



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO

**“ANALISIS RETROSPECTIVO 2007-2012 DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE  
LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CELULAS RENALES CLARAS  
(CCRC) AVANZADO Y LAS NUEVAS MODALIDADES TERAPEUTICAS”.  
(SRPI) 437.2013.**

PRESENTA

DR.MANUEL ANTONIO BARRERA TELLO

PARA OBTENER EL TITULO DE POSTGRADO COMO MEDICO ESPECIALISTA  
EN CIRUGIA GENERAL

PROFESOR TITULAR

DR.ALEJANDRO TORT MARTINEZ

ASESOR

DR.PABLO FLORES ABRAJAN

NUMERO DE REGISTRO 781-13

MEXICO. DF. SEPTIEMBRE 2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

**“ANÁLISIS RETROSPECTIVO 2007-2012 DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE  
LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CELULAS RENALES CLARAS  
(CCRC) AVANZADO Y LAS NUEVAS MODALIDADES TERAPEUTICAS”.  
(SRPI) 437.2013.**

---

DR. RICARDO JUAREZ OCAÑA  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
“HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”

---

M. EN C. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS  
JEFE DE INVESTIGACIÓN MÉDICA  
“HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE”

---

DR. PABLO FLORES ABRAJAN  
ASESOR DE TESIS  
“HOSPITAL 1º DE OCTUBRE”

---

DR. ALEJANDRO TORT MARTÍNEZ  
JEFE DE CIRUGÍA GENERAL  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
CIRUGÍA GENERAL UNAM  
“HOSPITAL 1º DE OCTUBRE”

## ***AGRADECIMIENTOS***

### ***A DIOS:***

Por ser siempre, por estar siempre, por amar siempre.

### ***A MI FAMILIA:***

Por ser como son y dejarme ser como soy.

### ***A MIS AMIGOS:***

Ustedes saben quienes son, gracias por estar conmigo.

### ***A MIS MAESTROS:***

Ustedes saben quienes son, y cuanto les agradezco su participación, paciencia, empatía, y amistad en este tortuoso y satisfactorio camino de mi formación académica.

### ***A LOS PACIENTES:***

Parte esencial de este maravilloso viaje, sin cuya existencia la mía propia no tendría sentido; les profiero mis mas sincero agradecimiento.

### ***A:***

Todas y cada una de esas personas que con auténtico interés proferían la algunas veces incomoda pregunta ¿y tu tesis? les informo “aquí está” es de ustedes y para ustedes, gracias.

### ***A MI(S) ASESORE(S):***

Dr.Pablo Flores Abrajan

### ***AL H. SÍNODO:***

Con todo respeto.

## INDICE

RESUMEN	I
ABSTRACT	II
I. INTRODUCCIÓN	7
II. MARCO TEÓRICO	8
a. Epidemiología	8
b. Etiología	8
c. Factores de Riesgo	10
d. Histopatología/Clasificación de los CCR	11
i. Carcinoma de células claras	12
ii. Carcinoma renal papilar	13
iii. Carcinoma renal de células cromóforas	14
iv. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini	14
v. Carcinoma renal medular	15
vi. Carcinoma mucinoso tubular y fusocelular	15
vii. Carcinomas renales inclasificables	15
e. Aspectos clínicos del CCR	16
f. Diagnóstico	16
g. Screening en el CCR	18
h. Estadificación tumoral	18
i. Factores pronósticos en el CCR	20
j. Generalidades del tratamiento	24
k. Manejo de la enfermedad localizada	25
l. Manejo de la enfermedad en etapa 1A	26
m. Manejo de la enfermedad en etapa 1B	27
n. Manejo de la enfermedad en etapas II Y III	28
o. Manejo de la enfermedad avanzada o en etapa IV	29
p. Modelos pronósticos	30
q. Tratamientos sistémicos	31
r. Radioterapia	40
s. Seguimiento y vigilancia	41
III. OBJETIVOS	42
IV. MATERIAL Y METODOS	43
V. RESULTADOS	44
VI. DISCUSION	65
VII. CONCLUSIONES	66
VIII. BIBLIOGRAFIA	67

# “ANÁLISIS RETROSPECTIVO 2007-2012 DE LA SUPERVIVENCIA ENTRE LOS PACIENTES CON CARCINOMA DE CELULAS RENALES CLARAS (CCRC) AVANZADO Y LAS NUEVAS MODALIDADES TERAPEUTICAS”.

AUTORES: \*Barrera Tello, M., \*\*Flores Abrajan, P., \*\*\*Tort-Martínez, A.

## RESUMEN

El carcinoma de células renales (CCR) está dentro de las primeras 15 causas de cáncer a nivel mundial, su incidencia se ha incrementado en el mundo en los últimos años. A nivel mundial el CCR representa el 2 al 3% de todos los tumores malignos. En el 2008 GLOBOCAN reportó 3.273 casos de carcinoma de células renales, de éstos 2.117 fueron en hombres y 1.156 en mujeres, se registró una mortalidad calculada de 1.892 casos, de los cuales 1.156 corresponden a hombres y 736 en mujeres en México; según el INEGI en el 2012 se registraron 1.568 muertes a causa del CCR, lo cual representa el doble de casos que los reportados en 1975. En México el registro histopatológico de neoplasias malignas (RHPNM) informa que hasta 30% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico; entre 20 y 30% las desarrollará posteriormente. Se reporta una incidencia de 2% con un promedio de edad de 60 a 70 años con una relación hombres/mujeres es de 1.5:1.

**FACTORES DE RIESGO.** Tabaquismo (Nivel De Evidencia (NDE) 2), obesidad (NDE 2), uso de antihipertensivos (NDE 2), enfermedad de Von Hippel-Lindau, carcinoma papilar renal hereditario y otros tumores hereditarios (carcinoma renal familiar asociado a síndrome de Birt-Hogg-Dube, leiomiomatosis hereditaria entre otros). Los tipos histológicos más frecuentes son: de células claras en 80 a 90%, papilar 15% cromóforo 4-5%, y tumor de conductos de Bellini (conductos colectores) (NDE 4).

Nuestro objetivo fue reportar la supervivencia global (SG) y libre de enfermedad (SLE) de las pacientes con carcinoma de células renales.

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte histórica. Se incluyó a todo el universo de las pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células renales del Hospital Regional 1° de Octubre durante enero de 2007 a diciembre de 2012. Se utilizó el método de Kaplan-Meier para evaluar SG y SLE y Log Rank para establecer el valor estadístico. Se consideró una p estadísticamente significativa de 0.05, con un nivel de confianza del 95%.

La mediana de la edad fue de 56 años, (mín. 39 - máx. 81). La estirpe histopatológica más común fue carcinoma renal de células claras con 100% de la población estudiada. El 29% de las pacientes fue diagnosticada en un estado clínico (EC III) y 42% con enfermedad metastásica (EC IV). El 70% de la muestra fueron tumores de alto grado histológico. El tratamiento quirúrgico empleado 90% fue reportado en su mayoría como una citorreducción óptima, la cual se reportó en 69% de los casos. Del total de los pacientes 31 recibieron manejo con quimioterapia ninguno para EC I, 22.22% para ECII, 30% para ECIII y 79.31% para EC IV. Al final del estudio se reportaron 47% de defunciones, con una media de SG de 31 meses. Se presentó recurrencia en 29% de los casos con una media de SLE de 44.8 meses. El único factor con impacto estadístico para SG en el análisis multivariado es la presencia de recurrencia de la enfermedad (p=0.021). Para SLE se reportaron dos factores en dicho análisis, son una citorreducción óptima (p=0.001) y la presencia de comorbilidades (p=0.030).

Con este estudio se puede concluir que el tratamiento quirúrgico es el pilar fundamental del tratamiento del carcinoma de células renales, ya que es el factor que tiene más peso en la SLE. Para la SG el factor más importante es la ausencia de recurrencia de la enfermedad lo cual se logra con una combinación de un tratamiento quirúrgico óptimo y el tratamiento farmacológico para reducir al mínimo la carga tumoral.

**Palabras clave:** supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad, carcinoma de células renales, citorreducción óptima.

\*Médico residente de 4° año del servicio de Cirugía General del Hospital Regional 1° de Octubre

\*\*Médico adscrito al servicio de cirugía oncológica del Hospital Regional 1° de Octubre

\*\*\*Jefe de servicio de Cirugía General y Titular del curso de posgrado de Cirugía General de la UNAM en el Hospital Regional 1° de Octubre

## "RETROSPECTIVE 2007-2012 ANALYSIS OF SURVIVAL AMONG PATIENTS WITH RENAL CELL CARCINOMA OF CLEAR (CCRC) ADVANCED AND NEW THERAPEUTIC PROCEDURES"

Authors: \*Barrera Tello, M., \*\*Flores Abrajan, P., \*\*\*Tort-Martínez, A.

### ABSTRACT

Renal cell carcinoma (RCC) is within the top 15 causes of cancer worldwide, its incidence has increased worldwide in recent years. Worldwide, the RCC represents 2 to 3% of all malignant tumors. Reported in 2008 GLOBOCAN 3,273 cases of RCC cells, they were 2,117 in men and 1,156 in women, an estimated 1,892 cases of mortality, which correspond to 1,156 in men and 736 women in Mexico recorded; according to the INEGI in 2012 1.568 deaths due to RCC, which is twice the reported cases in 1975. In Mexico histopathological log malignancies (RHPNM) reports that up to 30% of patients present with metastatic disease at diagnosis; 20 to 30% will develop the subsequently. An incidence of 2% is reported with an average age of 60-70 years with a male / female ratio is 1.5: 1.

**RISK FACTORS.** Smoking (Level Of Evidence (LOE) 2), obesity (LOE 2), use of antihypertensive (LOE 2), Von Hippel-Lindau disease, Hereditary papillary renal carcinoma and other tumors hereditary (familial renal carcinoma syndrome associated with Birt- Hogg-Dube, hereditary leiomyomatosis among others). The most common histological types are: clear cell in 80-90%, 15% chromophobe papillary 4-5% and Bellini duct tumor (collecting ducts) (LOE 4). Our objective was to report overall survival (OS) and disease-free (DFS) in patients with renal cell carcinoma.

This was a retrospective, observational study of historical cohort study. It included the entire universe of patients with histopathological diagnosis of renal cell carcinoma Regional Hospital during October 1st January 2007 to December 2012. The Kaplan-Meier method was used to assess OS and DFS and Log Rank to establish the statistical value. A statistically significant  $p < 0.05$ , with a confidence level of 95% was considered. The median age was 56 years (min. 39 - max. 81). The most common histopathological lineage was clear cell renal carcinoma with 100% of the study population. 29% of the patients were diagnosed on a clinical condition (stage III) and 42% with metastatic disease (stage IV). 70% of the sample was high histological grade tumors. The surgical treatment used 90% was reported mostly as an optimal debulking, which was reported in 69% of cases. Of the total 31 patients received either chemotherapy management none for stage I, 22.22% for stage II, 30% for stage III and 79.31% for stage IV. At the end of the study 47% of deaths were reported, with a median OS of 31 months. Recurrence in 29% of patients with DFS average 40 months appeared. The only statistical impact factor for OS in multivariate analysis is the presence of disease recurrence ( $p = 0.021$ ). For DFS two factors were reported in this analysis are optimal cytoreduction ( $p = 0.001$ ) and the presence of comorbidities ( $p = 0.030$ ). With this study we can conclude that surgical treatment is the mainstay of treatment of renal cell carcinoma, as it is the factor that has more weight in DFS. For the OS the most important factor is the absence of disease recurrence which is achieved with a combination of optimal surgical treatment and drug therapy to minimize tumor burden.

**Keywords:** overall survival, disease-free survival, renal cell carcinoma, optimal cytoreduction.

\* Medical 4th year resident of General Surgery of Regional Hospital October 1st

\*\* Medical assigned to the service of surgical oncology Regional Hospital October 1st

\*\*\* Head of General Surgery and Head of the postgraduate course in General Surgery at the Regional Hospital UNAM October 1st.

## I. INTRODUCCIÓN

La incidencia del cáncer de células renales (CCR) se ha incrementado en el mundo en los últimos años. Es un tumor altamente agresivo y está considerado como el más letal de los tumores urológicos malignos, con una mortalidad mayor del 40%. A pesar del aumento del número de tumores diagnosticados de forma incidental con la mejoría y la generalización de técnicas de imagen como la Ultrasonografía (USG) y la Tomografía Axial Computarizada (TAC). La incidencia de tumores avanzados y la mortalidad por este tumor continúan en ascenso; la tercera parte de los CCR se diagnostican en estadio metastásico y hasta el 40% de los pacientes sometidos a nefrectomía con intención curativa desarrollan recidiva local o metástasis a distancia en su evolución <sup>1-5</sup>.

La supervivencia cinco años según la etapa clínica es de 96% para estadio I, 82% para el estadio II, 64% para el estadio III y 10 a 23% en el estadio IV (enfermedad metastásica o estadio avanzado <sup>2</sup>.

El tratamiento del cáncer renal localizado se basa en la cirugía. Hasta el momento, ningún tratamiento complementario administrado tras la resección quirúrgica ha demostrado disminuir el riesgo de recurrencia de la enfermedad ni aumentar la supervivencia. En los pacientes con cáncer renal metastásico con pronóstico bueno, la nefrectomía aumenta la supervivencia <sup>3</sup>.

El cáncer renal es uno de los tumores donde se están estudiando un mayor número de nuevos fármacos, debido a la importancia de la angiogénesis en su patogenia. En la actualidad se están estudiando más de 30 nuevos fármacos como tratamiento del cáncer renal, habiendo sido el primer tumor en el que se ha demostrado el beneficio clínico del tratamiento con inhibidores de la angiogénesis <sup>103</sup>.

El cáncer renal presenta varias características que lo diferencian de otros tumores. El aumento de supervivencia observado en pacientes con carcinoma de células renales metastásico tras la realización de nefrectomía, rompe un concepto clásico de la oncología según el cual la extirpación del tumor primario en estadios avanzados carece de sentido. Junto con el melanoma, es el único tumor en el que tratamientos inmunomoduladores, como interleucina-2 (IL-2) producen un beneficio clínico al paciente <sup>103</sup>.

El tratamiento del cáncer renal metastásico con IL-2 intravenosa a dosis altas ha confirmado en estudios aleatorizados que puede producir respuestas completas de muy larga duración, en la práctica equivalente a la curación, en menos del 10% de pacientes. Por último, el cáncer renal está siendo empleado como modelo clínico para demostrar la eficacia de múltiples tratamientos dirigidos frente a nuevos blancos <sup>103</sup>.

El Sunitinib, un inhibidor de la angiogénesis prolonga la supervivencia libre de enfermedad en pacientes con cáncer renal no tratados previamente. Sorafenib, un inhibidor de la angiogénesis aumenta la supervivencia libre de enfermedad como tratamiento de segunda línea de pacientes con cáncer renal. Temsirolimus aumenta la supervivencia en pacientes con cáncer renal con criterios de pronóstico malo <sup>103,111,112</sup>.

## II. MARCO TEÓRICO

### a. Epidemiología

El carcinoma de células renales (CCR) está dentro de las primeras 15 causas de carcinoma a nivel mundial, su incidencia se ha incrementado en el mundo en los últimos años. Este incremento gradual se estima en una tasa del 2.5% al año en todos los grupos de población por los últimos 65 años. La razón de éste incremento no se conoce. El CCR representa el 2 al 3% de todos los tumores malignos, su incidencia máxima se da en países occidentales; siendo la lesión sólida más frecuente en el riñón en adultos. Su pico de incidencia se presenta en la sexta década de la vida, cuando es dos o tres veces más frecuente en varones que en mujeres, sin predisposición racial<sup>1,2,3</sup>.

En Europa se estima que se diagnostican aproximadamente 40.000 nuevos casos al año, y es responsable de más de 20.000 fallecimientos cada año. En Estados Unidos se presentaron 64.770 nuevos casos y 13.570 muertes en 2012. En México, el índice de mortalidad por carcinoma de células renales es de más de 592.000 personas al año; el 0.3% muere a causa del carcinoma de células renales. En el 2008 GLOBOCAN reportó 3.595 casos de carcinoma de células renales, de éstos 2.117 fueron en hombres y 1.156 en mujeres, se registró una mortalidad calculada de 1.892 casos, de los cuales 1.156 corresponden a hombres y 736 en mujeres en México; según el INEGI en el 2012 se registraron 1.568 muertes a causa del CCR, lo cual representa el doble de casos que los reportados en 1975<sup>1-5</sup>.

Es un tumor altamente agresivo y está considerado como el más letal de los tumores urológicos malignos, con una mortalidad mayor del 40%.<sup>5</sup> A pesar del aumento del número de tumores diagnosticados de forma incidental con la mejoría y la generalización de técnicas de imagen como la ecografía y la Tomografía Axial Computarizada (TAC), la incidencia de tumores avanzados y la mortalidad por este tumor continúan en ascenso. Entre 20 y 30% de los CCR se diagnostican en estadio metastásico y se considera que de 20 a 40% de los pacientes sometidos a nefrectomía con intención curativa en tumores localizados presentarán recurrencia (25% a distancia, 10% a ganglios locales y 5% local)<sup>6,7</sup>.

En México hay alrededor de 3.500 casos de carcinoma de células renales al año. Antes de los tratamientos de última generación la supervivencia de los pacientes era de 6 a 12 meses, en la actualidad pasó a una media de 26 meses con los nuevos tratamientos. Más de la mitad de los afectados muere por que la enfermedad se detecta en una etapa tardía. El desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, no sustituye a la cirugía como la única terapia curativa. Por ello, es indudable la necesidad de diagnosticar el CCR en estadios precoces y desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces<sup>8</sup>.

