Hospital General de México en el periodo comprendido de enero del 2006 a enero del 2013, elaborando un formato de recolección de datos y creando una base de datos con la información obtenida de la revisión de los expedientes

6.8 DISEÑO ESTADÍSTICO

Se presentan tablas estadísticas que contienen los datos obtenidos de la investigación, acompañadas de gráficos estadísticos, así como de los cuadros con los datos correspondientes.

7. RESULTADOS

Se captaron 25 pacientes, de los cuales se excluyeron 5 debido a expediente incompleto (2 pacientes), operados fuera de la unidad (3 pacientes).

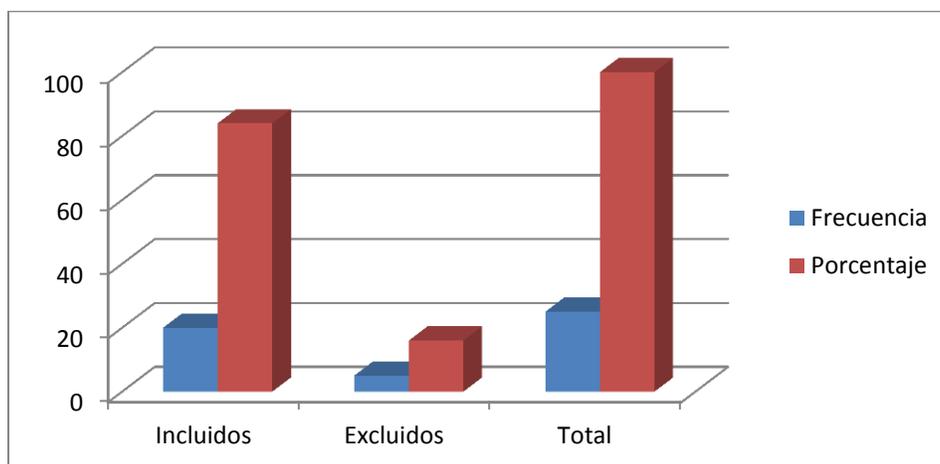
De estos pacientes se incluyeron un total de 20 pacientes (100%) con diagnóstico por reporte histopatológico de carcinoma renal que recibieron tratamiento quirúrgico.

Tabla I. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastásico atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital General de México del 2006 al 2013

GRUPO DE ESTUDIO		
Pacientes	Frecuencia	Porcentaje
Incluidos	20	84%
Excluidos	5	16%
Total	25	100%

Gráfico 1. Distribución por frecuencia de pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastásico atendidos en la Unidad de Oncología del Hospital General de México del 2006 al 2013

Gráfico de Estudio



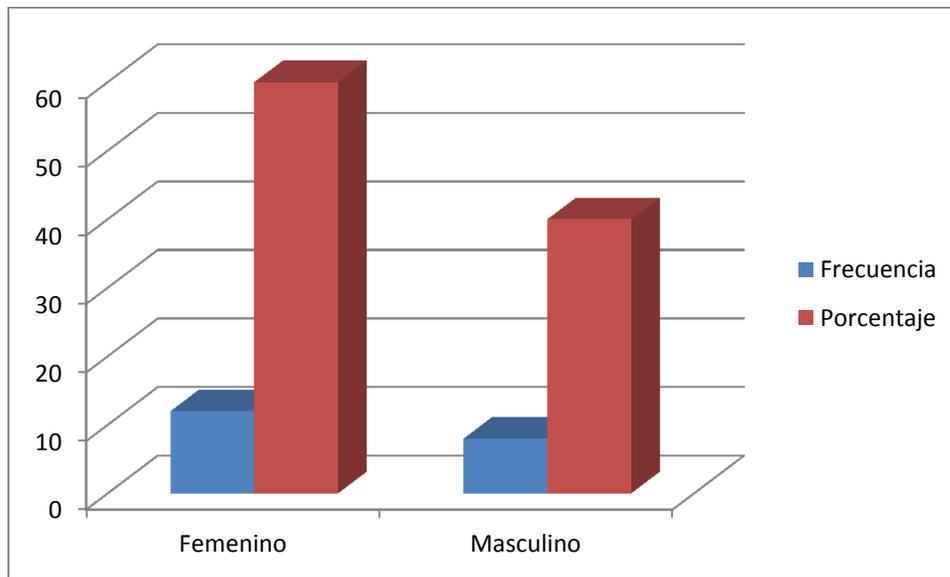
De los 20 (100%) pacientes incluidos en el estudio, con diagnóstico de carcinoma renal metastásico y a quienes se les realizó nefrectomía citorreductora, 12 (60%) fueron de sexo femenino y 8 (40%) de sexo masculino.

Tabla 2. Distribución por frecuencia y porcentaje de pacientes con diagnóstico de Carcinoma Renal metastásico por sexo.

FRECUENCIA - SEXO		
Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	12	60%
Masculino	8	40%
Total	20	100%

Gráfico2. Distribución por porcentaje del sexo de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico.

Distribución por Sexo

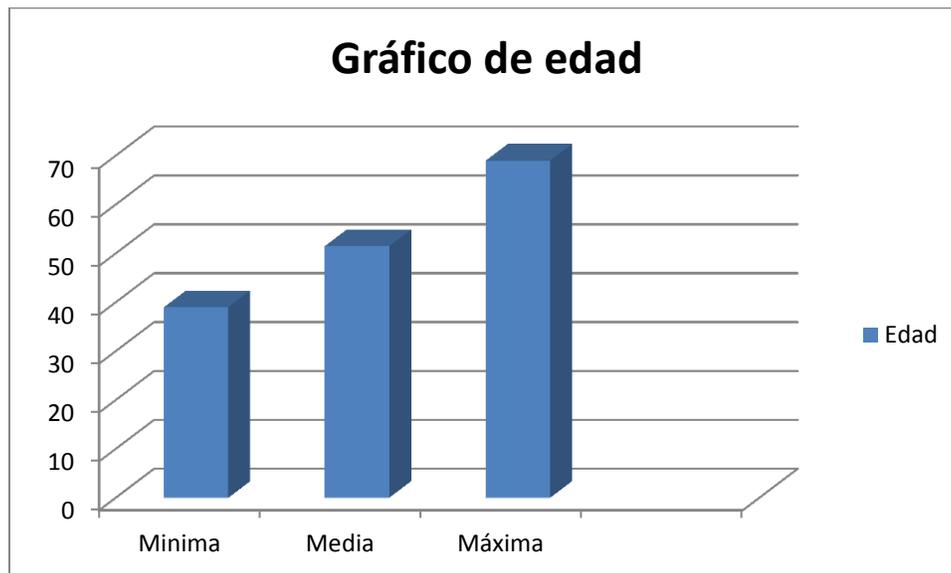


El promedio de edad de los pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico a quienes se les realizó nefrectomía radical fue de 51.5 años, con una mínima de 39 y una máxima de 69años.

Tabla 3. Distribución por edad de pacientes con diagnóstico de Cáncer renal metastásico.

Total pacientes	Mínima	Máxima	Media
20	39	69	51.5

Gráfico 3. Distribución por edad de pacientes con diagnóstico de cáncer renal metastásico.

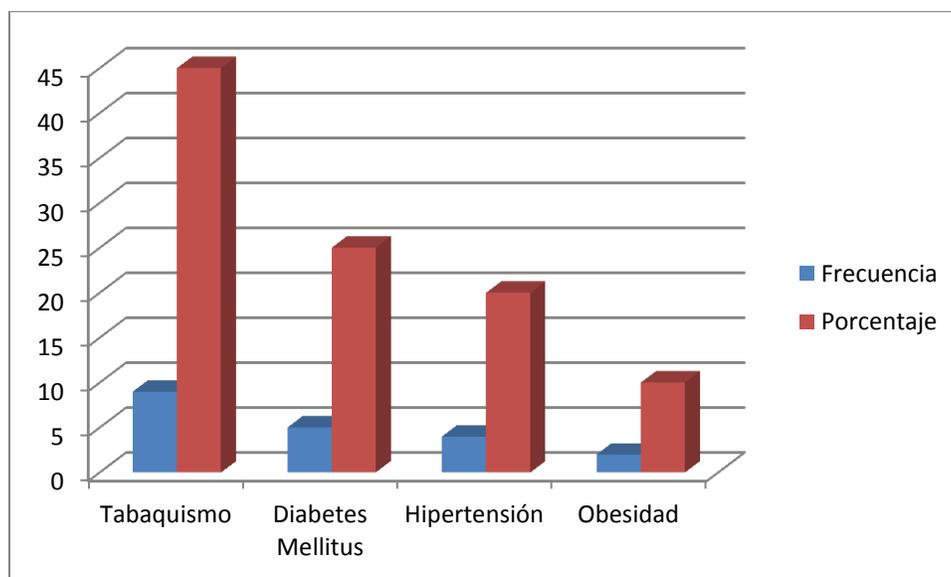


Los factores de riesgo presentados por los pacientes con cáncer renal metastásico en el estudio fueron en orden de frecuencia: tabaquismo 9 (45%), Diabetes mellitus 5 (25%), hipertensión arterial 4 (20%) y obesidad 2 pacientes (10 %).

Tabla 4. Distribución por frecuencia y porcentaje de los factores de riesgo en pacientes con carcinoma renal metastásico.

FRECUENCIA POR FACTORES DE RIESGO		
FACTORES DE RIESGO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Tabaquismo	9	45%
Diabetes mellitus	5	25%
Hipertensión arterial	4	20%
Obesidad	2	10%
TOTAL	100	100%

Gráfico 4. Distribución por frecuencia y porcentaje de los factores de riesgo en pacientes con cáncer renal metastásico.

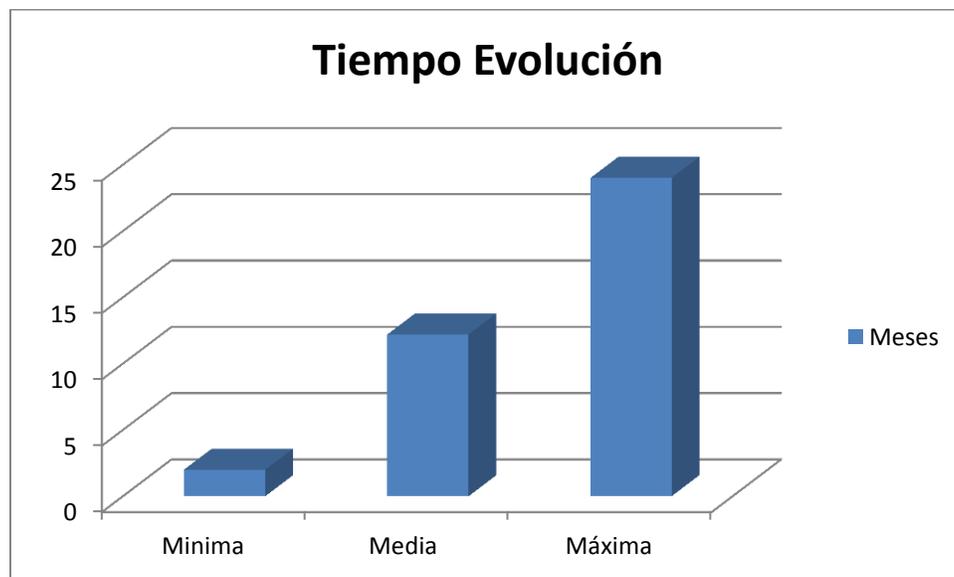


El tiempo de evolución que presentaban los pacientes desde el inicio de los síntomas hasta que se realizó el diagnóstico tiene una gran variación, medido en meses tiene una mínima de 2 meses, máxima de 24 meses y una media de 12.2 meses.