### b. Etiología

La incidencia del CCR es mayor en hombres, con un predominio hombre-mujer de 1.6 - 2 a 1 y afecta principalmente a mayores de 45 años un pico de incidencia entre la 6ª y 7ª década de la vida. Está documentada la susceptibilidad genética en este tipo de tumores, así como la posibilidad de aparición de forma esporádica; las alteraciones genéticas y el perfil molecular que se asocia a los diferentes tipos histológicos son distintos. Además, en algunos casos estos tumores son parte de diversos síndromes que asocian otras anomalías y tumores benignos y/o malignos, también distintos según el tipo celular<sup>1,3,5</sup>.

**Susceptibilidad genética.** El CCR familiar más frecuente es el que forma parte de la enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL). Existen otros cuadros no relacionados con él, de tipo familiar o no, relacionados con alteraciones genéticas concretas que desembocan finalmente en la aparición de un CCR. En los últimos años se han descubierto relaciones de alteraciones cromosómicas y el tipo histológico del CCR. Cada vez parece más claro que el CCR engloba una serie de tumores histológicamente distintos, con diferentes alteraciones cromosómicas, diferentes células en su origen, diferentes marcadores y distintos comportamientos en su evolución.

**Enfermedad de VHL.** Enfermedad autosómica dominante. El gen de VHL se encuentra situado en el cromosoma 3p25-26. Asocia al CCR de células claras hemangiomas de retina, hemangioblastomas cerebelosos y de médula espinal, feocromocitomas, tumores neuroendocrinos de páncreas, cistoadenomas de epidídimo y tumores del saco endolinfático. La incidencia es de 1/36.000 nacimientos/año y el riñón se afecta en el 75% de los casos<sup>3,9,10,13</sup>.

Según los órganos afectados se han descrito varios tipos:

- Tipo 1. Se pueden dar todas las manifestaciones referidas, excepto el feocromocitoma. Se relaciona con deleciones o mutaciones que implican la síntesis de una proteína truncada.
- Tipo 2. Alto riesgo de feocromocitoma. Se debe a sustituciones genéticas.
- Tipo 2A. Bajo riesgo de CCR y tumores pancreáticos.
- Tipo 2B. Se asocia a alto riesgo de todos los tumores del espectro VHL.
- Tipo 2C. Con una predisposición casi exclusiva a desarrollar feocromocitoma.

**Carcinoma renal familiar de células claras no relacionado con VHL con translocación de cromosoma 3.** Se han objetivado alteraciones genéticas del tipo t (3; 8) (p14; q24) lo que sugiere que el gen esté localizado en 3p14 (gen FHIT- "*fragile histidine triad*"). También se han encontrado alteraciones a nivel de 3q. Se ha propuesto un modelo de 3 pasos para el desarrollo del CCR. Inicialmente una translocación balanceada del cromosoma 3, posteriormente una pérdida no disfuncional que afectaría al segmento 3p y por último una inactivación somática por metilación o inactivación del gen VHL remanente. Otros genes implicados podrían ser TRC8, DIRC2, DIRC3, LSAMP y NORE1A<sup>11</sup>.

Estos tumores renales, en general son multicéntricos y bilaterales y se pueden asociar a carcinomas de estómago, páncreas, vejiga y tiroides<sup>12</sup>.

**Carcinoma renal papilar HEREDITARIO (HPRC).** Asociado a CCR papilares tipo 1, constituido por células basófilas, pequeñas y generalmente de bajo grado y poco agresivas. Se encuentra asociado a la activación del protooncogen c-met (7q31-34) que codifica al receptor del factor de crecimiento del hepatocito (HGFR). Se presenta como múltiples tumores bilaterales, de aparición tardía (8ª década de la vida) y generalmente con bajo potencial metastásico. Puede asociarse a otros tumores de estómago, mama, páncreas, pulmón, piel, etc<sup>13,14</sup>.

**Síndrome familiar de hamartomas renales asociados a hiperparatiroidismo y tumor de mandíbula (HPT-JT).** Trastorno autosómico dominante en el que estas patologías se asocian ocasionalmente a CCR papilar tipo 1. Ligado a genes en 1q21-

q32. Pueden existir lesiones renales no cancerosas como quistes renales, hamartomas, nefronas mesoblásticas y tumores de Wilms de aparición tardía <sup>11, 15</sup>.

**Complejo esclerosis tuberosa (TSC).** Esta enfermedad en general viene dada por la aparición de angiomiolipomas renales, angiofibromas faciales, fibromas subungueales y cutáneos y lesiones maculosas hiperpigmentadas, en ocasiones pueden aparecer CCR de células claras. Su origen encuentra en la alteración de dos genes, el TSC1 (9q34) y TSC2 (16p13.3) <sup>13,16</sup>.

**Síndrome de Birt-Hogg-Dubé (BHD).** Caracterizado fundamentalmente por lesiones cutáneas (fibrofolliculomas, tricodiscomas y acrocordones), neumotórax espontáneo por quistes pulmonares y predisposición a la presencia de tumores renales benignos (oncocitoma) o malignos (CCR de tipo cromóforo). Ocasionalmente se han descrito otro tipo de tumores renales, de células claras e incluso papilares. El gen alterado (BHD) se encuentra en 17q12-q11.2. Dado que se ha identificado en estos pacientes una pérdida o una malformación de este gen, se deduce que actúa como gen supresor tumoral <sup>13,17</sup>.

**Síndrome de leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal familiar (HLRCC).** Se caracteriza por la aparición de múltiples leiomiomas cutáneos y uterinos y carcinomas renales únicos o múltiples, en ocasiones bilaterales. Suelen ser CCR papilares de tipo 2, constituidos por células más grandes eosinófilas con núcleos pseudoestratificados. Son genéticamente más heterogéneos y pueden surgir de los tumores tipo 1. En general son tumores agresivos con alta capacidad metastásica y de aparición en edades tempranas (3ª – 4ª década). El origen está en una mutación o delección del gen de la fumarato hidratasa (FH), enzima del ciclo de Krebs. Su localización es 1q42.3-q44 <sup>13,18</sup>.

**Carcinoma papilar familiar tiroideo y tumor papilar renal (FPTC-PRN).** Raro síndrome cuyo gen común entre ambas enfermedades se encuentra en 1q21, sin que exista relación con el gen MET <sup>19</sup>.

### c. Factores de Riesgo

Independientemente del componente genético que puede tener el cáncer renal, se conocen otros factores de riesgo adquiridos y/o medioambientales que pueden contribuir a su desarrollo.

El tabaco duplica la posibilidad de padecer un carcinoma renal y es responsable de aproximadamente un tercio de todos los casos <sup>3,13,20</sup>.

La obesidad también aumenta el riesgo, aproximadamente dos veces más, tanto en hombres como en mujeres; diversos estudios muestran una relación inversa entre el índice de masa corporal y la supervivencia <sup>3,13,21</sup>.

Algunos trabajos muestran una posible relación etiológica entre la hipertensión arterial y el CCR <sup>13,22</sup>.

Así mismo, están descritos otros posibles factores de riesgo, que probablemente tengan menor importancia, como origen de estos tumores: la toma prolongada de analgésicos (fenacetina y ácido acetilsalicílico), las infecciones del tracto urinario, y diversos factores ginecológicos como la histerectomía previa y la multiparidad <sup>23-26</sup>.

Distintos tóxicos de carácter ocupacional han sido implicados en la génesis de este tumor. El cadmio y el asbesto pueden actuar como carcinógenos en el CCR. El factor ocupacional más implicado es el petróleo y muchos de sus derivados <sup>27</sup>.

Se han descrito algunos factores protectores, una dieta baja en proteínas y rica en frutas y vegetales, el calcio y la vitamina E, así como la ingesta moderada de alcohol en mujeres <sup>28,29</sup>. La diálisis y el desarrollo de la enfermedad quística adquirida secundaria a ella en pacientes con insuficiencia renal crónica es un factor de riesgo para estos tumores.

Se ha estimado en más de 30 veces la probabilidad de desarrollarlo en esta población respecto a la población general. Entre el 35 y el 50% de los pacientes en diálisis crónica pueden adquirir esta enfermedad quística, lo que hace de este grupo uno de muy alto riesgo. Suelen ser carcinomas limitados al riñón, múltiples y bilaterales hasta el 50% de los casos y suelen aparecer típicamente a los 8-10 años del comienzo de la diálisis con una proporción hombre-mujer de 7 a 1 <sup>30,31</sup>.

#### d. Histopatología/Clasificación de los CCR

Oberling y col. demostraron el origen tubular del carcinoma renal en 1960, lo que llevó a unificar las clasificaciones previas existentes hasta ese momento, bajo la denominación de adenocarcinoma renal, con los subtipos de células claras, granulares y de arquitectura tubular, papilar, quística y sarcomatoide <sup>32</sup>. Thones describe un nuevo tumor, de morfología distinta al de células claras, con probable origen en las células intercalares de la nefrona distal, el carcinoma renal cromóforo <sup>33</sup>. Kovacs mediante estudio cromosómico pone de manifiesto las correlaciones genéticas con el fenotipo histológico, lo que lleva a reclasificar estos tumores en la Clasificación de Heidelberg <sup>34</sup>. En 2004 la OMS realiza la última clasificación en la que se aúnan características morfológicas y genéticas, poniendo de manifiesto ciertas variantes con inmunofenotipos distintos que dan lugar a implicaciones clínicas diferentes (Tabla 1) <sup>36</sup>.

**Tabla 1. Clasificación histológica de tumores renales (OMS) (Eble JN, et al.,(Eds): WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004).**

<p><b>Tumores de células renales</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma de células claras (convencional)</li> <li>- Carcinoma de células claras multilocular               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma papilar</li> <li>- Carcinoma cromóforo</li> </ul> </li> <li>- Carcinoma de conductos colectores de Bellini               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma medular renal</li> <li>- Carcinoma con translocación Xp11</li> <li>- Carcinoma asociado con neuroblastoma</li> </ul> </li> <li>- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes               <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoma de células renales inclasificable                   <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma papilar</li> <li>- Oncocitoma</li> </ul> </li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Tumores metanéfricos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adenoma metanéfrico</li> <li>- Adenofibroma metanéfrico</li> <li>- Tumor estromal metanéfrico</li> </ul>

<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores nefroblásticos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Restos nefrogénicos</li> <li>- Nefroblastoma (y nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado)</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores mesenquimales</i></b></p> <p style="text-align: center;"><b><i>Principalmente pediátricos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sarcoma de células claras</li> <li>- Tumor rabdoide</li> <li>- Nefroma mesoblástico congénito</li> <li>- Tumor renal osificante de la infancia</li> </ul> <p style="text-align: center;"><b><i>Principalmente de adultos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Leiomiosarcoma (incluyendo los de la vena renal)</li> <li>- Angiosarcoma – Rabdomiosarcoma – Histiocitoma fibroso maligno</li> <li>- Hemangiopericitoma – Osteosarcoma – Leiomioma – Hemangioma</li> <li>- Angiomiolipoma y angiomiolipoma epiteliode – Linfangioma</li> <li>- Tumor de células yuxtglomerulares – Schwanoma</li> <li>- Tumor renomedular de células intersticiales (fibroma medular)</li> <li>- Tumor fibroso solitario</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nefroma quístico</li> <li>- Tumor mixto epitelial y estromal</li> <li>- Sarcoma sinovial</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores neuroendocrinos</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Carcinoide</li> <li>- Carcinoma neuroendocrino</li> <li>- Tumor neuroectodérmico primitivo</li> <li>- Neuroblastoma</li> <li>- Feocromocitoma</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores hematopoyéticos y linfoides</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Linfoma</li> <li>- Leucemia</li> <li>- Plasmocitoma</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores de células germinales</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Teratoma</li> <li>- Coriocarcinoma</li> </ul>
<p style="text-align: center;"><b><i>Tumores metastásicos a riñón</i></b></p>

Basándonos en esta clasificación y según su origen:

**Procedente de la nefrona proximal:**

- Carcinoma renal de células claras.

**Procedentes de la nefrona distal cortical:**

- Carcinoma de células cromóforas.
- Oncocitoma (benigno).

**Procedente de la nefrona distal medular.**

- Carcinoma de Bellini.
- Carcinoma medular renal.

**Carcinomas inclasificables.**

- i. **Carcinoma de células claras**

Es el más frecuente de todos los subtipos, corresponde al 80-90% de todos los casos de series quirúrgicas. **Constituido por células de citoplasma claro por el contenido en lípidos y glucógeno.** Pueden existir focos de tipo granular debido a mayor concentración de mitocondrias. Las células se distribuyen en masas sólidas con estroma capsular abundante, a veces de aspecto tubular y ocasionalmente microquístico, pudiendo observarse áreas de tipo papilar de forma aislada. En un 5% de los casos el patrón es fusocelular (sarcomatoide)<sup>35,37,38</sup>.

Aunque lo habitual es que sea una tumoración única en los casos esporádicos, en un 4% son multicéntricos y en un 3% bilaterales. Macroscópicamente es una tumoración amarillenta con una pseudocápsula que lo separa del tejido adyacente, por compresión de este. Suelen existir áreas hemorrágicas cicatriciales con calcificaciones y necrosis tumoral.

En ocasiones existen verdaderos quistes neoplásicos, son tumores con un pronóstico mejor, menos agresivos en su evolución. La OMS los ha clasificado de forma independiente con forma clínico-patológica distinta, el carcinoma renal quístico multilocular<sup>37</sup>.

Desde el punto de vista inmunohistoquímico expresa citoqueratinas de bajo peso molecular (CAM 5.2) de forma más frecuente que las de alto peso molecular (CK 14), así como vimentina, CD10 y el anticuerpo monoclonal RCC<sup>37,39</sup>. Genéticamente se caracteriza por la pérdida del brazo corto del cromosoma 3 (pérdida de heterocigosidad (LOH3p)) típica, pero no patognomónica, de este tumor<sup>40</sup>.

## ii. Carcinoma renal papilar

Corresponde por frecuencia al 10-15% de todos los CCR. Su clasificación en este caso viene dada por la morfología de la distribución celular y no por el tipo de células, de tal forma que se agrupan en torno a un tallo vascular (papilas) en al menos un 50-70% del tumor. En el resto es posible encontrar otras distribuciones, sólidas, tubulopapilares o incluso quísticas y fusocelulares hasta el 5%<sup>37</sup>. Según los tipos celulares, 2 patrones han sido descritos:

**Tipo 1.** Formado por células basófilas, pequeñas y generalmente de bajo grado y poco agresivas.

**Tipo 2.** Constituido por células más grandes eosinófilas con núcleos pseudoestratificados. Son tumores muy agresivos y de mal pronóstico en general<sup>55,56</sup>. Son genéticamente más heterogéneos y pueden surgir de los tumores tipo 1<sup>41</sup>.

No es raro encontrar macrófagos espumosos, edema, cuerpos de Psamoma y cristales de colesterol. Estos tumores expresan citoqueratinas de bajo peso molecular como la CAM 5.2; CK7 más frecuentemente en el tipo 1. Suelen expresar vimentina y CD10. Macroscópicamente son tumores sonrosados bien delimitados, de consistencia blanda que pueden tener áreas necróticas y/o hemorrágicas. Más frecuentemente multifocales que los de células claras y con frecuencia con pequeñas tumoraciones satélites que se consideran microadenomas papilares<sup>37</sup>. Globalmente la tasa de supervivencia a 5 años es aproximadamente del 90% con un predominio en varones 5:1 y aunque suelen ser menos agresivos, cuando metastatizan su pronóstico es peor que el CCR de células claras<sup>42,43</sup>.

Los cambios genéticos más habituales detectados se relacionan con el cromosoma 7, en el cual se encuentra el protooncogen c-MET. Este cromosoma se encuentra duplicado en el 75% de los casos esporádicos. Otros cambios frecuentes observados son la tetrasomía del cromosoma 7, la trisomía 17 o la pérdida del cromosoma Y. Estas

alteraciones se han asociado con la activación de c-MET (7q34), un protooncogen que codifica el HGFR (receptor del factor de crecimiento del hepatocito), tanto en el tipo esporádico como en el familiar<sup>37,42</sup>.

### **iii. Carcinoma renal de células cromóforas**

Este subtipo es el tercero en frecuencia con un 4-10% de los casos. Formado por células grandes de aspecto claro, con abundante citoplasma y de formas poliédricas, contienen microvesículas y en ocasiones tienen aspecto más eosinófilo (variante eosinofílica) por una mayor cantidad de mitocondrias. Es característica la tinción de azul con hierro coloidal (Tinción de Hale). La arquitectura sólida es la más habitual y en secciones rutinarias, el citoplasma se condensa cerca de la membrana celular, formando un halo alrededor del núcleo. En un 8% de los casos hay áreas sarcomatoides<sup>34,35,38,45,44,46</sup>.

Su origen se supone en la célula intercalar de la nefrona distal; se piensa que el oncocitoma se originaría de las células intercaladas tipo A del conducto colector, mientras que el carcinoma cromóforo lo haría de las células tipo B. Las células intercaladas tipo A tienen la función de secretar H<sup>+</sup> a la luz tubular en una acción de la anhidrasa carbónica, que hidrata el CO<sub>2</sub>, manteniendo así la concentración de H<sup>+</sup> en el túbulo. Las tipo B tienen una función opuesta, captando H<sup>+</sup> de la luz tubular y secretando HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> a ésta. Macroscópicamente son tumores de color pardo, ocasionalmente con una cicatriz central, lo que les asemeja al oncocitoma. Suelen ser únicos aunque los familiares con mucha frecuencia dan lugar a tumores múltiples. Expresan citoqueratinas de alto y bajo peso molecular y suelen marcar EMA y C-KIT. El CD-10 suele ser negativo, pero cuando lo marca suele ser signo de agresividad<sup>37,42,45,47,48</sup>.

Típicamente estos tumores tienen pérdida de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21. La pérdida de heterocigocidad 17 pone de manifiesto la asociación de este tumor con el Síndrome Birt-Hogg-Dubé. En general son tumores con escasa capacidad metastásica y con un excelente pronóstico<sup>49,50,51,52</sup>.

### **iv. Carcinoma de los conductos colectores de Bellini**

Es un raro tumor renal (<1%) cuyo diagnóstico es complejo por no existir unos criterios precisos. La OMS ha definido criterios mayores y menores para poder diagnosticarlo:

#### **Criterios mayores:**

1. Localización en médula (tumores pequeños)
2. Histología típica con arquitectura irregular tubular y alto grado nuclear.
3. Estroma desmoplásico con infiltrado inflamatorio y abundantes polimorfonucleares.
4. Reactividad a queratinas de alto peso molecular.
5. Reactividad a Ulex Europaeus
6. Ausencia de carcinoma urotelial.

#### **Criterios menores:**

1. Localización central (tumores grandes).
2. Arquitectura papilar con ejes fibrosos amplios y desmoplásicos.
3. Invasión renal y extrarrenal extensa con invasión linfática y venosa.
4. Atipia epitelial intratubular en ductos adyacentes al tumor.

Se consideran criterios mayores el alto grado nuclear, el citoplasma eosinófilo, el patrón tubular acodado y la presencia de “células en remache”, con desmoplasia intensa y

ausencia de carcinoma urotelial. La presencia de carcinoma “in situ” en conductos colectores próximos es un criterio menor. Puede existir un patrón sarcomatoide en un 30% de los casos. Suelen ser tumores de localización medular, únicos, de contornos mal definidos, blanquecinos y de aspecto infiltrativo<sup>44,53,54,55</sup>.

No existen marcadores inmunohistoquímicos objetivos, pero casi todos expresan citoqueratinas de alto peso molecular y ulex europaeus por lo que se han incluido como criterios mayores para el diagnóstico. Todos expresan vimentina y ninguno CD10. Citogenéticamente las alteraciones más frecuentes son las pérdidas en los cromosomas 1q, 6p, 13q, 14, 15, 21q y 22. Son tumores en general muy agresivos, con mal pronóstico en el momento del diagnóstico, con tendencia a aparecer en pacientes jóvenes, y en muchas ocasiones en estadios metastásicos al diagnóstico<sup>37,56,57</sup>.

#### **v. Carcinoma renal medular**

Excepcionales en frecuencia, se caracterizan por células con crecimiento reticular y adenoide-quístico, de citoplasma claro, eosinofílico, de núcleos grotescos. El estroma es edematoso, desmoplásico y con infiltración inflamatoria de tipo mixto. Macroscópicamente son tumores blanquecinos localizados en la médula renal, mal delimitables, de predominio derecho 3:1<sup>37,41</sup>.

En general expresan citoqueratinas de bajo peso molecular y no las de alto. Pocos estudios citogenéticos existen en la literatura por la rareza del mismo. El HER2/neu es negativo, contrariamente al carcinoma de conductos colectores, y la expresión del VEGF y HIF son extensamente positivos. Son tumores muy agresivos, con mal pronóstico en el momento del diagnóstico, que se da en jóvenes (5-40 años), más frecuentemente en raza negra y con anemia de células falciformes (el gen de la  $\beta$ -globulina se localiza en 11p)<sup>37,58</sup>.

#### **vi. Carcinoma mucinoso tubular y fusocelular**

Incluido en la clasificación (2004) por la OMS por su comportamiento clínico diferenciado del resto. Está constituido por células de morfología cuboidea, de citoplasma pequeño, basófilos, que se distribuyen en túbulos alargados, mezclados con otras áreas sólidas de células fusiformes. Es habitual la presencia de mucina en el espacio extracelular y con frecuencia existen macrófagos espumosos. Macroscópicamente son tumores bien delimitados, de color amarillento, y de aspecto homogéneo<sup>37,59</sup>.

Inmunohistoquímicamente expresan CK7 en todos los casos así como vimentina y en menor grado citoqueratinas de alto peso molecular. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son monosomías en 1, 4, 6, 8, 9, 13, 14, 15 y 22 y se piensa que tenga su origen en la nefrona distal. Clínicamente existe un predominio femenino y en ocasiones se asocian a litiasis renales, habiéndose constatado en la mayoría de los casos un excelente pronóstico<sup>60</sup>.

#### **vii. Carcinomas renales inclasificables**

Tienen una frecuencia de entre 3 y 5% en las series quirúrgicas. Algunos autores distinguen tres apartados que podrían agruparlos. El primero incluiría carcinomas renales anaplásicos o sarcomatoides puros, en general de muy mal pronóstico; el segundo grupo estaría compuesto por tumores o carcinomas híbridos en el cual se mezclaría en un mismo tumor con distintos tipos celulares, siendo los más frecuentes

los derivados de la nefrona distal (Oncocitoma + carcinoma de células cromóforas). El tercer grupo englobaría tumores no reconocidos por la OMS. Un ejemplo sería el carcinoma de bajo grado de ductos colectores, antes denominado carcinoma tubuloquistico de bajo grado <sup>34,37,61</sup>.

#### **e. Aspectos clínicos del CCR**

La gran mayoría de los CCR en etapas iniciales son asintomáticos, no palpables y se detectan incidentalmente en las últimas fases de la enfermedad, en más del 50% de los casos el carcinoma de células renales se detecta de forma incidental y asintomática al utilizar pruebas de imagen en el estudio de manifestaciones complejas asintomáticas; otro grupo de pacientes presentan signos y síntomas clínicos asociados con enfermedad avanzada metastásica como dolor óseo, sintomatología respiratoria (tos persistente), pérdida de peso, o presencia de actividad ganglionar no regional, varicocele, edema de extremidades inferiores bilaterales <sup>3,13</sup>.

La triada clásica del CCR se caracteriza por dolor, hematuria y masa palpable se presenta en el 6-10% de los casos mientras que de forma aislada, la hematuria aparecen en el 50-60% de los pacientes, la masa palpable en el 25% y el dolor en el 40% aproximadamente. Aunque el CCR en etapas tempranas es asintomático, y solo en un bajo porcentaje se manifiesta clínicamente se debe de descartar patología renal maligna en el paciente con: dolor en fosa renal, hematuria macroscópica o masa abdominal con o sin factores de riesgo (tabaquismo y obesidad) <sup>3,13</sup>.

En un 20-30% de los pacientes se han identificado síndromes paraneoplásicos, siendo los más frecuentes el síndrome anémico (88%), síndrome Stauffer (21%), fiebre (20%), hipercalcemia (15%), eritrocitosis (5%) y otros menos frecuentes como amiloidosis o trombocitosis. Las manifestaciones paraneoplásicas tales como la hipercalciuria, caquexia, fiebre, sudoración nocturna, disfunción hepática o anemia se presentan en el 20%, más frecuentemente en tumores en estadio avanzado <sup>3,13, 62, 63</sup>.

Los síntomas causados por el CCR se deben en general al crecimiento del tumor más allá de la cápsula renal, a la infiltración de la vía urinaria, a la clínica ocasionada por las metástasis y su localización o la aparición de sintomatología paraneoplásica. A su diagnóstico el 30% de los pacientes presenta metástasis a distancia, 25% con enfermedad localmente avanzada y 45% con enfermedad localizada <sup>3,13, 62, 63,85,86</sup>.

La supervivencia cinco años según la etapa clínica es de 96% para estadio I, 82% para el estadio II, 64% para el estadio III y 10 a 23% en el estadio IV (enfermedad metastásica o estadio avanzado <sup>2</sup>.

#### **f. Diagnóstico**

En un paciente con alteraciones como dolor abdominal y/o lumbar, hematuria macroscópica, deberá realizarse una exploración física dirigida a búsqueda de masa abdominal palpable, adenopatía cervical palpable, varicocele no reducible, edema bilateral en las extremidades inferiores <sup>3,13</sup>.

En un paciente con uno o más datos físicos o de laboratorio sugestivos de CCR, así como factores de riesgo, deberá ser abordado con estudios de gabinete complementarios para confirmación y estadificación los siguientes estudios: radiografía simple de tórax, o tomografía axial computarizada (TAC) abdomino-pélvica con o sin medio de contraste dependiendo de la función renal del paciente, TAC torácica con fines de explorar área pulmonar y según sea el caso resonancia magnética (RM) u otros estudios radiológicos

como ultrasonografía abdominal y radiografía abdominal; citología urinaria en casos de carcinoma uroepitelial o masa renal central<sup>3,13,64</sup>.

El diagnóstico de certeza o confirmatorio de CCR debe ser a través del estudio histopatológico de la pieza quirúrgica o por biopsia en caso seleccionados. La biopsia renal en CCR es útil en las siguientes situaciones clínicas:

- Para fines de establecer vigilancia para masas renales pequeñas en casos seleccionados (pacientes con baja expectativa de vida y pacientes no candidatos a cirugía por alto riesgo por co-morbilidad asociada).
- Para fines de establecer manejo con terapia blanco molecular para pacientes con CCR metastásica no candidatos a cirugía.
- En aquellos pacientes con masas renales pequeñas candidatos a terapias ablativas como crioblación y radiofrecuencia.

La TAC abdominal y pélvica con o sin contraste y radiografía de tórax son estudios esenciales al inicio del estudio. Se recomienda una TAC o RM de abdomen como técnicas más adecuadas para realizar la estadificación TNM antes de la intervención quirúrgica<sup>3,13</sup>.

Otras pruebas de laboratorio que deberán realizarse con fines de complementación diagnóstica, estadificación y Plan de tratamiento son:

- Biometría hemática
- Pruebas funcionales hepáticas.
- Deshidrogenasa láctica (DHL)
- Uroanálisis
- Fosfatasa alcalina
- Calcio, magnesio
- RM cerebral en casos clínicamente indicados
- Depuración de creatinina en orina de 24hrs en casos seleccionados con sospecha o falla renal
- Gammagrama óseo en casos de sospecha de metástasis óseas

La hipercalcemia como síndrome paraneoplásico ocurre en el 13.9% y la elevación calcio sérico es secundaria a la producción de péptidos proteicos similares a la hormona paratiroidea por el tumor, y la actividad osteolítica por las metástasis óseas. La citología urinaria y la ureteroscopia están indicados en casos de sospecha de carcinoma uroepitelial o masa renal central. El ultrasonido Doppler es útil para caracterizar CCR con involucro vascular o eventos trombóticos<sup>3,13,64,65</sup>.

La TAC Tórax deberá solicitarse en caso de sospecha de actividad pulmonar y consecuentemente útil para la estadificación torácica. La RM es especialmente útil para caracterizar CCR con involucro de vena cava, así como en aquellos pacientes con falla Renal o alergia al medio de contraste y embarazo. El valor de la tomografía con emisión de positrones (PET-CT), no se encuentra actualmente estandarizada para diagnóstico inicial del CCR; se recomienda su uso en caso de metástasis única al momento del diagnóstico o en caso de recurrencia única para valorar la metastasectomía al descartar enfermedad sistémica<sup>3,13</sup>.

El gammagrama óseo (GGO) está indicado en aquellos pacientes con sospecha de recambio óseo acelerado por elevación de fosfatasa alcalina o dolor óseo. El gammagrama renal con Pentetato de Tecnecio (DTPA) para determinar la tasa de filtrado glomerular es especialmente útil en aquellos pacientes con enfermedad renal crónica o riñón único con fines terapéuticos<sup>3,13</sup>.

La biopsia percutánea siempre está indicada antes del tratamiento de ablación y sistémico si no hay registro histopatológico previo; se debe considerar antes del

tratamiento de tumores pequeños candidatos a técnicas de ablación mínimamente invasivas (criocirugía y radiofrecuencia) en tumores pequeños (menores de 3 cm); la biopsia renal puede ser realizada guiada por ultrasonido o TAC; también se recomienda en estrategias de vigilancia, y en la vigilancia de pacientes tratados con criocirugía y/o radiofrecuencia.

En caso de sospecha clínica de metástasis cerebrales, la TAC de cráneo y la RM están indicadas.

El diagnóstico del CCR se realiza en base a la sintomatología, al diagnóstico incidental por pruebas de imagen o laboratorio y en pacientes muy seleccionados como consecuencia de screening<sup>3,13</sup>.

#### **g. Screening en el CCR**

Podría tener su lugar por varios motivos. Por ser una enfermedad quirúrgica, con lo que un diagnóstico precoz podría aumentar la supervivencia, si bien la baja incidencia de esta patología (9 casos/100000 habitantes) es uno de los argumentos en contra para la realización de cribado en pacientes asintomáticos<sup>66</sup>. Aunque se ha utilizado la tira de inmersión urinaria para la detección de la hematuria, usada conjuntamente con la ecografía, la tasa de detección sigue siendo baja y no asumible la relación coste-beneficio a pesar de que la incidencia de CCR en pacientes de estos estudios sea mayor que en la población general (77-300 casos/100000 habitantes). Por ello, debería realizarse sólo en pacientes seleccionados:

- Pacientes con insuficiencia renal crónica terminal en diálisis de más de 3 años, con expectativa de vida prolongada y sin patología concomitante importante. Un 80% de los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal evolucionará con el tiempo hacia una enfermedad quística renal y de éstos el 2% desarrollarán un carcinoma renal. Dado que el riesgo relativo en estos pacientes es hasta 100 veces mayor que en la población general, parece que este grupo de riesgo si es subsidiario de diagnóstico precoz.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de VHL; con pruebas de imagen periódicas a partir de los 20 años de edad. Debe considerarse la posibilidad de este síndrome en personas con antecedentes visuales o neurológicos, con antecedentes familiares de ceguera, tumores del sistema nervioso central o cáncer renal y coexistencia de quistes pancreáticos, tumores epididimarios o tumores del oído interno.
- Pacientes con enfermedad de VHL: Análisis Genético: Si es positivo seguir recomendaciones del punto previo y menos riguroso si es negativo.
- Personas con parientes con otras formas de CCR familiar.
- Pacientes con esclerosis tuberosa<sup>67,68,69</sup>.

#### **h. Estadificación tumoral**

**Diagnóstico por imagen.** La ultrasonografía es la prueba de imagen más habitualmente empleada para el diagnóstico del carcinoma de células renales, bien por sintomatología que haga sospechar la existencia del mismo o como diagnóstico incidental por estudio de otras patologías. La estadificación radiológica debe hacerse mediante Tomografía Computarizada y radiografía simple de tórax. La tomografía computarizada con contraste intravenoso es obligado ante el hallazgo de masa ecográfica sólida puesto que aporta información relativa a la función renal, a la morfología renal y de la masa; aporta información en cuanto a la extensión local y a distancia de la misma, la existencia de

adenopatías, afectación vascular y suprarrenal. La resonancia magnética se reservaría únicamente para pacientes con alergia a contrastes yodados, o ante sospecha de afectación vascular con presencia de trombo tumoral de vena renal, cava o aurícula dcha. En caso de sintomatología neurológica está indicada la TAC cerebral y únicamente en caso de dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina en la bioquímica es preciso la realización de pruebas de imagen para descartar afectación ósea: gammagrafía ósea y/o TAC <sup>3,13,64</sup>.

El sistema de estadificación TNM (Tumor, nódulos-ganglios linfáticos, metástasis) se basa en el tamaño tumoral, la extensión del cáncer más allá de la cápsula renal, la afectación de la vena renal/cava, la afectación suprarrenal y la existencia de metástasis ganglionares y a distancia (Tabla 2). En base a esta clasificación los carcinomas se agrupan en estadios (I-IV) con valor pronóstico independiente del resto de los factores (Tabla 3)

**Tabla 2. Clasificación TNM CCR 2010 7ª edición American Joint Committee on Cancer (AJCC).**

<b>T</b>	<b>Tumor primario.</b>
<b>TX</b>	Tumor primario que no puede evaluarse.
<b>T0</b>	Sin evidencia de tumor primario o ausencia de datos del tumor primario.
<b>T1</b>	Tumor <7cm en su dimensión mayor, limitado al riñón.
<b>T1a</b>	Tumor <4cm en su dimensión mayor, limitado al riñón.
<b>T1b</b>	Tumor >4cm pero <7cm en su dimensión mayor, limitado al riñón.
<b>T2</b>	Tumor >7cm en su dimensión mayor limitado al riñón.
<b>T2a</b>	Tumor >7cm pero < ó igual 10 cm en su dimensión mayor limitado al riñón.
<b>T2b</b>	Tumor >10cm en su dimensión mayor limitado al riñón.
<b>T3</b>	Tumor que se extiende dentro de la vena renal o grasa perirrenal, sin invadir glándula suprarrenal ipsilateral ni extenderse más allá de la fascia de Gerota.
<b>T3a</b>	Tumor que se extiende de la renal o sus ramas segmentarias o invade grasa perirrenal o grasa del seno renal sin extenderse más allá de la fascia de Gerota.
<b>T3b</b>	Tumor que se extiende dentro de la vena cava por debajo del diafragma.
<b>T3c</b>	Tumor que se extiende dentro de la vena cava por arriba del diafragma o que invade la pared de la vena cava.
<b>T4</b>	Tumor que invade más allá de la fascia de Gerota (incluyendo la extensión a la glándula suprarrenal ipsilateral)
<b>N</b>	<b>Ganglios linfáticos regionales.</b>
<b>NX</b>	No se puede evaluar los ganglios linfáticos regionales.
<b>N0</b>	Ausencia de metástasis ganglionares regionales.
<b>N1</b>	Metástasis en un solo de los ganglios linfáticos regionales.
<b>M</b>	<b>Metástasis a distancia.</b>
<b>M0</b>	Sin metástasis a distancia.
<b>M1</b>	Con metástasis a distancia.