Tabla 5. Distribución por el tiempo de evolución desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de cáncer renal metastásico.

TIEMPO DE EVOLUCIÓN		
MÍNIMA	MEDIA	MÁXIMA
2 MESES	12.2 MESES	24 MESES

Gráfico 5. Distribución desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico de cáncer renal metastásico.

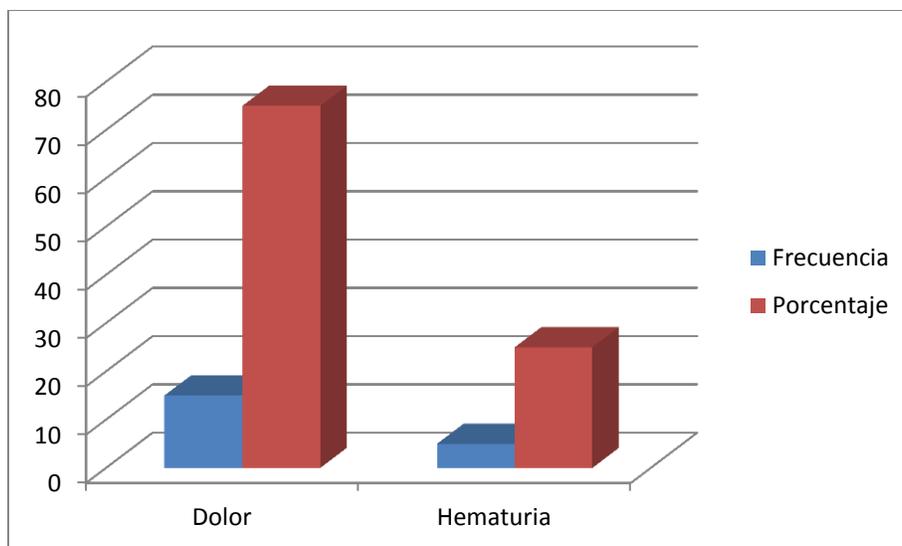


Las manifestaciones clínicas que presentaron los pacientes como síntoma inicial fueron dolor en flanco en 15 (75%) y hematuria en 5 (25%).

Tabla 6. Distribución por frecuencia y porcentaje de los síntomas que presentaron al diagnóstico.

FRECUENCIA POR SINTOMA		
MANIFESTACIÓN CLÍNICA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Dolor en flanco	15	75%
Hematuria	5	25%
TOTAL	20	100%

Gráfico 6. Distribución por frecuencia y porcentaje de los síntomas presentados en pacientes con carcinoma renal metastásico.



La etapa clínica al momento del diagnóstico fue IV debido a la presencia de metástasis, el TNM fue el siguiente:

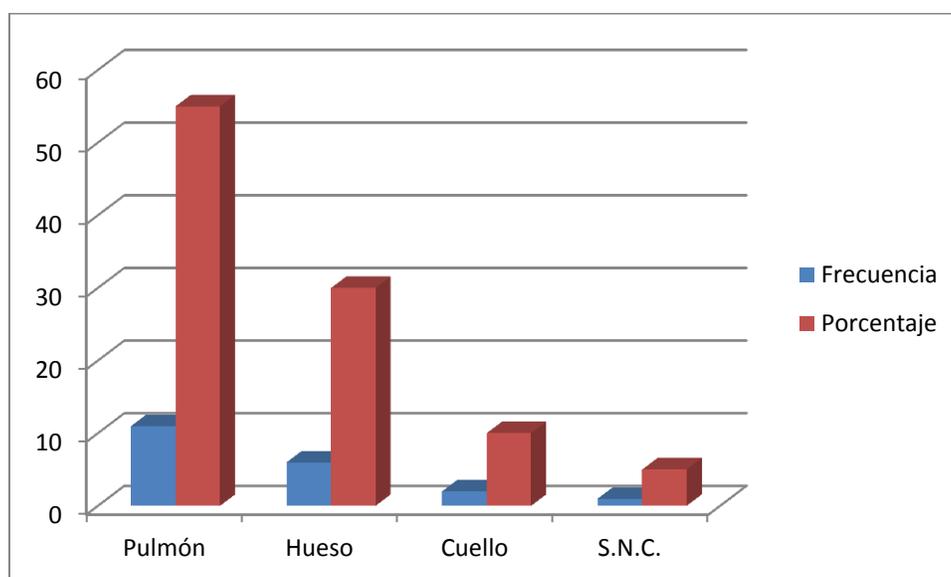
No. Paciente	T	N	M	ETAPA CLÍNICA
1	3a	0	I (pulmón)	IV
2	3a	0	I (hueso)	IV
3	3a	0	I (pulmón)	IV
4	3b	I	I (pulmón)	IV
5	2b	I	I (cuello)	IV
6	4	0	I (subcutáneo)	IV
7	4	0	I (pulmón)	IV
8	4	0	I (hueso)	IV
9	3a	0	I (hueso)	IV
10	3a	0	I (hueso)	IV
11	4	0	I (pulmón)	IV
12	4	0	I (pulmón)	IV
13	3a	0	I (hueso)	IV
14	3a	0	I (pulmón)	IV
15	3a	I	I (pulmón)	IV
16	4	I	I (pulmón)	IV
17	4	0	I (SNC)	IV
18	4	I	I (hueso)	IV
19	3a	0	I (pulmón)	IV
20	4	0	I (pulmón)	IV

El sitio de metástasis más común fue pulmonar en 11 (55%).