**Tabla 3. Estadio anatómico/grupos pronósticos del CCR**

I	T1	N0	M0
II	T2	N0	M0

III	T1 ó T2 T3	N1 N0 ó N1	M0 M0
IV	T4 Cualquier T	Cualquier N Cualquier N	M0 M1

Fuente: NCCN Guidelines Version 1.2013 Kidney Cancer.

#### i. Factores pronósticos en el CCR

A lo largo de los años se han establecidos una serie de factores pronósticos, dependientes del paciente y del tumor, que pueden definir la posible evolución de un carcinoma renal. Los factores pronósticos se clasifican en:

- **Anatómicos:** Tamaño del tumor, invasión vascular, invasión a capsula renal, afección suprarrenal, metástasis linfática y metástasis a distancia.
- **Histológico:** Grado de Fhurman, subtipo histológico de CCR, características sarcomatoides, invasión microvascular, necrosis tumoral, invasión al sistema colector.
- **Clínicos:** Estado funcional del paciente basado en los criterios del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), karnofsky y la relación establecida en ellos (Tabla 4, 5 y 6), síntomas localizados, caquexia, anemia, cuenta plaquetaria, los cuales han sido mostrados como predictores de supervivencia especialmente en pacientes con enfermedad metastásica <sup>3,13,65</sup>.

#### Factores dependientes del paciente.

**Estado funcional.** Múltiples estudios señalan que el estado general del paciente como factor clave para predecir supervivencia y posible respuesta a tratamientos quimioterapéuticos. La escala ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) es un sistema de puntuación de 0 a 5 basada en el estatus ambulatorio del paciente y denota el impacto de la enfermedad en la salud del paciente. La escala de Karnofsky es similar en cuanto a valoración del estado de salud global, pero la puntuación es de 0-100, siendo ésta inversa a la previa, es decir el mejor estado posible es 0 en ECOG y 100 en la KS. Varios estudios muestran la escala ECOG como un factor pronóstico independiente de supervivencia en pacientes con CCR metastásico, incluso en su capacidad para predecir la presencia de metástasis óseas <sup>70,71,72</sup>.

**Tabla 4. Escala del estado de actividad del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG).**

<b>ECOG 0.</b>	Completamente activo, capaz de realizar toda actividad previa a la enfermedad sin restricciones.
<b>ECOG 1.</b>	Restringido en la actividad física enérgica, pero está en régimen ambulatorio y es capaz de realizar el trabajo de naturaleza ligera o sedentaria (como trabajo de la casa ligero, o trabajo de oficina).
<b>ECOG 2.</b>	En régimen ambulatorio y capaz de cuidar de sí mismo, pero incapaz de realizar ninguna actividad de trabajo. Tiene que quedarse encamado durante < 50% de las horas de vigilia.
<b>ECOG 3.</b>	Capacidad limitada de cuidar de sí mismo, confinado a la cama o una silla durante más del > 50% de las horas de vigilia.
<b>ECOG 4.</b>	Totalmente incapaz. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confinado a la cama o una silla.
<b>ECOG 5.</b>	Muerto.

**TABLA 5. Escala del estado de actividad de Karnofsky.**

<b>100%</b>	Normal; sin quejas; sin evidencias de enfermedad.
<b>90%</b>	Capaz de realizar las actividades normales; signos o síntomas sin importancia de la enfermedad.
<b>80%</b>	Actividad normal con esfuerzo; algunos signos o síntomas de la enfermedad.
<b>70%</b>	Se cuida de sí mismo, incapaz de realizar actividades normales o de realizar trabajo activo.
<b>60%</b>	Necesita asistencia ocasional, pero es capaz de cuidarse de la mayoría de necesidades personales.
<b>50%</b>	Necesita asistencia considerable y cuidado médico frecuente.
<b>40%</b>	Incapacitado gravemente; hospitalización indicada; aunque la muerte no sea Inminente.
<b>30%</b>	Incapacitado gravemente; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte activo.
<b>20%</b>	Muy enfermo; hospitalización necesaria; necesita tratamiento de soporte Activo.
<b>10%</b>	Moribundo, proceso mortal progresando rápidamente.
<b>0%</b>	Muerto.

**TABLA 6. Correlación de ambas escalas.**

Valor de Karnofsky de 100 – 90%	corresponde a ECOG 0
Valor de Karnofsky de 80 – 70%	corresponde a ECOG 1
Valor de Karnofsky de 60 – 50%	corresponde a ECOG 2
Valor de Karnofsky de 40 – 30%	corresponde a ECOG 3
Valor de Karnofsky de 20 – 10%	corresponde a ECOG 4
Valor de Karnofsky de 20 – 0%	corresponde a ECOG 5

**TABLA 7. Factores pronósticos de Motzer. Centro Oncológico Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC).**

Karnofsky: <80 Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento con Interferón: < 12 meses Hemoglobina sérica: < límite inferior normal Deshidrogenasa láctica: > 1.5 veces el límite superior Normal Calcio sérico corregido: >10mg/dl.	
Buen pronóstico = 0 factores Pronóstico Intermedio = 1-2 factores Mal Pronóstico = 3-> factores.	Mediana de supervivencia global 30 meses 14 meses 5 meses

Tomado: Motzer Robert J. et al. Journal of clinical Oncology, 20(1)2002:289-296.

La presencia de síntomas en el momento del diagnóstico se comporta como factor negativo para predecir supervivencia. La pérdida de peso, la caquexia y la hematuria

han sido descritos como factores de mal pronóstico. El 20% de los pacientes diagnosticados presentará síntomas paraneoplásicos al diagnóstico y el 10 al 40% de todos los pacientes los desarrollarán a lo largo de su evolución. Estos síntomas se relacionan con la respuesta tumoral elaborada por el tumor (proteínas asociadas al tumor) o por la respuesta inmunológica a estas células. En otros casos los síntomas se derivan del efecto de la anemia, la disfunción hepática, la hipoalbuminemia o la hipercalcemia paraneoplásicas. El hecho de que estos cuadros paraneoplásicos se den tanto en tumores localizados como en los metastásicos da a entender que están tanto en relación con la biología del tumor como con la extensión de éste <sup>73,74</sup>.

La hipertensión arterial se ha descrito en un 40% de los pacientes con CCR, aunque no en todos los casos está relacionado con síndromes paraneoplásicos. Las posibles causas se deberían a elevación de renina plasmática, policitemia, presencia de fistulas arteriovenosas, etc. <sup>124</sup>. La disfunción hepática no metastásica (Síndrome de *Stauffer*) puede aparecer en el 15 a 30% de los CCR. Se caracteriza por aumento de bilirrubina indirecta y de la fosfatasa alcalina, hipoprotrombinemia y elevación de la  $\alpha_2$ -globulina. Se puede asociar también hipoalbuminemia, hipergammaglobulinemia y aumento de la glutamil transpeptidasa (GTP) <sup>75</sup>.

La fiebre como síntoma paraneoplásico se describe en el 50% de los pacientes y se relaciona con secreción de sustancias pirógenas por el tumor, reacciones inmunológicas frente a proteínas tumorales y necrosis tumoral. Otros síndromes descritos son la secreción ectópica de ACTH desarrollando un cuadro similar al Síndrome de Cushing, la hipercalcemia tumoral en relación con aumento de la actividad de los osteoclastos, secreción de vitamina *D-like* o *PTH-like* y prostaglandinas. En general se asocian a muy mal pronóstico con evolución rápida y en muchos casos resistente al tratamiento corticoide y con bifosfonatos. Están descritos también cuadros trombóticos por hiperglobulinas en relación con aumento de secreción de eritropoyetina. Más raramente pueden existir cuadros clínicos relacionados con síndrome nefrótico, neuromiopatía carcinomatosa, secreción de gonadotropinas, prolactina, glucagón, insulina, etc <sup>76-79</sup>.

**Parámetros hematológicos y bioquímicos.** Muchos de estos hallazgos son manifestaciones de los cuadros anteriormente descritos. La trombocitosis (recuento plaquetario  $>400.000/\text{mm}^3$ ) se ha mostrado como factor independiente de mal pronóstico en pacientes nefrectomizados con CCR metastásico. Se ha asociado a tumores con estadio T mayor y afectación ganglionar, también se ha correlacionado con peores estadios TNM, ECOG y supervivencia <sup>80</sup>. La neutrofilia en algunos estudios también ha demostrado ser un factor pronóstico independiente de mal pronóstico en pacientes con cáncer renal <sup>81</sup>. Otras manifestaciones bioquímicas que ponen de manifiesto un peor pronóstico son la hipercalcemia y la hipoalbuminemia <sup>3, 82</sup>.

El paciente que tiene un pronóstico malo es aquel que reúna 3 o más de los siguientes criterios:

- Deshidrogenasa láctica  $> 1.5$  unidades sobre los rangos normales
- Hemoglobina  $<$  de los rangos normales
- Calcio sérico corregido  $> 10\text{mg/dl}$  ( $2.5\text{ mmol/litro}$ )
- Intervalo de menos de un año desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento sistémico
- Karnofsky  $\geq 70$
- $\geq 2$  sitios con metástasis

De acuerdo a los criterios de Motzer (Tabla 5) existen tres categorías de riesgo:

- Riesgo Bajo: ningún factor pronóstico adverso presente. Supervivencia global (SG) mediana de 30 meses.

- Intermedio: uno o dos factores pronósticos adversos presentes. SG mediana de 5 meses.

En la evaluación de la condición física del paciente con CCR se debe aplicar la escala ECOG o la escala Karnofsky de acuerdo a la preferencia del médico.

### **Factores tumor dependientes.**

**Subtipo tumoral.** El pronóstico del paciente es distinto según el subtipo histológico que éste presente. No obstante, en algunos casos, estas diferencias van a estar más en relación con el grado nuclear y el estadio que con el tipo tumoral en sí. Sin embargo, la clasificación de la OMS sí pone de manifiesto diferencias en el comportamiento de determinados tumores sobre otros. Así, tumores como el carcinoma renal quístico multilocular, el carcinoma papilar renal tipo 1 ó el carcinoma mucinoso tubular y fusocelular van a comportar un mejor pronóstico, al contrario, el carcinoma de ductos colectores de Bellini ó el carcinoma medular, independientemente del grado y estadio tienen peor pronóstico.

En los tumores más habituales las diferencias pronosticas en relación al subtipo sí se evidencian en los estudios estadísticos univariable, pero en el multivariable esto no es así en muchos casos. En general los pacientes con CCR de células claras van a tener peor pronóstico que los papilares y los cromófobos. La tasa de supervivencia tumor-específica a 5 años varía entre el 55-75%, 65-85% y 85-100% en los de células claras, papilares y cromófobos respectivamente. Los carcinomas cromófobos tienen mejor pronóstico, si bien el 86% de ellos son de bajo grado y están localizados en el riñón. Además otros factores pueden influir como variables pronosticas. Así los pacientes con CCR cromófobos, suelen ser pacientes más jóvenes, lo que conllevaría una mayor supervivencia. En los CCR papilares, los tipo 2 tienen una menor supervivencia en todas las series en relación a los tipo 1, si bien son carcinomas de más alto grado y estadio aunque afecta a pacientes más jóvenes que los tipo <sup>83-86</sup>.

El subtipo tumoral también influye en el pronóstico por la diferente respuesta a las opciones terapéuticas actualmente disponibles. La respuesta a IL-2 por parte de los carcinomas cromófobos y papilares es significativamente menor que los CCR de células claras <sup>87</sup>.

**Grado nuclear.** Todos los estudios realizados para valorar el pronóstico basado en el grado de diferenciación tumoral han mostrado diferentes valores pronósticos según estos. Se han propuesto varios sistemas de graduación basados en el núcleo celular. El más utilizado en la actualidad es el de Fuhrman. Se basa en 4 grados nucleares según el tamaño nuclear, la forma nuclear y el contenido de este. Existe una tendencia cada vez mayor a agrupar los grados 1 y 2 en tumores de bajo grado y los 3 y 4 en tumores de alto grado. El grado nuclear se ha visto correlacionado con el estadio tumoral, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la afectación ganglionar, vascular y de la grasa perirrenal. La supervivencia cáncer-específica a 5 años es del 76-94%, 71-86% 46-59% y 15-35% para los grados 1, 2, 3 y 4 respectivamente. El grado nuclear es un factor independiente del estadio tumoral; así en tumores en estadio T1 (menores de 7cm.), la supervivencia para los grados 1, 2, 3 y 4 fue respectivamente del 91%, 83%, 60% y 0% <sup>83,88-91</sup>.

## **j. Generalidades del tratamiento**

El estándar de tratamiento para el CCR en cualquiera de sus etapas es el manejo quirúrgico en sus diversas modalidades, cambiando el pronóstico de supervivencia de acuerdo a la estadificación clínica al momento del diagnóstico. El tratamiento recomendado del CCR depende de una variedad de factores: tamaño y localización del tumor, diseminación local o a distancia, función renal, comorbilidades y estado funcional del paciente. El tratamiento quirúrgico es el único que se ha mostrado capaz de curar este tumor. La nefrectomía radical sigue siendo el “estándar de oro” sobre el que se comparan nuevas técnicas quirúrgicas, con resultados en muchas ocasiones y en pacientes seleccionados similares a ella<sup>3,13,64,92</sup>.

En caso de enfermedad localizada la nefrectomía radical debe incluir el riñón y la grasa perirrenal de forma rutinaria. La suprarrenalectomía no debería hacerse de forma habitual, estando únicamente reservada para tumores con alto riesgo de invasión directa, de polo superior renal o de gran tamaño (>7 cm), si las pruebas de imagen no muestran afectación de la misma. Tampoco existen evidencias del aumento de supervivencia tras linfadenectomía ampliada de forma rutinaria, por lo que se recomienda únicamente una linfadenectomía hiliar con intención de estadificación<sup>3,13,64,92</sup>.

En los últimos años, la evolución en la cirugía ha sido hacia la conservación de tejido sano del riñón tumoral, y en otro sentido a reducir la agresión al paciente mediante cirugía menos invasiva por medio de técnicas laparoscópicas, robóticas y percutáneas.

Los CCR con trombos tumorales se acompañan de un estadio y un grado de enfermedad más altos. Las metástasis a distancia y ganglionares son el doble de frecuentes en estos pacientes. La embolización puede ser un enfoque paliativo beneficioso en pacientes no aptos para cirugía y la hematuria importante o dolor lumbar intenso<sup>3,13,64</sup>.

### **Principios de cirugía en CCR.**

1. La cirugía conservadora de nefronas o nefrectomía parcial está indicada en pacientes seleccionados, por ejemplo:
  - Tumores pequeños unilaterales (T1 y casos seleccionados de T1b).
  - Pacientes Monorenos.
  - Insuficiencia renal.
  - Masas renales bilaterales.
  - Cáncer familiar.
2. La cirugía laparoscópica o robótica pueden ser utilizadas para realizar nefrectomías parciales o radicales.
3. La disección regional de los ganglios linfáticos es opcional, pero se recomienda su realización en pacientes con adenopatías palpables o visibles durante la cirugía o aquellos con imágenes preoperatorias sospechosas de su presencia.
4. La suprarrenalectomía puede evitarse si la glándula suprarrenal no está comprometida y el tumor no represente un riesgo elevado de comprometerla basándose en su localización y tamaño.
5. Equipos especiales pueden ser requeridos en casos de afección de la vena cava inferior.
6. La observación o técnicas de ablación (criocirugía o ablación con radiofrecuencia) pueden ser consideradas en:
  - Pacientes con etapa clínica T1 o pacientes no candidatos a cirugía.

- Antes de las técnicas ablativas debe contarse con biopsia de lesiones pequeñas para confirmar el diagnóstico de malignidad y guiar la vigilancia, criocirugía o ablación por radiofrecuencia.
  - No se han llevado a cabo estudios aleatorizados de fase III para comparar técnicas de ablación con cirugía convencional (es decir nefrectomías parciales o radicales abiertas o laparoscópicas)
  - Las técnicas de ablación están asociadas con alta tasa de recurrencia local en comparación con la cirugía convencional.
7. En general los pacientes que podrían ser candidatos para nefrectomía citorreductiva antes de recibir tratamiento sistémico deberían:
- Tener un estado funcional excelente (ECOG <2)
  - NO tener metástasis cerebrales <sup>3</sup>.

#### **k. Manejo de la enfermedad localizada**

La resección quirúrgica sigue siendo el único tratamiento para el CCR clínicamente localizado, con opciones entre las que figuran la nefrectomía radical y la cirugía conservadora de nefronas. Cada una de estas modalidades de tratamiento se asocia con riesgos y beneficios propios de cada modalidad, y la elección debería incluir cual optimiza más la función renal a largo plazo y la supervivencia sin enfermedad.

Una nefrectomía radical incluye resección perifascial del riñón, de grasa perirrenal, de ganglios linfáticos regionales y de la glándula suprarrenal ipsilateral. La nefrectomía radical es el tratamiento preferible cuando el tumor se extiende a la vena cava inferior. Aproximadamente la mitad de los pacientes con este tipo de tumores experimentan una supervivencia de largo plazo. Las técnicas quirúrgicas abierta, laparoscópica o robótica pueden ser utilizadas para realizar la nefrectomía radical. Los datos sobre resultados a largo plazo indican que las nefrectomías realizadas mediante la técnica abierta y laparoscópica tienen rangos de supervivencia libres de tumor equivalentes.

La disección de ganglios linfáticos no ha demostrado ofrecer beneficios terapéuticos de manera consistentes, pero proporciona información para el pronóstico puesto que virtualmente todos los sujetos con afectación ganglionar presentan recidivas subsecuentemente con metástasis a distancia a pesar de la linfadenectomía. La última actualización del estudio fase III de la European Organization for the Research and Treatment of Cancer (EORTC) compara la nefrectomía con disección ganglionar completa contra la nefrectomía sola. Los resultados no mostraron una diferencia significativa con respecto a la supervivencia ni el tiempo de progresión de la enfermedad entre los dos grupos de estudio. Sin embargo las características patológicas primarias del tumor como el grado nuclear, componente sarcomatoide, el tamaño del tumor, la etapa y la presencia de necrosis tumoral, todas ellas parecen influenciar en la posibilidad de involucro de los ganglios linfáticos regionales al momento de realizar una nefrectomía radical <sup>3</sup>.

El panel de expertos del NCCN Kidney Cancer recomienda la disección ganglionar en pacientes con nódulos palpables o visibles durante la nefrectomía o en aquellos que cuentan con TAC evidenciando la presencia de los mismos o con aumento de tamaño para obtener una adecuada información para la estadificación <sup>3</sup>.

La resección de la glándula suprarrenal ipsilateral deberá ser considerada para aquellos pacientes que presenten tumores voluminosos del polo superior o glándulas suprarrenales con anomalías detectadas en la TAC. La adrenalectomía NO está indicada cuando las imágenes demuestran una glándula normal o cuando el tumor no es de alto riesgo, basándose en el tamaño y localización del mismo <sup>3</sup>.

Originalmente, la nefrectomía parcial (cirugía conservadora de nefronas) estaba indicada únicamente en situaciones clínicas en las cuales una nefrectomía radical derivaría en que el paciente se volviera funcionalmente anéfrico, haciendo necesario recurrir a la diálisis. Dichas situaciones incluyen CCR en un riñón único, CCR en un riñón con función renal contralateral inadecuada y CCR bilateral sincrónico. La nefrectomía parcial tiene resultados oncológicos bien establecidos comparables a los de la nefrectomía radical. La nefrectomía radical puede guiar a un incremento del riesgo de insuficiencia renal crónica, y se encuentra está asociada a un aumento del riesgo de morbi-mortalidad cardiovascular de acuerdo a los estudios basados de población. Cuando se compara con la nefrectomía radical la nefrectomía parcial, parece lograr conservar la función renal, disminuir la mortalidad global y reducir la frecuencia de eventos cardiovasculares. La cirugía conservadora de nefronas se utiliza en individuos con tumores renales T1a y T1b (hasta de 7 cm en su mayor dimensión) y un riñón contralateral normal, con resultados equivalentes a la nefrectomía radical. La cirugía conservadora de nefronas es sumamente adecuada en los tumores situados sobre el polo superior o el polo inferior o en una ubicación periférica. Los pacientes con alguna forma hereditaria de CCR, con la enfermedad de VHL, también han de ser considerados para el tratamiento de conservación de nefronas. La nefrectomía radical no debería realizarse si la conservación de nefronas es factible. Un estudio reciente demostró entre beneficiarios del Medicare con CCR tempranos, que el tratamiento con nefrectomía parcial está asociado con una mejor supervivencia que cuando se utiliza nefrectomía radical <sup>3,93</sup>.

Los resultados en términos oncológicos de la cirugía conservadora de nefronas laparoscópica contra el abordaje abierto parecen ser similares basándose en estudios con seguimiento limitado. Las metas de la cirugía conservadora de nefronas son mejorar el control locoregional del tumor minimizando el tiempo de isquemia idealmente a menos de 30 minutos. Sin embargo, en algunos paciente con CCR localizado, la nefrectomía conservadora de nefronas podría no ser adecuada debido crecimiento localizado avanzado el tumor o debido a la localización desfavorable del tumor. Los abordajes laparoscópico, robótico y abierto para la nefrectomía parcial todos ofrecen resultados comparables en las manos de cirujanos expertos. Los pacientes en condición médica satisfactoria deberían someterse a escisión quirúrgica de los tumores en las etapas de I a III <sup>3,94-96</sup>.

La vigilancia activa (con intervención retrasada si está indicada) o el empleo de técnicas de ablación como la criocirugía o la ablación por radiofrecuencia son alternativas para pacientes seleccionados, particularmente en ancianos y aquellos con condiciones médicas debilitantes. Estudios comparativos aleatorizados en fase III entre técnicas ablativas contra resección quirúrgica (nefrectomías radical o parcial mediante abordajes abierto o laparoscópico) no se han realizado <sup>3,97,98</sup>.

## **I. Manejo de la enfermedad en etapa 1A**

El panel de expertos de la NCCN establece que la resección quirúrgica sigue siendo el tratamiento efectivo o curativo para el cáncer clínicamente localizado siendo el tratamiento primario o de elección la nefrectomía parcial ó conservadora de nefronas. La nefrectomía radical será en casos de dificultad técnica o localización tumoral central. La experiencia y un adecuado sistema de selección de pacientes son primordiales. La nefrectomía parcial es el procedimiento de elección en pacientes portadores de tumores unilaterales o en aquellos a quienes conservar la función renal constituye una prioridad como aquellos que cuenta con un solo riñón o aquellos con insuficiencia renal. La

elección de los abordajes abierto o laparoscópico pueden ser considerados, dependiendo del tamaño del tumor, la localización del mismo o la experiencia del cirujano.

Algunos tumores renales localizados pueden no ser sometidos a nefrectomía parcial, en cuyo caso se recomienda la nefrectomía radical. El panel de expertos de la NCCN recomienda la nefrectomía radical como una alternativa para aquellos pacientes portadores de CCR en estadio IA en los cuales no es factible técnicamente la nefrectomía parcial<sup>3,13,64</sup>.

Otras opciones para pacientes seleccionados con CCR en estadio IA incluyen: vigilancia activa o ablación térmica. La vigilancia activa es una opción en el manejo de masas o tumores renales localizados, debería considerarse de manera primaria en aquellos pacientes con una expectativa de vida disminuida o comorbilidades extensas que los expondrían a un riesgo excesivo al ser sometidos a intervenciones más invasivas. Los resultados oncológicos a corto y mediano plazo revelan que una estrategia apropiada consiste en monitorizar inicialmente las masas renales pequeñas y de ser necesario, tratar la progresión de la enfermedad.

Aunque los intervalos de sobrevida libre de recurrencia distal entre las técnicas ablativas o la cirugía convencional son comprables, las técnicas ablativas han sido asociadas a un incremento del riesgo de recurrencia local. Una selección minuciosa y decisión consensada permanecen como pilares de estas tecnologías poco invasivas.

En pacientes no candidatos a cirugía la ablación térmica está indicada. La suprarrenalectomía junto con nefrectomía no es necesaria en la mayoría de los pacientes, salvo que exista tumor grande en el polo superior y sea probable la invasión directa de la glándula suprarrenal o cuando no pueda descartarse una glándula suprarrenal normal<sup>3,13,64</sup>.

La linfadenectomía ampliada no mejora la supervivencia en los pacientes con CCR puede ser útil para fines de estadificación con disección de los ganglios linfáticos palpables o agrandados. La linfadenectomía regional en CCR es opcional en enfermedad N0M0, en N+M+ sometidos a nefrectomía la linfadenectomía debe ser considerada<sup>3</sup>.

La cirugía conservadora de nefronas además de ser la opción recomendada en el estadio I del CCR, tiene las siguientes indicaciones:

- Absolutas: riñón único anatómico o funcional.
- Relativas: Cuando la función del riñón contralateral pueda verse afectado en el futuro por alguna otra condición clínica como en el caso del CCR de presentación bilateral o insuficiencia renal crónica.
- Electivas: En la presencia de riñón contralateral sano, en pacientes con CCR hereditarios, quienes tienen un alto riesgo de desarrollar tumores renales adicionales, y/o tumores renales unilaterales.

Un borde quirúrgico mínimo sin tumor tras la resección parcial de un CCR es suficiente para evitar recidivas locales<sup>3,13,64</sup>.

### **m. Manejo de la enfermedad en etapa 1B**

La nefrectomía parcial o radical está indicada en esta etapa. Hay un mayor riesgo de recidiva intrarrenal en los tumores más grandes (>7cm) tratados mediante nefrectomía parcial, o cuando existe un borde positivo. En estos pacientes hay que intensificar el seguimiento. No debe practicarse una nefrectomía radical laparoscópica en los pacientes con tumores T1 en los que está indicada una resección parcial.

La nefrectomía radical abierta o laparoscópica es la alternativa de elección, puede realizarse de forma segura en tumores grandes (>7cm). La nefrectomía radical

laparoscópica está recomendada en esta etapa. La nefrectomía radical laparoscópica debe ser realizada por cirujanos expertos en esta técnica. En tumores >7cm, o bordes positivos presentan una alta tasa de recurrencia<sup>3,13,64</sup>.

#### **n. Manejo de la enfermedad en etapas II Y III**

La nefrectomía parcial no se aconseja en pacientes con CCR localmente avanzados. La nefrectomía radical abierta o laparoscópica es la única alternativa de elección, puede realizarse de forma segura en tumores grandes (>7cm). La nefrectomía radical laparoscópica debe ser realizada por cirujanos expertos en esta técnica. La nefrectomía radical es el procedimiento de elección para aquellos tumores que se extienden hacia el interior de la vena cava. La trombectomía caval o auricular a menudo requiere la asistencia de un cirujano cardiovascular y puede ameritar técnicas de bypass cardiopulmonar o veno-venoso con o sin paro cardíaco<sup>3,13,64</sup>.

Los pacientes candidatos a trombectomía caval o auricular deben ser sometidos a cirugía por un equipo experimentado, debido a que la mortalidad puede ascender hasta el 10%, dependiendo de varios factores como la extensión local del tumor primario y el nivel de extensión hacia la vena cava.

Después de la escisión quirúrgica, hasta el 20-30% de los pacientes con tumores localizados experimentarán recaídas. Las metástasis en los pulmones son el sitio más común de recaída a distancia, ocurren hasta el 50-60% de los pacientes. La media de tiempo de recaída después de la cirugía es de 1 a 2 años, la mayoría de las recaídas ocurren en el lapso de 3 años<sup>3,113</sup>.

El tratamiento adyuvante posterior a la nefrectomía no tiene rol establecido actualmente en aquellos pacientes que han sido sometidos a resección completa de sus tumores. Ninguna terapia sistémica ha demostrado reducir el riesgo de recaída. Ensayos aleatorizados que han comparado adyuvancia con interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) o altas dosis de interleucina (IL-2) o combinación de citocinas contra seguimiento o vigilancia únicamente en pacientes que tenían CCR localmente avanzado, completamente resecado NO demostraron retrasar el tiempo de recaída NI mejoraron la supervivencia. La vigilancia se mantiene como el manejo estándar después de la nefrectomía, aunque ciertos pacientes seleccionados podrían ser candidatos a participar en ensayos clínicos aleatorizados. Existen muchos ensayos clínicos en curso así como algunos ya completados que exploran el papel de las terapias blanco en el tratamiento adyuvante. La radiación adyuvante después de la nefrectomía NO ha demostrado beneficio alguno, incluso en pacientes con compromiso ganglionar o resección tumoral incompleta<sup>3,114</sup>.

Ningún plan de seguimiento estandarizado es apropiado para todos los pacientes; de tal manera que se recomienda utilizar planes de seguimiento individualizados, que tomen en cuenta el tamaño, estadio y grado del tumor con la finalidad de determinar el riesgo relativo de recaída. El panel de expertos de la NCCN recomienda que los pacientes sean revisados cada 6 meses los primeros 2 años después de la cirugía y anualmente a partir de ese momento; cada visita debería incluir historia clínica detallada, examen físico, panel metabólico (BUN, creatinina, calcio sérico, y pruebas de función hepáticas) así como estudios de gabinete. En términos de gabinete el panel de expertos recomienda incluir abdomen y pelvis así como tórax en los estudios.

Recientemente se han propuesto esquemas de vigilancia alternativos; como el protocolo de vigilancia recomendado por la universidad de Los Ángeles California con el sistema

de graduación integrado (UISS). El UISS es un sistema basado en evidencia en el cual los pacientes son clasificados de acuerdo al sistema TNM 1997, grado y estado de actividad ECOG en grupos de bajo, mediano y alto riesgo de desarrollo de recaídas o recurrencias o metástasis posteriores a tratamiento quirúrgico de CCR localizada o localmente avanzada. El uso de este protocolo puede permitir un uso racional de imágenes de gabinete con especial énfasis en aquellos pacientes que requieran una vigilancia intensiva<sup>3,115</sup>.

#### **o. Manejo de la enfermedad avanzada o en etapa IV**

Los pacientes con etapa IV también pueden ser beneficiados por la cirugía, como es en el caso de nódulos sospechosos de enfermedad metastásica por TAC, hiperplasia que no involucra el tumor, presencia de ganglios regionales mínimos no excluye la cirugía. La terapia dirigida es el tratamiento preferido de acuerdo a varios parámetros:

- Resecabilidad
- Metástasis
- Estado clínico
- Tratamiento previo o inicial.

La nefrectomía citorreductora en pacientes con CCR metastásico debe ser considerada como estándar de la atención de acuerdo a cada caso estando el tratamiento medicamentoso incluido en estas alternativas.

Estudios clínicos controlados mostraron un beneficio de la nefrectomía citorreductiva antes del tratamiento en CCR etapa IV avanzada. En un tumor aislado potencialmente resecable con metástasis aislable se debe realizar nefrectomía y metastasectomía quirúrgica<sup>3,13,64</sup>.

En cuanto a un tumor primario potencialmente resecable con múltiples metástasis se debe realizar nefrectomía citorreductiva en pacientes seleccionados antes de la terapia sistémica. Pacientes con tumores renales potencialmente resecables y metástasis única resecable pueden recibir el beneficio de la nefrectomía radical más la metastasectomía. Además existe un pequeño subgrupo de pacientes con CCR primario potencialmente resecable y un sitio de metástasis potencialmente resecable son candidatos para nefrectomía y metastasectomía. Los candidatos a dicho manejo incluye: aquellos que se han presentado inicialmente con CCR primario y sitio de metástasis único y/o aquellos que han desarrollado un sitio de recaída solitario después de un intervalo libre de enfermedad (ILE) prolongado. Los sitios de metástasis solitaria que son candidatos a este abordaje incluyen pulmón, hueso o cerebro. El tumor primario y la metástasis pueden ser resecados durante el mismo procedimiento o en dos tiempos. La mayoría de los pacientes que son sometidos a metastasectomía solitaria han experimentado recaída sin embargo el ILE es prolongado en estos pacientes.

En pacientes con tumores renales quirúrgicamente resecables y múltiples sitios de metástasis deberán ser evaluados para nefrectomía radical citorreductiva en casos selectos antes de recibir terapia sistémica adyuvante.

La embolización arterial renal selectiva puede considerarse en aquellos tumores renales considerados irresecables con fines paliativos como control de la hematuria o del dolor intratable.

En pacientes con tumores renales irresecables y viables para terapia sistémica se puede considerar biopsia renal. Ningún agente de quimioterapia solo ha demostrado una tasa de respuesta mayor al 10% en un estudio de quimioterapia combinada la respuesta global fue de 5.5%.

En pacientes con CCR no resecables el tratamiento recomendado es la quimioterapia; seleccionando los medicamentos de acuerdo al tipo celular. El tratamiento médico de CCR varía de acuerdo a la estirpe histopatológica, es decir si es de patrón diferente al de células claras<sup>3,13,64</sup>.

#### **p. Modelos pronósticos**

Los sistemas de calificación pronóstica han sido desarrollados para definir grupos de riesgo al combinar factores pronósticos independientes para la supervivencia in paciente con CCR metastásico.

El modelo de factores de riesgos pronóstico más utilizado es el del “Memorial Sloan-Kettering Cancer Center” (MSKCC). Este modelo se obtuvo de la examinación de factores pronósticos en pacientes (n=463) con CCR metastásico quienes se habían inscrito en ensayos clínicos controlados con IFN. Los factores pronósticos que se sometieron a análisis multivariable incluyen cinco variables-intervalo del diagnóstico al tratamiento de menos de un año, estatus clínico Karnofsky menor de 80%, LDH sérica menor de 1.5 respecto al límite superior de la normalidad (LSN), calcio sérico corregido mayor al LSN, y hemoglobina sérica menor del límite inferior de la normalidad (LIN). Los pacientes con ninguno de estos factores se consideran de bajo riesgo o con buen pronóstico, aquellos pacientes con 1 o 2 factores presentes son considerados de riesgo intermedio y los pacientes con 3 o más factores son considerados de alto riesgo. Los criterios pronósticos del MSKCC han sido adicionalmente elaborados por un grupo independiente en la Clínica de Cleveland. El grupo de Cleveland, utilizó un banco de datos de 353 pacientes quienes participaron en ensayos clínicos que involucraba el uso de inmunoterapia para validar el modelo pronóstico del MSKCC<sup>3</sup>.