Tabla 7. Distribución por frecuencia y porcentaje de sitios metastásicos en pacientes con cáncer renal metastásico.

	Pulmón	Hueso	Cuello	S.N.C.
Frecuencia	11	6	2	1
Porcentaje	55%	30%	10%	5%

Gráfico 7. Distribución por frecuencia y porcentaje de los sitios metastásicos en pacientes con cáncer renal metastásico.

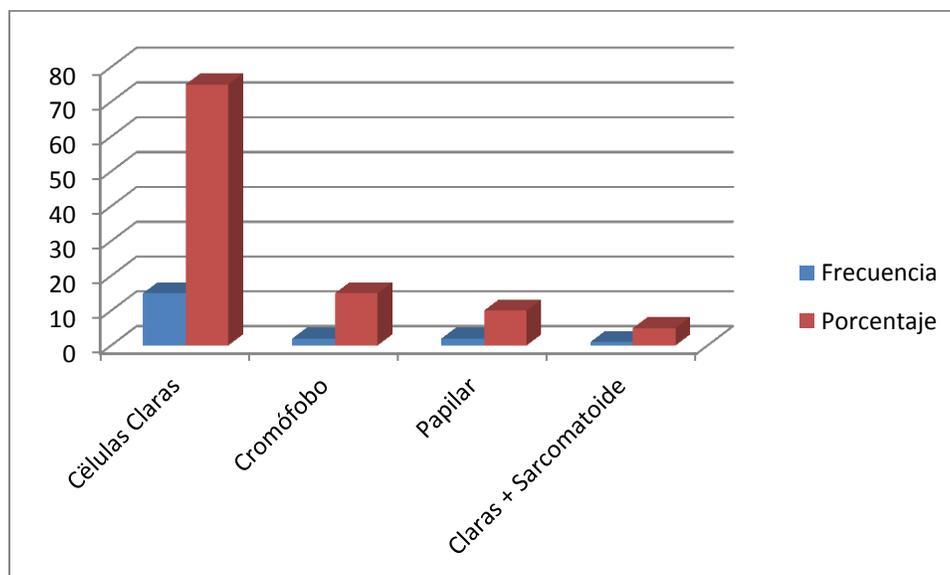


Los subtipos histológicos presentes en los pacientes con carcinoma renal metastásico fueron similares a los reportados en otras series, el subtipo histológico más común fue el carcinoma renal de células claras.

Tabla 8. Distribución por frecuencia y porcentaje de los subtipos histológicos presentes en los pacientes con carcinoma renal metastásico.

SUBTIPOS HISTOLÓGICOS	Frecuencia	Porcentaje
Carcinoma Renal Células Claras	15	75%
Carcinoma Renal Cromóforo	2	10%
Carcinoma Renal Papilar	2	10%
Carcinoma renal con degeneración sarcomatoide	1	5%

Gráfico 8. Distribución por frecuencia y porcentaje de los subtipos histológicos en pacientes con cáncer renal metastásico.

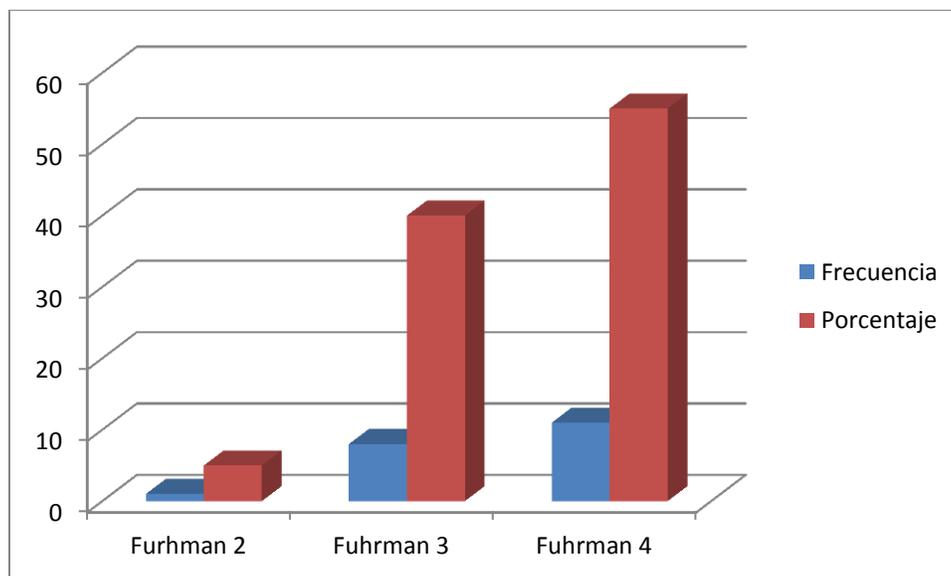


El grado histológico se basa utilizando la escala de Furhman, en la mayoría de los pacientes el grado histológico fue alto con Furhman 3-4, solo se presentó un caso con Furhman 2 que es un grado intermedio.

Tabla 9. Distribución por frecuencia y porcentaje de grado histológico en pacientes con cáncer renal metastásico.