Los perfiles de riesgo pronóstico del MSKCC son derivados del área de inmunoterapia y se limitan a la población e pacientes elegibles para participar en ensayos clínicos de inmunoterapia. Un modelo pronóstico aplicable a la población de pacientes con CCR metastásico tratados con terapia blanco VEGF ha sido desarrollado recientemente popularmente conocido como la base de datos del consorcio internacional para CCRm o el modelo de Heng’s. Este modelo se ha derivado de un estudio retrospectivo de 645 pacientes con CCR metastásico tratados con sunitinib, sorafenib, o bevacizumab más interferón. Los pacientes que habían recibido inmunoterapia previamente (por ejemplo aquellos que habían recibido terapias blanco como tratamiento de segunda línea) también fueron incluidos en el análisis. El análisis identificó seis parámetros clínicos para estratificar los pacientes en grupos de pronóstico favorable, intermedio y pobre. Cuatro de los cinco factores pronósticos adversos son aquellos previamente identificados por el modelo del MSKCC como factores predictores de supervivencia corta independientes: hemoglobina menor al LIN, calcio sérico corregido mayor que LSN, estatus funcional Karnofsky menor de 80% y tiempo entre el diagnóstico inicial y el comienzo del tratamiento menor de un año. Factores pronósticos adversos independientes adicionales validados en este modelo son, cuenta de neutrófilos absoluta mayor del LSN y plaquetas mayores al LSN<sup>3,116</sup>.

Los pacientes con ninguno de los seis factores adversos fueron catalogados como riesgo favorable(n=133;22.7%) en quienes la sobrevida media total (SMT) no fue alcanzada la SMT a dos años fue 75% (95% IC, 65% a 82%). Los pacientes con uno o dos de los factores adversos fueron catalogados como riesgo intermedio (n=301;51.4%), en quienes la SMT fue de 27 meses y la SMT a dos años fue 53%(95% IC, 46% a 59%). Finalmente, aquellos pacientes con 3 a 6 factores adversos fueron catalogados riesgo alto(n=152; 25.9%), en los cuales la SMT fue de 8.8 meses y la SMT a dos años fue 7%

(95% IC, 2% a 16%). Este modelo fue validado recientemente en un estudio independiente<sup>3,116,117</sup>.

#### q. Tratamientos sistémicos

El tratamiento médico en el CCR en estadios avanzados es claramente insatisfactorio. La tasa de respuesta a quimioterapia es menor del 10%.<sup>3,108,109</sup> Ello podría ser debido a múltiples factores como la baja velocidad de crecimiento (tasa de duplicación) de este tumor, así como a la presencia de genes como el MDR-1 (multidrug resistance gen) que neutraliza los agentes citotóxicos<sup>110</sup>.

Con inmunoterapia, aunque bajas, existen tasas de respuesta parcial y completa. Dos son los agentes utilizados actualmente, el interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) y la interleucina-2 (IL-2). Con IFN- $\alpha$  se han obtenido tasas de respuesta del 6-26% con repuestas completas entre el 2-7% y un beneficio de supervivencia de 3-5 meses. Se recomienda su uso en pacientes con CCR metastásico con buen estado general con progresión después de 1 año del diagnóstico y preferiblemente metástasis pulmonares solitarias. La tasa de respuesta con IL-2 oscila entre el 7-27%, tiene mayores efectos adversos que el IFN- $\alpha$  y es más eficaz sobre los CCR de células claras. La combinación de ambas no se ha demostrado que sea beneficiosa en cuanto a mejorar supervivencia con respecto a la monoterapia<sup>103</sup>.

En los últimos años, nuevos conocimientos en la biología molecular del CCR han logrado el desarrollo de nuevos fármacos con acción fundamentalmente antiangiogénica y expectativas de supervivencia que mejoran enormemente los tratamientos actuales<sup>109, 110</sup>. Sorafenib (Bay 43-9006, Nexavar®) se aprueba en 2006 para el tratamiento del CCR. Se trata de un inhibidor multiquinasa biaryl-urea, oral con actividad frente a la quinasa Serina/Treonina Raf-1, B-Raf, VEGFR 1-3, PDGFR- $\beta$ , FLT-3 y C-KIT (CD117). Su acción antiangiogénica se produce fundamentalmente por la acción sobre VEGFR-2<sup>111</sup>.

Sunitinib (SU11248, Sutent®) es otro inhibidor oral de tipo oxindol tirosin/quinasa con acción sobre VEGFR-2 (KDR/FLK-1), PDGFR- $\beta$ , KIT (CD117) y FLT-3. En ensayos fase II ha demostrado respuestas parciales en aproximadamente 34-40% de los pacientes. En estudios fase III ha demostrado claro beneficio frente a IFN- $\alpha$ <sup>103</sup>.

Tensirolimus (CCI-779, Tonsel®), aprobado en mayo 2007, actúa por como inhibidor específico de la vía m-TOR (mammalian Target of Rapamycin) bloqueando la señal intracelular de esta vía, que incluye la transcripción de HIF. Ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia comparada con INF- $\alpha$ , siendo precisa su administración intravenosa<sup>111, 112</sup>.

**Tratamiento primario de la enfermedad avanzada o estadio IV.** La nefrectomía citorreductiva se recomienda generalmente antes de la terapia sistémica en pacientes con metástasis primaria potencialmente resecable así como en múltiples metástasis resecables. Estudios aleatorizados han demostrado beneficios en la nefrectomía citorreductiva en aquellos pacientes que han recibido terapia con IFN- $\alpha$  después de la cirugía. En un ensayo fase III similar el Grupo Oncológico del Suroeste (GOS) y los pacientes aleatorizados del EORTC con enfermedad metastásica fueron sometidos a nefrectomía seguido por terapia con IFN- $\alpha$  comparándoles con pacientes que recibieron terapia IFN- $\alpha$  únicamente. Un análisis combinado de estos grupos demostró una sobrevida media que favorecía al grupo de pacientes que fueron sometidos a cirugía más IFN- $\alpha$  (13.6 vs 7.8 meses del grupo que recibió IFN únicamente)<sup>3, 106, 118-120</sup>.

La adecuada selección de pacientes es importante con la finalidad de identificar aquellos que podrían beneficiarse de la terapia citorreductiva. Los pacientes que más podrían beneficiarse de la nefrectomía citorreductiva antes de la terapia sistémica son aquellos con metástasis pulmonares únicas, características pronósticas favorables, y buen estado funcional. No se cuenta con estadísticas similares para pacientes que son candidatos para dosis altas de IL-2, información de la base de datos de la UCLA y de muchas publicaciones de otros grupos sugieren que la nefrectomía también brinda beneficios a aquellos pacientes sometidos a otras formas de inmunoterapias. En cuanto a lo que se refiere al papel que desempeña la nefrectomía en pacientes con enfermedad metastásica que son considerados candidatos para terapias blanco, los ensayos aleatorizados continúan en realización en estos momentos, sin embargo algunas publicaciones sugieren que la nefrectomía citorreductiva podrían desempeñar un papel en aquellos pacientes tratados con agentes blanco a VEGF. A los pacientes con enfermedad metastásica que presentan hematuria u otros síntomas relacionados al tumor primario se les debería ofrecer nefrectomía paliativa sin son candidatos a cirugía <sup>3,121-123</sup>.

### **Tratamiento de primera línea para pacientes con CCR predominantemente células claras.**

**Terapia con citocinas.** La inmunoterapia ha sido utilizada en CCR avanzados el cual ha sido motivo de polémica, estando como medicamentos utilizados la interleucina-2 y el interferón  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ). Los datos combinados correspondientes a una serie de inmunoterapias arrojaron una probabilidad general de remisión parcial o total de tan sólo 12.9%(9 de 99 grupos de estudio), en comparación con 2.5% en diez grupos de control sin inmunoterapia y 4.3% en dos grupos placebo.

La utilidad de la inmunoterapia para el carcinoma de células renales inoperable, localmente avanzado y metastásico es materia de debate. Las citocinas se han utilizado en inmunoterapia del tratamiento del cáncer renal metastásica son interferón y la interleucina 2. Los datos combinados correspondientes a una serie de inmunoterapias arrojaron una probabilidad general de remisión parcial o total de tan sólo 12.9%(9 de 99 grupos de estudio), en comparación con 2.5% en diez grupos de control sin inmunoterapia y 4.3% en dos grupos placebo. En caso de disponer de interleucina-2 debe administrarse en altas dosis siendo de 600,000 U/Kg o 720,000 U/Kg original diluida en 100ml de solución glucosada al 5% aforado a 10ml de albumina al 20% IV durante 15 min de 8/8hrs por hasta un máximo de 14 dosis seguidas; 9 a 14 días después, administrar nuevo ciclo con la misma dosis (1 ciclo en dos partes). Reevaluar la respuesta después de 6 a 8 semanas. Si existe respuesta, repetir dos veces más al mismo tratamiento cada 12 semanas. Algunos estudios documentan la capacidad de la citocina IL-2 en dosis altas para incrementar la tasa de respuesta en comparación con dosis bajas <sup>3,64, 103, 104, 105</sup>.

La nefrectomía + IFN  $\alpha$  mostró mayor supervivencia y control de la enfermedad en comparación con la nefrectomía sola. En CCR avanzado la combinación de nefrectomía en pacientes en condiciones de la misma combinada a IFN $\alpha$  están recomendados con fines de aumentar la supervivencia y control de la enfermedad <sup>106,107</sup>.

Hasta hace poco, las opciones para tratamiento sistémico del CCR metastásico estaba limitadas a terapia con citocinas y ensayos clínicos con agentes nuevos. Para pacientes con enfermedad metastásica, recurrente o irsecable para CCR de células claras se han estudiado varias combinaciones y posologías de IL-2 o IFN en diferentes ensayos aleatorizados. La IL-2 demostró tener una actividad antitumoral potente primero en varios modelos de tumor murinos y subsecuentemente en pacientes con CCR. Con ambos IFN- $\alpha$  e IL-2, las tasas de respuesta objetivo reportadas fueron de 5-27%.

Aunque estos agentes han sido de ayuda para algunos pacientes, en la mayoría de los casos los beneficios clínicos son modestos en el mejor de los casos y son alcanzados a expensas de alta toxicidad<sup>3,124-129</sup>.

***Tratamiento de primera línea para el CCR de Células claras con dosis altas de IL-2.***

Existen reportes de remisiones de larga duración completa o parcial con el tratamiento de inmunoterapia basado en IL-2 en un subgrupo de pacientes. En pacientes tratados con IFN, las respuestas completas duraderas son raras. Mientras que la comparación directa entre IFN y dosis altas de IL-2 en bolo intravenoso ha sido aprobada por la FDA y NO han sido realizados en centros norteamericanos, los informes de un estudio francés multicéntrico demostró resultados similares entre el uso agresivo de IFN o IL-2, con mejores respuestas a expensas de una mucho mayor toxicidad reportado en el grupo de terapia combinada. La terapia con altas dosis de IL-2 está asociada a una mayor toxicidad y los intentos actuales para caracterizar el tipo de tumor o los factores propios del paciente que determinan la mejor respuesta a esta terapia no han sido satisfactorios. Además, el mejor criterio de selección de pacientes para IL-2 están basados en gran parte en la bioseguridad e incluyen: el estado funcional del paciente, comorbilidades médica, histología del tumor (predominantemente de células claras), calificaciones de riesgos MSKCC o la calificación de sobrevida después de nefrectomía e inmunoterapia (SANI), y la actitud del paciente ante los riesgos.

De acuerdo al panel de expertos de la NCCN, para pacientes altamente seleccionados con recaída o CCR de células claras irresecable, las dosis altas de IL-2 se encuentran listadas entre las opciones de tratamiento de primera línea con un grado de recomendación 2A. La terapia con IL-2 debe considerarse en pacientes con pronóstico bueno o intermedio y con Karnofsky de 100 e histología de células claras<sup>3,87,104,122,124,128,130</sup>.

***Terapia blanco.*** La terapia blanco basada en el uso de inhibidores de tirosin-quinasa, se utilizado ampliamente como tratamientos de primera y segunda línea. A la fecha siete de dichos agentes han sido aprobados por la FDA como tratamientos para el CCR avanzados son: sunitinib, sorafenib, pazopanib, axitinib, temsirolimus, everolimus y bevacizumab en combinación con IFN.

La histología del tumor así como una adecuada estadificación de los pacientes es importante en la selección de terapias blanco. El diagnóstico histológico en el CCR se establece después de la resección quirúrgica del tumor renal o después de una biopsia. De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), existen tres tipos histológicos de CCR: CCR de células claras (80-90%), CCR papilar (10-15%) y CCR cromóforo (4-5%). Los sistemas pronósticos se utilizan para establecer estadificación en el contexto de la enfermedad metastásica<sup>3,87,116,131</sup>.

En el CCR claras los medicamentos de primera línea reconocidos son:

- Sunitinib
- Pazopanib (NO SE ENCUENTRA EN EL CUADRO BASICO DEL ISSSTE)
- Bevacizumab\*\* + Interferón
- Temsirolimus (NO SE ENCUENTRA EN EL CUADRO BASICO DEL ISSSTE)
- Sorafenib
- Interleuciona-2, Interferón

La terapia de segunda línea debe ser:

- Sorafenib
- Everolimus (NO SE ENCUENTRA EN EL CUADRO BASICO DEL ISSSTE)
- Axitinib<sup>1</sup>. (NO SE ENCUENTRA EN EL CUADRO BASICO DEL ISSSTE)

1 Recomendado por FDA Y EMA cuando hay falla al tratamiento de primera línea.

\*\* Sin autorización por COFEPRIS

La asociación Europea de Urología emite las siguientes recomendaciones para la terapia sistémica en cáncer renal de células claras es:

- Sunitinib en 1ª línea en pacientes con riesgo bajo o intermedio
- Bevacizumab + IFN  $\alpha$  en 1ª línea en pacientes con riesgo bajo e intermedio
- Sorafenib como 2ª línea posterior a falla a citocinas
- Pazopanib como 1ª línea y en 2ª posterior a falla a citocinas
- Temsirolimus en 1ª línea en pacientes con riesgo alto
- Everolimus en 2ª línea después de falla a inhibidores de tirosin quinasa

En el cáncer renal de células no claras los medicamentos reconocidos en su tratamiento sistémico son de acuerdo al riesgo:

Riesgo Moderado o Alto

- Sorafenib
- Sunitinib
- Temsirolimus (en estudios clínicos o protocolos)
- Bevacizumab + IFN  $\alpha$
- Pazopanib
- Interleucina-2, interferón
- Sorafenib
- Everolimus
- Axitinib

El sunitinib es el medicamento de 1ª línea en el tratamiento del CCR metastásico o recurrente de células claras, en pacientes con pronóstico bueno o intermedio, utilizándolo el tiempo necesario hasta no progresión o toxicidad.

El sunitinib es un inhibidor multiquinasa dirigido a varios receptores tirosin quinasa dependientes incluyendo a los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (r-FCDP o PDGFR- $\alpha$ -3), receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (r-FCVE o VEGFR-1,-2 y -3), receptor del factor de células madres (c-KIT), FMS-like tirosina quinasa (FLT-3) o el factor estimulante de colonias (CSF-1R), y el factor receptor neutrófico<sup>3,99,132</sup>.

Resultado de estudio preclínicos sugieren que la actividad antitumoral del sunitinib podría ser resultado tanto de la inhibición de la angiogénesis así como de la inhibición de la proliferación celular. Después de una base de datos prometedora de estudios en fase I y II, la eficacia del sunitinib en pacientes con CCR metastásico sin tratamiento previo fue probada en un gran estudio fase III multinacional en el cual 750 pacientes con enfermedad metastásica (en cualquier categoría de riesgo) del tipo células claras fueron aleatorizados a razón de 1:1 para recibir sunitinib o IFN- $\alpha$ . Los pacientes seleccionados para el estudio no tenían tratamiento previo alguno, tenían un buen estado funcional y una enfermedad bien medida. El punto de corte primario fue el ILE y los puntos de corte secundarios, los resultados relacionados al paciente, SM, rango de respuesta y bioseguridad. Los brazos de tratamiento estuvieron bien balanceados; los pacientes tenían una edad media de 60 años y el 90% habían sido sometidos a nefrectomía previamente. Aproximadamente el 90% de los pacientes en el estudio tenían ya sea estado funcional “favorable” o “intermedio” de acuerdo a la escala del MSKCC. El ILE fue de 11 meses para el brazo de sunitinib y de 5 meses para el brazo de IFN- $\alpha$ . El rango de respuesta objetivo revisado de manera independiente fue de 31% para el brazo de sunitinib contra el 6% del brazo de INF- $\alpha$ . Se consideraron efectos adversos (grado 3-4 toxicidad) como aceptables, siendo neutropenia (12%),

trombocitopenia (8%), hiperamilasemia (5%), diarrea (5%), síndrome mano-pie (5%) e hipertensión (8%) los más notables en el brazo de sunitinib y la fatiga más común en el brazo de IFN-a (12%vs7%).