Escala Furhman		
Grado Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Fuhrman 2	1	5%
Fuhrman 3	8	40 %
Fuhrman 4	11	55%

Gráfico 9. Distribución por frecuencia y porcentaje de grado histológico en pacientes con cáncer renal metastásico.

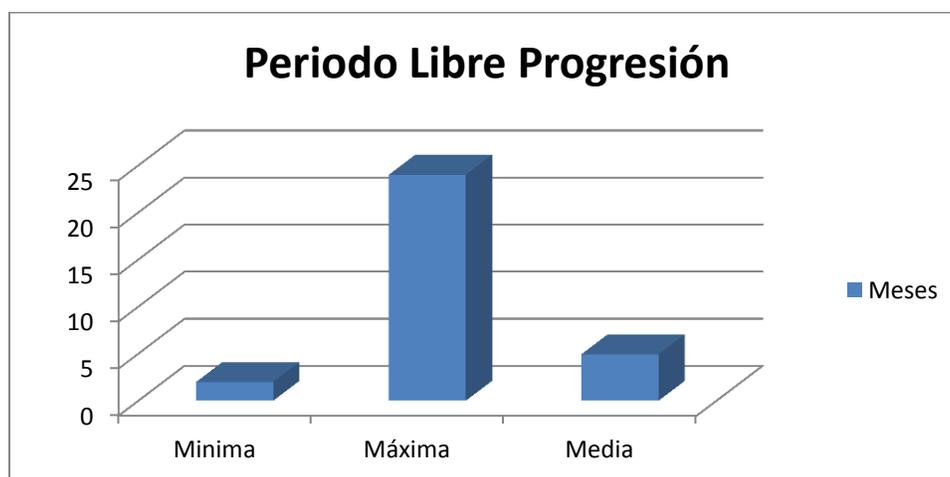


A todos los pacientes se les realizó nefrectomía radical, no se presentó mortalidad durante el procedimiento quirúrgico ni en la hospitalización, fueron seguidos en consulta externa donde se valoró el periodo libre de progresión por medio de exploración física y estudios de imagen.

Tabla 10. Promedio de meses de Periodo Libre de Progresión.

FRECUENCIA – PERIODO LIBRE DE ENFERMEDAD				
	Total	Mínima	Máxima	Media
	Pacientes			
SLP	20	2 meses	24 meses	4.95

Grafico 10. Promedio de meses de periodo libre de progresión.

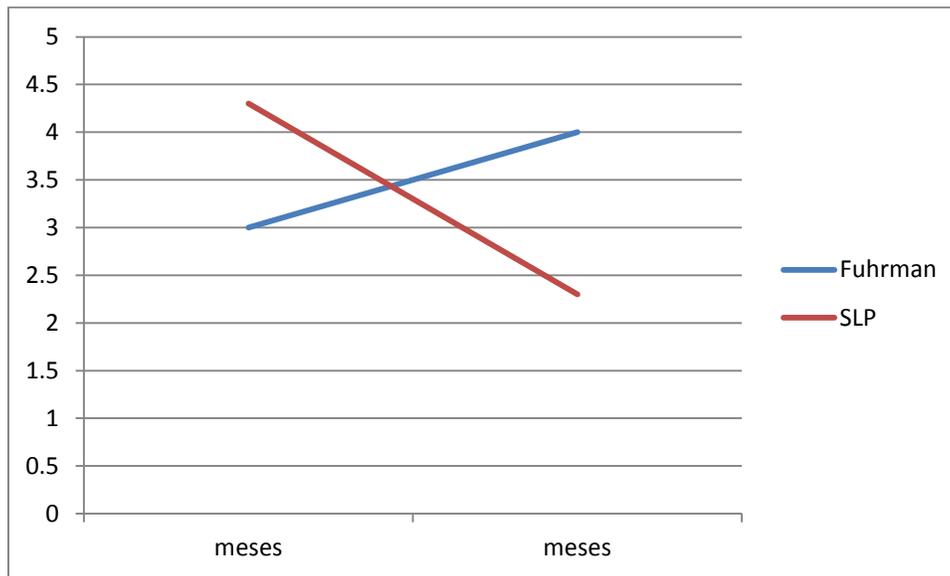


Se observó una disminución de la sobrevida libre de progresión con una relación inversamente proporcional al grado de Fuhrman. Los pacientes con alto grado Fuhrman 4 presentaron una sobrevida libre de progresión promedio de 2.3 meses.

Tabla 11. Sobrevida libre de progresión en relación al grado de Fuhrman.

Escala Fuhrman	Sobrevida libre Progresión
Fuhrman 3	4.3
Fuhrman 4	2.3

Gráfico 11. Sobrevida libre de progresión en relación al grado de Fuhrman.

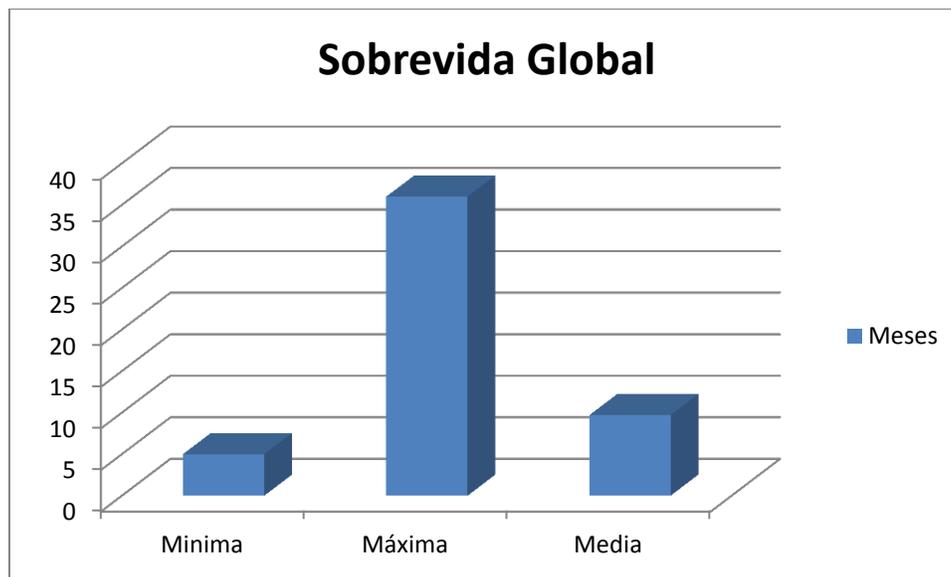


Se presentó una sobrevida global promedio de 9.7 meses, los 6 pacientes con metástasis óseas recibieron tratamiento con radioterapia para control de dolor, el paciente con metástasis a sistema nervioso central recibió radioterapia a holocraneo. Ningún paciente recibió tratamiento con inmunoterapia ni terapia blanco.

Tabla 12. Sobrevida global en pacientes con carcinoma renal metastásico manejado con nefrectomía citorreductora.

Total Pacientes	Mínima	Máxima	Media
20	5 meses	36 meses	9.7 meses

Gráfico 12. Sobrevida Global

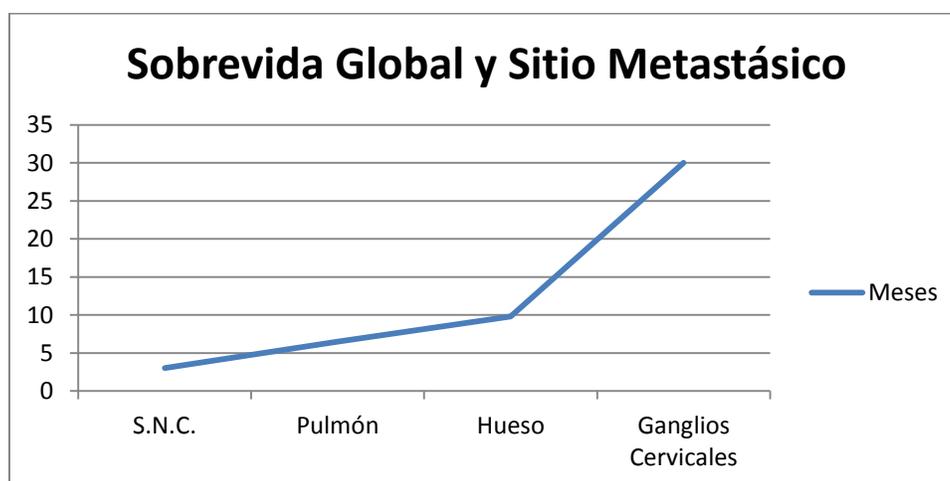


Existe una correlación entre sobrevida global de los pacientes con cáncer renal metastásico a quienes se les realiza nefrectomía citorreductora y el sitio de metástasis, en esta serie el paciente con menor sobrevida global en promedio fue el que presentó metástasis a sistema nervioso central con sobrevida global promedio de 3 meses.

Tabla 13. Relación de sitio metastásico y sobrevida global.

Sitio Metastásico	Sobrevida Global Promedio (meses)
Sistema Nervioso Central	3
Pulmón	6.5
Hueso	9.8
Ganglios cervicales	30

Gráfica 13. Relación de sitio metastásico con sobrevida global



8.- Análisis de Datos

Se analizaron 20 pacientes con diagnóstico de carcinoma renal metastásico a quienes se les realizó nefrectomía citorreductora en la Unidad de Oncología del Hospital General de México de enero 2008 a enero 2013. Se revisa el periodo libre de progresión, sobrevida global y factores pronósticos.

El grupo de edad varía con una mínima de 39 y una máxima de 69, media de 51.5, mediana de 52.

	Mínima	Máxima	Media	Mediana
Edad	39	69	51.5	52

La correlación entre el grado histológico y sobrevida libre de progresión tiene una diferencia de 2 meses, los pacientes con Fuhrman 4 tienen un periodo libre de progresión de 2.3 meses y los pacientes con Fuhrman 3 periodo libre progresión de 4.3 meses con una p no significativa de 0.445.

Escala Fuhrman	Periodo Libre Progresión	P
Fuhrman 3	2.3	0.445
Fuhrman 4	4.2	

La correlación entre la sobrevida global y grado Fuhrman estableció una diferencia estadísticamente significativa con sobrevida de 10 meses para pacientes con Fuhrman 3 y de 6 meses para pacientes con Fuhrman 4 con una p: 0.013.

Escala Fuhrman	Sobrevida Global	P
Fuhrman 3	10 meses	0.013
Fuhrman 4	6 meses	

El sitio más común de metástasis fué pulmón en 11 (55%) pacientes, solo un paciente tenía metástasis a sistema nervioso central pero tuvo una sobrevida global de 3 meses, los pacientes con metástasis pulmonares presentaron una sobrevida global de 6.5 meses menor que los pacientes con metástasis óseas y ganglionares.