Resultados actualizados han demostrado una tendencia fuerte a una ventaja en cuanto a SM del sunitinib contra IFN-a en el seguimiento de primera línea (26.4 meses contra 21.81 meses P=0.051). Información reciente de un estudio extendido que fue realizado antes que el sunitinib se volviese disponible comercialmente demostró que la droga posee un perfil de seguridad aceptable y tiene actividad en subgrupos de pacientes con enfermedad metastásica cerebral, histología NO relacionada a células claras y estado funcional pobre.

La dosis de sunitinib es 50mgs c/24hrs x 28 días, con o sin alimentos, alternando con 14 días de descanso durante el tiempo necesario hasta no progresión o toxicidad <sup>99</sup>. Algunos autores han recomendado dosis baja inicial partiendo de 12.5mg e ir incrementando paulatinamente a la dosis estándar.

En el cáncer avanzado o metastásico la inclusión de pacientes en ensayos clínicos bien diseñados debe ser la primera opción <sup>3,99,129,132-135</sup>.

***Bevacizumab + IFN como tratamiento de primera línea para CCR de células claras predominante.*** El Bevacizumab es un anticuerpo humanizado monoclonal recombinado que se fija y neutraliza en la circulación al VEGF-A. Un estudio multicéntrico en fase III (AVOREN) comparó bevacizumab + IFN-a vs placebo + IFN-a. El estudio fue aleatorizado doble ciego. Se trataron 649 pacientes. La adición del bevacizumab al IFN-a incrementó significativamente el ILE (10.2 vs 5.4 meses) y una respuesta tumoral objetiva (30.6% vs 12.4%). No se observó aumento significativo en efectos adversos o alguno nuevo. Una tendencia hacia la mejoría de SM (23.3 meses con bevacizumab + IFN-a vs 21.3 meses para el IFN-a solo), aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa <sup>3,136</sup>.

En Norteamérica, un estudio similar fue realizado por el grupo de leucemia y cáncer, el cual contaba con 732 pacientes que no habían recibido tratamiento alguno previamente aleatorizados 1:1 para recibir IFN-a o la combinación de bevacizumab + IFN-a. Bevacizumab + IFN-a produjo un ILE superior (8.5 meses vs 5.2 meses) y una mayor tasa de respuesta objetiva (25.5% vs 13.1%) vs IFN-a únicamente. Sin embargo la toxicidad fue mayor en brazo de la combinación. El registro de supervivencia de este estudio ha sido actualizado recientemente demostrando que no existe diferencia significativa en cuanto a supervivencia media entre los dos grupos (18.3 vs 17.4 meses para el brazo bevacizumab + IFN-a vs IFN-a únicamente).

El panel de expertos de la NCCN recomienda bevacizumab + IFN-a como una opción categoría 1 para tratamiento de primera línea en pacientes que experimentaron recaída o enfermedad irsecable de histología predominantemente de células claras en estadio IV <sup>137-138</sup>.

***Pazopanib como terapia de primera línea para CCR predominantemente de células renales.*** El pazopanib es un inhibidor oral de la angiogénesis dirigido a VEGFR-1,-2 y -3, PDGFR-a y B, y c-KIT. El Pazopanib puede ser utilizado en pacientes de pronóstico bueno e intermedio (0-2 factores de riesgo de Motzer). La seguridad y eficacia del pazopanib fueron evaluados en un estudio fase III de etiqueta abierta, internacional y multicéntrico. Fueron evaluados 435 pacientes con histología predominantemente de células claras y enfermedad medible que no habían recibido tratamiento previo o habiendo recibido previamente tratamiento basado en citocinas fueron aleatorizados en el rango de 2:1 para pazopanib o placebo. El intervalo libre de enfermedad se prolongó

significativamente en el grupo de pazopanib en el estudio de población, promediando 9.2 meses vs 4.2 meses para aquellos pacientes que recibieron el placebo. El tratamiento para la subpoblación ingenua aleatorizado 2:1 a pazopanib vs placebo tuvo un ILE medio 11.1 meses para el pazopanib vs 2.8 meses al grupo placebo. El rango objetivo de respuesta fue de 30% con pazopanib y de 3% con placebo (todos los resultados estadísticamente significativos). Las reacciones adversas comunes al pazopanib (de cualquier grado) incluyeron diarrea 52%, hipertensión 40%, cambios de coloración del pelo, náuseas 26%, anorexia 22%, vómitos 21%, fatiga 19%, debilidad 14%, dolor abdominal 11%, y cefalea 10%. Una notable toxicidad grado 3 fue la hepatotoxicidad, indicada por elevación de los niveles de las transaminasas de alanina 30% y aspartato 21%. De tal modo que crítico monitorizar la función hepática antes y durante el tratamiento con el fármaco. Recientemente se han publicado los resultados de un gran estudio de no inferioridad (COMPARZ) del sunitinib vs pazopanib sugiriendo que estas dos drogas tienen perfiles de eficacia similar con una mejor tolerabilidad para el pazopanib<sup>3,139,140</sup>.

El panel de expertos de la NCCN ha enlistado al pazopanib como una opción categoría 1 de primera línea de tratamiento para los pacientes que han experimentado recaída o catalogados como médicamente irsecables en el CCR predominantemente de células claras<sup>3</sup>.

***Temsirolimus como terapia de primera línea para el CCR predominantemente de células claras.*** El temsirolimus es un inhibidor de la proteína de mamíferos dirigida a Rapamicina (mTOR). La mTOR regula captación de micronutrientes, el crecimiento celular, apoptosis y angiogénesis por medio de su efecto regulador de flujo en una variedad de proteínas. El Temsirolimus puede ser utilizado en pacientes de pronóstico pobre (igual o más de 3 factores de riesgo de Motzer).

La eficacia y seguridad del temsirolimus fueron demostrados en el segundo análisis interino del ensayo “Global Advanced Renal Cell Carcinoma” (ARCC), un estudio en fase III, multicéntrico, aleatorizado, etiqueta-abierta en pacientes que no habían recibido tratamiento alguno previo con CCR avanzado quienes tenían 3 o más de los 6 factores pronóstico desfavorables. Los factores pronóstico incluyeron: menos de un año de inicio del diagnóstico al inicio del tratamiento sistémico, estado funcional Karnofsky de 60-70, hemoglobina menor del límite bajo de la normalidad, calcio corregido mayor de 10mg-dL, LDH >1.5 veces el límite mayor de la normalidad, metástasis a uno o más de un órgano. Fueron enrolados 626 pacientes los cuales fueron aleatorizados igualmente para recibir ya sea IFN-a únicamente, o temsirolimus únicamente o la combinación de temsirolimus e IFN-a. Los pacientes de ambos grupos que incluían temsirolimus se les recomendó recibir pre medicación a base de antihistamínicos para prevenir reacciones a la infusión. Los pacientes fueron catalogados de acuerdo a si habían sido sometidos a nefrectomía y de acuerdo a la región geográfica. El 70% de los pacientes fue menor de 65 años y al menos el 69% fueron hombres. El grupo de pacientes que recibió temsirolimus únicamente demostró una mejoría significativa en cuanto a la supervivencia global (SG) con respecto a aquellos pacientes que recibieron IFN-a únicamente o el grupo que recibió ambos fármacos. La supervivencia global media fue de 10.9 meses para los pacientes en el grupo de temsirolimus únicamente vs 7.3 meses para aquellos que recibieron IFN-a únicamente. El período de supervivencia libre de progresión (SLP) medio fue aumentado de 3.1 meses con el IFN-a únicamente a 5.5 meses con el temsirolimus únicamente. La combinación de temsirolimus con IFN-a no solamente falló en mejorar SG o el SLP sino que también demostró un aumento de muchos efectos adversos, incluyendo erupciones cutáneas grado 3 o 4, estomatitis, dolor, infección, edema periférico, trombocitopenia y neutropenia, hiperlipidemia, hipercolesterolemia o hiperglicemia<sup>3,141</sup>.

Basado en la información previamente expuesta el panel de experto de la NCCN, ha incluido al temsirolimus como una opción categoría 1 de primera línea de tratamiento

para los pacientes de pobre riesgo con recaída o CCR medicamente irreseccable en estadio IV de predominio células claras<sup>3,141</sup>.

***Sorafenib como tratamiento de primera línea.*** El sorafenib tosilado es una molécula pequeña que inhibe múltiples isoformas de la quinasa intracelular de serina/treonina, RAF, así como otros receptores de tirosina quinasa, incluyendo VEGFR-1,-2, y -3, PDGFR-B, FLT-3 c-KIT y RET<sup>3,142-146</sup>.

Un ensayo aleatorizado fase II investigó la eficacia y seguridad del sorafenib vs IFN-a en pacientes que no habían recibido tratamiento previo con CCR de predominio células claras. Se estudiaron 189 pacientes los cuales fueron aleatorizados para recibir sorafenib oral continuo (400mg dos veces al día) o IFN-a, con opción a aumentar la dosis del sorafenib a 600mg dos veces al día o cambiar de IFN-a a sorafenib 400mg dos veces al día de acuerdo a la progresión de la enfermedad. El primer punto de estudio fue SLP. En el brazo de IFN-a, 90 pacientes recibieron tratamiento; 56 de ellos tuvieron progresión de la enfermedad, 50 de los cuales se cambiaron a sorafenib 400mg dos veces al día. Los pacientes del brazo de estudio de sorafenib fueron 97, recibieron tratamiento y tuvieron una periodo medio de SLP de 5.7 meses vs 5.6 meses del IFN-a. Los resultados demostraron que los pacientes tratados con sorafenib experimentaron una mayor regresión tumoral que aquellos que no le recibieron (68.2 vs 39.0%). Globalmente la incidencia de efectos adversos fue similar entre los grupos, aunque la toxicidad en la piel (erupciones y reacción mano-pie) y la diarrea ocurrieron con mayor frecuencia en los pacientes tratados con sorafenib, el síndrome similar a la gripe ocurrió con mayor frecuencia el grupo que recibió IFN-a. Los pacientes tratados con sorafenib reportaron menos síntomas y una mejor calidad de vida que aquellos tratados con IFN-a. Ambos manejos llámese aumentar la dosis del sorafenib después de la progresión y/o cambiar a sorafenib después de la progresión a pesar de manejo con IFN-a resultaron en SLP que sugieren beneficios clínicos del sorafenib (como terapia de segunda línea) en pacientes en los cuales el manejo con IFN-a había fallado o en aquellos que habían sido tratados con sorafenib por adelantado<sup>3,147</sup>.

El panel de expertos de la NCCN ha enlistado al sorafenib como un fármaco categoría 2<sup>a</sup> para el tratamiento de primera línea, en pacientes seleccionados con recaída o enfermedad irreseccable medicamente en estadio IV del CCR predominantemente de célula claras<sup>3,147</sup>.

### **Terapia subsecuente para pacientes con CCR predominio de células claras.**

***El everolimus como terapia subsecuente.*** El everolimus (RAD001) es un inhibidor oral de la mTOR. En el ensayo RECORD 1, un estudio internacional, multicéntrico, doble ciego, aleatorizado en fase III, el everolimus fue comparado contra placebo para el tratamiento de CCR metastásico en pacientes cuya enfermedad había progresado a pesar de tratamiento con sunitinib o sorafenib. Fueron 410 paciente aleatorizados a razón de 2:1 para recibir everolimus o placebo, y el punto de corte primario fue SLP. La supervivencia libre de progresión media fue evaluada de manera independiente por un comité el cual favoreció al everolimus 4.0 vs 1.9 meses. Los efectos adversos más comunes reportados (la mayoría de severidad leve a moderada) fueron estomatitis en 40% versus 8% en el grupo placebo, erupción cutánea en 25% vs 4% y fatiga en 20% vs 16%. De acuerdo a los resultados más recientes del estudio, la SLP media determinada por una revisión central independiente fue 4.9 meses para el everolimus vs 1.9 meses (95% IC, 1.8-1.9) para el placebo.

El everolimus es catalogado como categoría 1 recomendado después de terapia inhibidores tirosin quinasa de acuerdo al panel de experto de la NCCN<sup>148,149</sup>.

**Axitinib como terapia subsecuente.** El axitinib es un inhibidor de segunda generación selectivo de VEGFR-1,-2, y -3. Un estudio multicéntrico aleatorizado en fase III comparó axitinib vs sorafenib como terapia de segunda línea después de una terapia sistémica previa (la mayoría con citocinas o sunitinib). Los pacientes (n=723) fueron catalogados de acuerdo al estado de actividad y al tipo de terapia recibida con anterioridad, y fueron aleatorizados a razón 1:1 para axitinib 5mg vía oral dos veces al día o sorafenib 400mg dos veces al día. La supervivencia libre de progresión media global fue de 6.7 meses para axitinib vs 4.7 meses para sorafenib (HR 0.665, P <0.0001) y el rango de respuesta fue de 19% para axitinib vs 9% para sorafenib. La SLP favoreció al axitinib en ambos grupos tratados previamente con citocinas (12.1 vs 6.5 meses; P <0.0001) y aquellos tratados previamente con sunitinib (4.8 vs 3.4 meses P <0.01). Los efectos adversos de cualquier grado más frecuentes con axitinib fueron hipertensión, fatiga, disfonía e hipotiroidismo. Los efectos adversos más frecuentes con sorafenib fueron el síndrome mano-pie, erupción cutánea, alopecia y anemia. El axitinib es considerado como una recomendación categoría 1 por el panel de expertos de NCCN en aquellos pacientes en quienes haya fallado al menos una terapia sistémica usada previamente<sup>150,151</sup>.

**Sorafenib como terapia subsecuente.** El sorafenib está indicado en 2ª línea en el tratamiento de pronóstico bueno o intermedio con falla a interferón  $\alpha$  e IL-2. La dosis recomendada es de 400 mgs 2 veces al día continúa hasta progresión o toxicidad, debiendo vigilar estrechamente en los primeros días pues esta dosis puede generar efectos adversos severos como isquemia cardiaca. Los efectos adversos observados del sorafenib con las dosis recomendadas de 400mg cada 12hrs son eventos cardiacos, hemorrágicos o reacciones dérmicas. En una revisión sistemática se concluye que el tratamiento con sorafenib, debe iniciar con dosis bajas con fines de reducir la incidencia de eventos adversos, como lo sería 400mg una vez al día<sup>3,100,101</sup>.

La eficacia del sorafenib fue estudiada en pacientes que experimentaron progresión de la enfermedad con una terapia previa (citocinas en su mayoría) en un estudio aleatorizado fase III, TARGET (Treatment Approaches in RCC Global Evaluation Trial). Fueron estudiados 903 pacientes, quienes tenían enfermedad medible, histología de células claras, habían una terapia sistémica previa había fallado en los 8 meses previos y tenían un estado funcional ECOG de 0 a 1, y un pronóstico bueno o intermedio. La mayoría de los pacientes habían sido sometidos a nefrectomía previamente. El punto de corte primario de este estudio fue evaluar la supervivencia global, y el objetivo secundario fue la SLP. El sorafenib prolongó significativamente la supervivencia libre de progresión media comparada con el placebo (5.9 vs 2.8 meses) y en la supervivencia global el análisis preliminar reveló (19.3 vs 15.9 meses) para todos los subtipos de pacientes; con la gran diferencia en SLP, se permitió el intercambio al brazo de estudio con sorafenib, lo que resultó en una falla del estudio para demostrar un beneficio en cuanto a la supervivencia global para el sorafenib en el análisis final. Una vez evaluado los datos del intercambio la supervivencia global fue de 19.3 meses para el sorafenib vs 14.3 meses para el placebo. Los efectos adversos fueron de grado 3 a 4 incluyendo el síndrome de mano-pie, fatiga e hipertensión observados en 5%, 2% y 1 % de los pacientes respectivamente. Este estudio demostró la efectividad del sorafenib en el escenario clínico de los pacientes que habían experimentado progresión de la enfermedad a pesar de terapia con citocinas previa. El sorafenib también ha sido

estudiado como terapia de segunda línea en pacientes tratados con sunitinib o bevacizumab encontrándolo como seguro y efectivo. El sorafenib es considerado por el panel de expertos del NCCN como un fármaco categoría 1 cuando es usado después de la terapia con citocinas y como categoría 2A cuando es usado después de haber empleado terapia con inhibidores de tirosin quinasa <sup>152-156</sup>.

***Sunitinib como terapia subsecuente.*** El sunitinib también ha demostrado una substancial actividad anti-tumor en la terapia de segunda línea para CCR metastásico después de progresión o del uso de terapia de citocinas. Diversos estudios sobre el uso secuencial de sunitinib y sorafenib son en su mayoría retrospectivos. Existen registros prospectivos, aunque limitados, sugiriendo una falta total de resistencia cruzada entre los TKIs, o sorafenib seguidos por fracaso del sunitinib o viceversa, una observación que es consistente con sus diferencias en especialidades blanco y un espectro de toxicidad ligeramente diferente que a veces permite tolerar mejor un agente que otro. El sunitinib es considerado como categoría 1 por el panel de experto de la NCCN cuando se usa después de la terapia de citocinas y como categoría 2A cuando es usado después de terapia con inhibidores tirosin quinasa <sup>132,157-164</sup>.

***Pazopanib como terapia subsecuente.*** El ensayo en fase III que compara pazopanib con placebo, detallado con anterioridad, incluyó 202 pacientes quienes habían recibido terapia de citocinas con anterioridad. La SLP promedio en estos pacientes fue de 7.4 meses vs 4.2 meses. Basándose en los resultados de este ensayo, el panel de expertos de la NCCN, ha considerado a pazopanib como categoría 1 después de la terapia con citocinas. Sin embargo después que las tirosin quinasa han fallado, el uso de pazopanib se ha enlistado como categoría 3, porque no existe la información disponible sobre este apartado <sup>139</sup>.