9.- Conclusiones

Los pacientes con carcinoma renal metastásico tienen un mal pronóstico, sin embargo el tratamiento quirúrgico de estos pacientes tanto con metastasectomía como con nefrectomía citorreductora mejoran la sobrevida global y la calidad de vida. La realización de nefrectomía citorreductora deberá realizarse en pacientes que tengan un ECOG de 0-1, un solo sitio de metástasis, que la lesión renal sea resecable y buen estado nutricional ya que de lo contrario su morbilidad y mortalidad se verá afectada. Los sitios metastásicos registrados en estos pacientes son similares a los descritos en otras siendo: pulmón, óseo, ganglios y sistema nervioso central. La sobrevida global es menor en pacientes que presentan metástasis a sistema nervioso central y pulmón siendo mejor en pacientes con metástasis óseas. Una razón de esto es que los pacientes con metástasis óseas pueden beneficiarse de control local con radioterapia tanto para paliar síntomas como para control de la progresión de las metástasis. El grado histológico de Fuhrman se relacionó inversamente proporcional con la sobrevida global, los pacientes con grado Fuhrman 4 que es una lesión poco diferenciado tuvieron una sobrevida global de 6 meses y los pacientes con Fuhrman 3 tuvieron sobrevida global de 10 meses. El grado de Fuhrman se ha establecido como un factor pronóstico independiente en los pacientes con cáncer renal.

La sobrevida global en promedio de los pacientes con cáncer renal metastásico que se les realizó nefrectomía citorreductora fue de 9.7 meses, los factores que influye directamente en sobrevida global de estos pacientes son el grado de Fuhrman y el sitio metastásico. La sobrevida global en este subgrupo de pacientes reportada en otras series es similar a la reportada en este estudio.

Los factores pronósticos identificados en estos pacientes son el sitio metastásico, el tiempo de evolución desde el inicio de los síntomas hasta que el paciente recibe tratamiento oncológico, el grado de Fuhrman. Ningún paciente en este estudio recibió tratamiento de inmunoterapia ó terapia blanco posterior a la nefrectomía debido a las condiciones de nuestros pacientes. Se ha reportado una mayor

sobrevida global en pacientes a quienes se les realiza nefrectomía citorreductora y reciben manejo con interleucina 2, interferón o terapia blanco.

Los pacientes que tuvieron mayor sobrevida libre de progresión y sobrevida global fueron los que presentaban metástasis óseas y tenían un grado de Furhman 3, son el grado histológico y el sitio metastásico los principales factores pronósticos.

10. Recomendaciones

Se establece que la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global es mejor en pacientes con cáncer renal metastásico a quienes se les realiza nefrectomía citorreductora, la sobrevida global es mejor si a la nefrectomía citorreductora se le agrega tratamiento sistémico. Se recomienda realizar un protocolo en nuestra unidad de oncología donde se realiza un grupo de pacientes con cáncer renal metastásico candidatos a nefrectomía citorreductora sin tratamiento sistémico y otro grupo con cáncer renal metastásico a quien se le agrega tratamiento sistémico posterior a la nefrectomía citorreductora.

11.- Bibliografía

1.- Mischel G. Neill, Michael A.S. Jewet, The once and future role of cytoreductive nephrectomy, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Volume 26, Issue 4, July–August 2008, Pages 346-352.

2.- Toni K. Choueiri, Wanling Xie, Christian Kollmannsberger, Scott North, The Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor Targeted Therapy, *The Journal of Urology*, Volume 185, Issue 1, January 2011, Pages 60-66.

3.- Manlio A Goetzl, Erik T Goluboff, Alana M Murphy, A contemporary evaluation of cytoreductive nephrectomy with tumor thrombus: Morbidity and long-term survival, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Volume 22, Issue 3, May–June 2004, Pages 182-187.

4.- Vitaly Margulis, Shahrokh F. Shariat, Yury Rapoport, Development of Accurate Models for Individualized Prediction of Survival After Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma, *European Urology*, Volume 63, Issue 5, May 2013, Pages 947-952.

5.- Christian Martenstein, Simon Phipps, Ghulam Nabi, Cytoreductive nephrectomy preceding adjuvant immunotherapy for metastatic renal cell carcinoma: 8 years' experience in a UK tertiary referral centre, *British Journal of Medical and Surgical Urology*, Volume 4, Issue 3, May 2011, Pages 101-107.

6.- Quoc-Dien Trinh, Marco Bianchi, Jens Hansen, In-hospital Mortality and Failure to Rescue After Cytoreductive Nephrectomy, *European Urology*, Volume 63, Issue 6, June 2013, Pages 1107-1114.

7.- Dalsan You, In Gab Jeong, Jin-Hee Ahn, Dae Ho Lee, The Value of Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Era of Targeted Therapy, *The Journal of Urology*, Volume 185, Issue 1, January 2011, Pages 54-59.

8.- Jose A. Karam, Christopher G. Wood, The Role of Surgery in Advanced Renal Cell Carcinoma: Cytoreductive Nephrectomy and Metastasectomy, Hematology/Oncology Clinics of North America, Volume 25, Issue 4, August 2011, Pages 753-764.

9.- Paul Russo, Matthew Francis O'Brien, Surgical Intervention in Patients with Metastatic Renal Cancer: Metastasectomy and Cytoreductive Nephrectomy, Urologic Clinics of North America, Volume 35, Issue 4, November 2008, Pages 679-686.

10.- Manabu Tatokoro, Kazutaka Saito, Yasumasa Iimura, Prognostic Impact of Postoperative C-Reactive Protein Level in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma Undergoing Cytoreductive Nephrectomy, The Journal of Urology, Volume 180, Issue 2, August 2008, Pages 515-519.

11.- A. Karim Kader, Pheroze Tamboli, Tony Luongo, Surena F. Matin, Cytoreductive Nephrectomy in the Elderly Patient: The M. D. Anderson Cancer Center Experience, The Journal of Urology, Volume 177, Issue 3, March 2007, Pages 855-861.

12.- Brian Shuch, Jonathan Said, Jeff C. La Rochelle, Cytoreductive Nephrectomy for Kidney Cancer With Sarcomatoid Histology—Is Up-Front Resection Indicated and, if Not, is it Avoidable? The Journal of Urology, Volume 182, Issue 5, November 2009, Pages 2164-2171.

13.- Amnon Zisman, Allan J. Pantuck, Debby H. Chao, Renal Cell Carcinoma With Tumor Thrombus: Is Cytoreductive Nephrectomy For Advanced Disease Associated With An Increased Complication Rate? The Journal of Urology, Volume 168, Issue 3, September 2002, Pages 962-967.

14.- ROBERT C. FLANIGAN, G. MICKISCH, RICHARD SYLVESTER, Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastatic Renal Cancer: A Combined Analysis, The Journal of Urology, Volume 171, Issue 3, March 2004, Pages 1071-1076.

15.- Vitaly Margulis, Surena F. Matin, Nizar Tannir, Surgical Morbidity Associated With Administration of Targeted Molecular Therapies Before Cytoreductive Nephrectomy or Resection of Locally Recurrent Renal Cell Carcinoma, The Journal of Urology, Volume 180, Issue 1, July 2008, Pages 94-98-

16.- Wassim Kassouf, Ricardo Sanchez-Ortiz, Pheroze Tamboli, Cytoreductive Nephrectomy for T4NxM1 Renal Cell Carcinoma: The M.D. Anderson Cancer Center Experience, Urology, Volume 69, Issue 5, May 2007, Pages 835-838.

17.- Rebecca L. O'Malley, Katherine A. Brewer, Matthew H. Hayn, Impact of Cytoreductive Nephrectomy on Eligibility for Systemic Treatment and Effects on Survival: Are Surgical Complications or Disease Related Factors Responsible? Urology, Volume 78, Issue 3, September 2011, Pages 595-600.

18.- Sean P. Stroup, Omer A. Raheem, Kerrin L. Palazzi, Does Timing of Cytoreductive Nephrectomy Impact Patient Survival With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Tyrosine Kinase Inhibitor Era? A Multi-institutional Study, Urology, Volume 81, Issue 4, April 2013, Pages 805-812.

19.- Christopher G Wood, The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma, Urologic Clinics of North America, Volume 30, Issue 3, August 2003, Pages 581-588.

20.- James McKiernan, Christopher G. Wood, Cytoreductive Nephrectomy for Metastatic Renal Cell Carcinoma, The Journal of Urology, Volume 190, Issue 2, August 2013, Pages 386-388.

21.- Simon P. Kim, R. Houston Thompson, Sunitinib Prior to Planned Cytoreductive Nephrectomy: Is This the New Litmus Test for Metastatic Renal Cell Carcinoma? European Urology, Volume 60, Issue 3, September 2011, Pages 455-456.

22.- Vitaly Margulis, Christopher G. Wood, Cytoreductive Nephrectomy in the Era of Targeted Molecular Agents: Is It Time to Consider Presurgical Systemic

Therapy? *European Urology*, Volume 54, Issue 3, September 2008, Pages 489-492.

23.- Daniel A Barocas, William B Lea, Peter E Clark, SURVIVAL OUTCOMES IN PATIENTS UNDERGOING CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY AS A COMPONENT OF MULTI-MODAL THERAPY FOR RENAL CELL CARCINOMA, *The Journal of Urology*, Volume 179, Issue 4, Supplement, April 2008, Page 380.

24.- Stephen H Culp, E Jason Abel, Vitaly Margulis, SUPRA-DIAPHRAGMATIC LYMPH NODE INVOLVEMENT IS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF MORTALITY IN PATIENTS WITH CONVENTIONAL RENAL CELL CARCINOMA UNDERGOING CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY, *The Journal of Urology*, Volume 181, Issue 4, Supplement, April 2009, Pages 496-497.

25.- Vitaly Margulis, Surena F Matin, Pheroze Tamboli, SURGICAL MORBIDITY ASSOCIATED WITH ADMINISTRATION OF TARGETED MOLECULAR THERAPIES PRIOR TO CYTOREDUCTIVE NEPHRECTOMY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA, *The Journal of Urology*, Volume 179, Issue 4, Supplement, April 2008, Page 213.

26.- K.K.H. Aben, S. Heskamp, M.L. Janssen-Heijnen, Better survival in patients with metastasised kidney cancer after nephrectomy: A population-based study in the Netherlands, *European Journal of Cancer*, Volume 47, Issue 13, September 2011, Pages 2023-2032.

27.- Axel Bex, Martijn Kerst, Henk Mallo, Interferon alpha 2b as Medical Selection for Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Consecutive Study, *European Urology*, Volume 49, Issue 1, January 2006, Pages 76-81.

28.- Gaetano Ciancio, Murugesan Manoharan, Devendar Katkoori, Long-term Survival in Patients Undergoing Radical Nephrectomy and Inferior Vena Cava Thrombectomy: Single-Center Experience, *European Urology*, Volume 57, Issue 4, April 2010, Pages 667-672.

29.- McClellan M. Walther, James C. Yang, Harvey I. Pass, CYTOREDUCTIVE SURGERY BEFORE HIGH DOSE INTERLEUKIN-2 BASED THERAPY IN PATIENTS WITH METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA, The Journal of Urology, Volume 158, Issue 5, November 1997, Pages 1675-1678.