**Terapia sistémica en paciente con histología diferente a células claras.** La estrategia recomendada para paciente con CCR con histología diferente a células claras es la de participar en ensayos clínicos.

***Temsirolimus para CCR predominantemente de células no claras.*** Un análisis de este subtipo de pacientes en el ensayo global ARCC demostró beneficios del temsirolimus en este grupo de pacientes. El temsirolimus es una recomendación categoría 1 para el CCR de células no claras en pacientes con pronóstico pobre (de acuerdo a la clasificación de riesgo del MSKCC) y como categoría 2A para paciente que pertenecen a cualquier otro grupo de riesgo <sup>141,165</sup>.

***Inhibidores de la tirosin quinasa para CCR de predominio células no claras.*** Se han obtenido datos de ensayos extendidos y ensayos en fase II con respecto a la actividad del sunitinib y sorafenib en pacientes con CCR de histología diferente a células claras. Sin embargo, los datos sugieren que al compararse con CCR de predominio de células claras, la actividad clínica de estos fármacos parece estar disminuida en los pacientes con histologías diferentes a células claras. Estudios prospectivos adicionales son necesarios para esclarecer el papel del sunitinib y sorafenib en el CCR de histología diferente a células claras. Existen estudios en curso o recientemente completados fase II que investigan el papel del sunitinib en el CCR de células no claras. El sunitinib y el sorafenib son considerados categoría 2A para el tratamiento de pacientes con CCR estadio IV e histología diferente a células claras <sup>135,166-172</sup>.

La eficacia de pazopanib o axitinib todavía no ha sido estudiada en pacientes con CCR de histología diferente a células claras. Sin embargo por extrapolación el panel de expertos de la NCCN ha incluido a estas terapias como primera línea para pacientes con recaídas o estadios IV médicamente irsecables (categoría 3).

La eficacia de erlotinib, un inhibidor tirosin quinasa oral del receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), fue estudiado en pacientes con CCR papilar. 52 pacientes fueron tratados con erlotinib administrado vía oral una vez al día. El rango de respuesta global fue de 11% (5 de 45 pacientes; 95% IC, 3% a 24%), y el rango de control de enfermedad (definido como estabilidad por al menos 6 semanas, o respuesta parcial confirmada o respuesta completa utilizando la RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)) fue de 64%. La supervivencia global media fue de 27 meses. Este estudio demostró que el control de la enfermedad y los resultados de supervivencia de cierto interés con un perfil esperado de toxicidad. El panel de experto de la NCCN ha incluido al erlotinib como una opción de primera línea para pacientes con recaídas o enfermedad irsecable (categoría 3)<sup>173</sup>.

***Quimioterapia para el carcinoma de células renales metastásico.*** El tratamiento para el CCR con un componente sarcomatoide permanece como un reto para la oncología actual. En pacientes con histología sarcomatoide la combinación de algunos fármacos como gemcitabina y doxorubicina se han alcanzado respuestas objetivas del 28 %<sup>102</sup>.

La variante sarcomatoide es una forma agresiva del CCR que puede ocurrir en cualquier subtipo e histología. El CCR sarcomatoide está asociado a mal pronóstico. La quimioterapia desempeña un papel importante en el manejo de una gran variedad de sarcomas. La gemcitabina en combinación con doxorubicina o en combinación con capecitabina ha demostrado cierta actividad en pacientes con tumores de histología de células claras y NO claras con características sarcomatosas<sup>174-186</sup>.

Entre las histologías diferentes a células claras, el carcinoma renal medular es extremadamente raro; comprendiendo aproximadamente el 2% de todos los cánceres renales primarios en gente joven y la enfermedad metastásica se ve desde la presentación en 95% de los pacientes. La quimioterapia es la opción de primera línea en el tratamiento de este subtipo, aunque el pronóstico sigue siendo sombrío<sup>187,188</sup>.

El carcinoma de conductos colectores también es un raro tipo de CCR de histología diferente a células claras, que a menudo se presenta como una enfermedad en estadio avanzado. Al menor el 40% de los pacientes tienen diseminación metastásica al momento del diagnóstico. El carcinoma de los conductos colectores comparte características biológicas con el carcinoma urotelial. En un estudio prospectivo multicéntrico, 23 pacientes que no habían recibido tratamiento previo fueron tratados con una combinación de gemtabicina y ya sea cisplatino o carboplatino. Los resultados mostraron un rango de respuesta de 26% y una supervivencia global de 10.5 meses<sup>189-193</sup>.

El panel de experto de la NCCN sugiere a la quimioterapia como una opción categoría 3 para el tratamiento de CCR de células claras y NO claras con características sarcomatoides. Los regímenes de quimioterapia que han demostrado algún beneficio para los pacientes con características principalmente sarcomatoides incluyen: gemtabicina+doxorubicina o capecitabina. Además, el panel refiere que respuestas parciales a quimioterapia citotóxica han sido observadas (gemtabicina+carboplatino; o paclitaxel + carboplatino) en pacientes con CCR de histología diferente a células claras como el de conductos colectores o el subtipo medular.

## **r. Radioterapia**

La RT adyuvante no se considera estándar en pacientes con CCR. La RT puede ser considerada para controlar la hemorragia y el dolor del tumor primario, aliviar los síntomas de las metástasis y control de las metástasis cerebrales. La RT preoperatoria no está indicada en pacientes con CCR. La RT puede ser utilizada en pacientes sintomáticos con metástasis cerebrales u óseas sintomáticas que no respondan a manejo sistémico. La RT adyuvante no se considera estándar en pacientes con CCR. En el manejo de metástasis cerebrales ya sea con radiación cerebral total o estereotáxica de lesiones cercanas y en metástasis óseas puede inducir un alivio de los síntomas por cáncer metastásico <sup>3,13</sup>.

#### **s. Seguimiento y vigilancia**

La seguridad de la vigilancia activa inicial con el tratamiento diferido para la progresión ha sido viene establecida, sin embargo se considera una alternativa para la atención de masas pequeñas asintomáticas en pacientes no candidatos a cirugía. El seguimiento debe incluir la vigilancia con imagenología en forma seriada <sup>3,64</sup>.

En casos de que la evaluación y los estudios de seguimiento sean sugestivos de recaída local o a distancia se solicitarán estudios de extensión. Pacientes en etapas I a III que recibieron tratamiento quirúrgico parcial o radical se recomienda para su vigilancia inicial y durante 6 años, a partir de los 3 meses posteriores al tratamiento se debe realizar:

- Estudios sanguíneos Biometría hemática completa y perfil metabólico.
- Ultrasonido abdominal con enfoque renal, o TAC.
- Radiografía de tórax.
- Cita cada 6 meses con evaluación clínica y realización de pruebas de laboratorio y gabinete.

En las instituciones del sector salud el seguimiento se lleva a cabo semestral durante los 2 primeros años y anual dentro de los siguientes 3 años, para valorar si no hay actividad tumoral <sup>3,64</sup>.

### **III. OBJETIVOS**

#### **a. Objetivo general**

Describir la supervivencia global de los pacientes con Carcinoma de Células Renales Claras (CCRC) avanzado (estadio III y IV).

#### **b. Objetivos específicos**

- Describir las características clínicas encontradas de la población de estudio.
- Reportar los estudios de imágenes empleados en el estudio del Carcinoma de Células Renales Claras (CCRC) de la población de estudio.
- Determinar mediante el sistema de clasificación TNM el estadio de presentación del CCR en la población de estudio.
- Reportar las modalidades terapéuticas empleadas en la población de estudio.
- Reportar el tipo de cirugía empleada para el manejo del CCRC avanzado en la población de estudio.
- Reportar las características de las terapias sistémicas empleadas en la población de estudio.
- Reportar el intervalo libre de enfermedad de la población de estudio.
- Reportar los sitios de metástasis, recaída y/o recurrencia en caso de haberse presentado de la población de estudio.
- Reportar la supervivencia de los pacientes con carcinoma de células renales claras avanzado en meses según corresponda.
- Reportar la supervivencia del CCRC en cuanto al estadio de la enfermedad.
- Reportar la supervivencia del CCRC en cuanto al tipo de tratamiento.
- Efectuar un análisis estratificado de la de supervivencia global de la población de estudio de acuerdo a las curvas de Kaplan y Meier.
- Comparar las funciones de supervivencia y de riesgo de la población de estudio.

#### IV. MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo una revisión del expediente clínico de todos los pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales claras o sinónimos compatibles con dicho diagnóstico. Los expedientes clínicos fueron obtenidos del archivo clínico de esta institución, haciendo énfasis en los antecedentes de importancia, inicio de la enfermedad, diagnóstico, notas de tratamiento quirúrgico, hojas de aplicación de tratamientos adyuvante y seguimiento. Se verificó que cumplieran los criterios de inclusión que consistieron en expedientes completos de acuerdo a la NOM-004-SSA3-2012 del Expediente Clínico, derechohabiente del ISSSTE, atendidos en el Hospital Regional 1º de Octubre, con reporte histopatológico de carcinoma de células renales claras o sinónimos compatibles y se eliminaron aquellos expedientes incompletos o mal integrados.

Se trató de un estudio observacional, retrospectivo, de tipo cohorte histórica en el cual se incluyeron a todos los pacientes con carcinoma de células renales en el periodo comprendido del 1º enero de 2007 al 31 diciembre de 2012. Se realizó una revisión del archivo de patología en busca de las pacientes con diagnóstico histopatológico de carcinoma de células renales claras en el periodo ya mencionado y se obtuvieron 191 registros de pacientes con diagnóstico de ingreso en el sistema de registro digital hospitalario (SIMEF); de éstos, 88 registros contaban aún con expedientes clínicos disponibles en formato físico; de éstos 19 expedientes cumplían con los criterios de exclusión y 69 cumplían con los criterios de inclusión.

Se inició la recolección de datos en archivo clínico en julio de 2013, se revisaron 30 expedientes por semana. Se extrajeron los puntos más relevantes resumidos en las múltiples variables a estudiar ordenándolas y agrupándolas en una base datos, la información se vació en un programa computarizado y se procedió al análisis estadístico.

La captura y procesamiento de la base de datos se realizó en el programa Excel 2013 y el análisis se realizó mediante SPSS versión 20.0. El análisis se presentó de forma estadística según la variable deseada.

Las curvas de supervivencia se generaron utilizando el método de Kaplan Meier y Log Rank para comparar la media de supervivencia y el periodo de supervivencia libre de enfermedad. Las fechas y causas de muerte se documentaron del expediente clínico y los certificados de defunción cuando el fallecimiento ocurrió intrahospitalario.

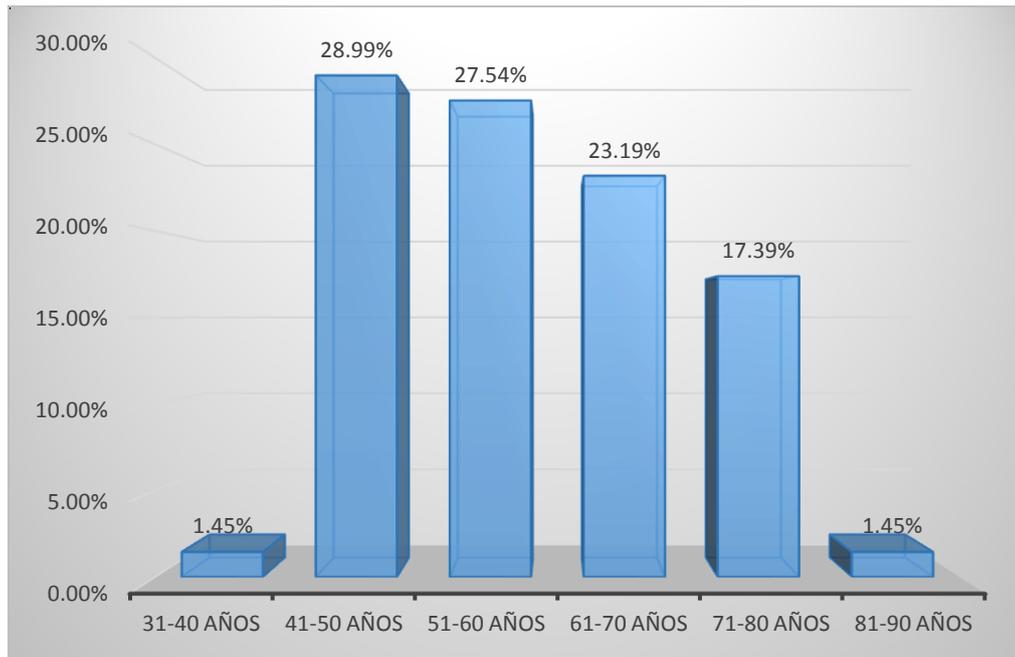
El periodo de supervivencia libre de enfermedad se midió en todos los pacientes a partir de la fecha del primer tratamiento hasta la fecha en que se documentó la recaída de la enfermedad y/o en su defecto la última nota de evolución o consulta registrada en el expediente clínico. Aquellos pacientes que murieron a causa de la enfermedad en quienes no es posible determinar la fecha de progresión tumoral, se consideró la fecha de deceso como la fecha de recaída.

El tiempo de supervivencia global se midió en todos los pacientes a partir de a fecha de diagnóstico y primer tratamiento hasta la fecha de la defunción o de la última consulta de seguimiento en caso de pacientes perdidos. Para comparar las curvas de supervivencia según las diferentes variables independientes se utilizará el modelo de regresión de riesgo proporcional de Cox.

## V. RESULTADOS

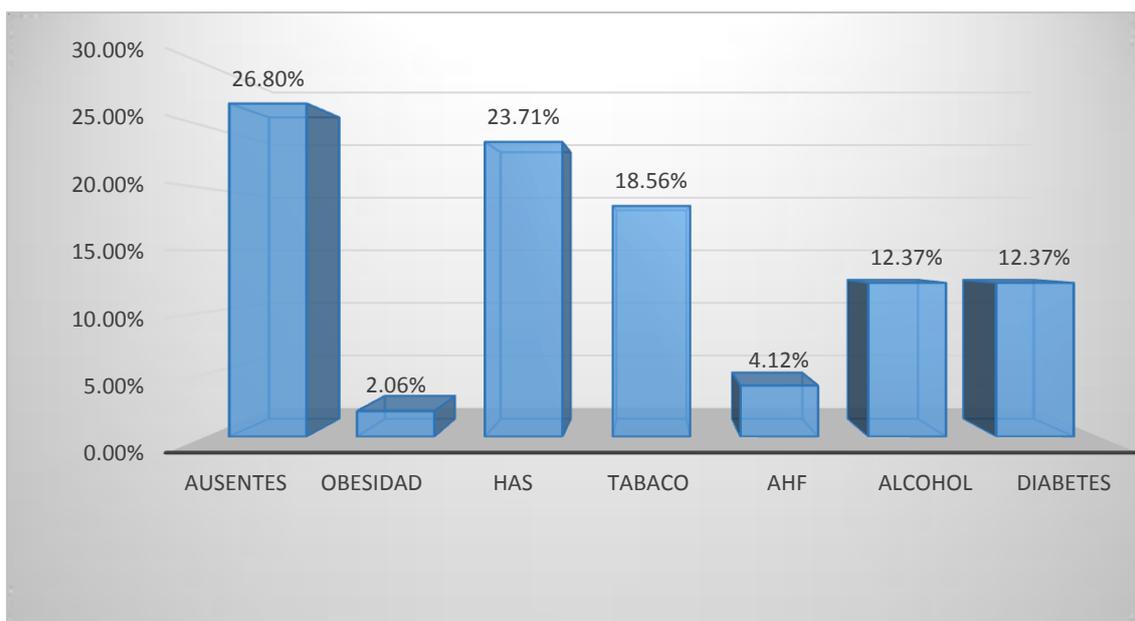
Se revisó una población de 69 pacientes con carcinoma de células renales, en total. De estos pacientes la distribución por grupo etario se dividió como lo muestra la gráfica 1. La mediana de edad es de 56 años (mínimo 39 años y máximo 81 años) con una desviación estándar de 10.92.

**Gráfica 1. Porcentaje de carcinoma de células renales por grupo de edades.**



**Factores de riesgo asociados a CCRC.** En cuanto a los factores riesgos descritos en la literatura estuvieron ausentes en el 26.8% de la serie estudiada. La obesidad aumenta el riesgo, aproximadamente dos veces más, tanto en hombres como en mujeres; en nuestra serie se reporta una frecuencia de 2.06% aunque consideramos conveniente aclarar que sólo en 6 de los 69 expedientes se obtuvo registro escrito del peso de los pacientes y sólo en 2 de los 69 expedientes se obtuvo registro escrito de la talla de los pacientes. Algunos trabajos muestran una posible relación etiológica entre la hipertensión arterial y el CCR en nuestra serie se reporta con una frecuencia del 23.71%. El tabaco duplica la posibilidad de padecer un carcinoma renal y es responsable de aproximadamente un tercio de todos los casos; en nuestra serie se reporta una frecuencia del 18.56%. El 4.12% de la población estudiada tiene antecedentes heredo familiares en relación al carcinoma de células renales. En cuanto a la ingesta de alcohol se reportó con una frecuencia del 12.37%. La diabetes mellitus se reporta con una frecuencia del 12.37%; la interacción de factores de riesgo que con mayor frecuencia se registro fue aquella compuesta por consumo de alcohol y tabaco registrándose en 3/69.

**Gráfica 2. Distribución de los factores de riesgo.**

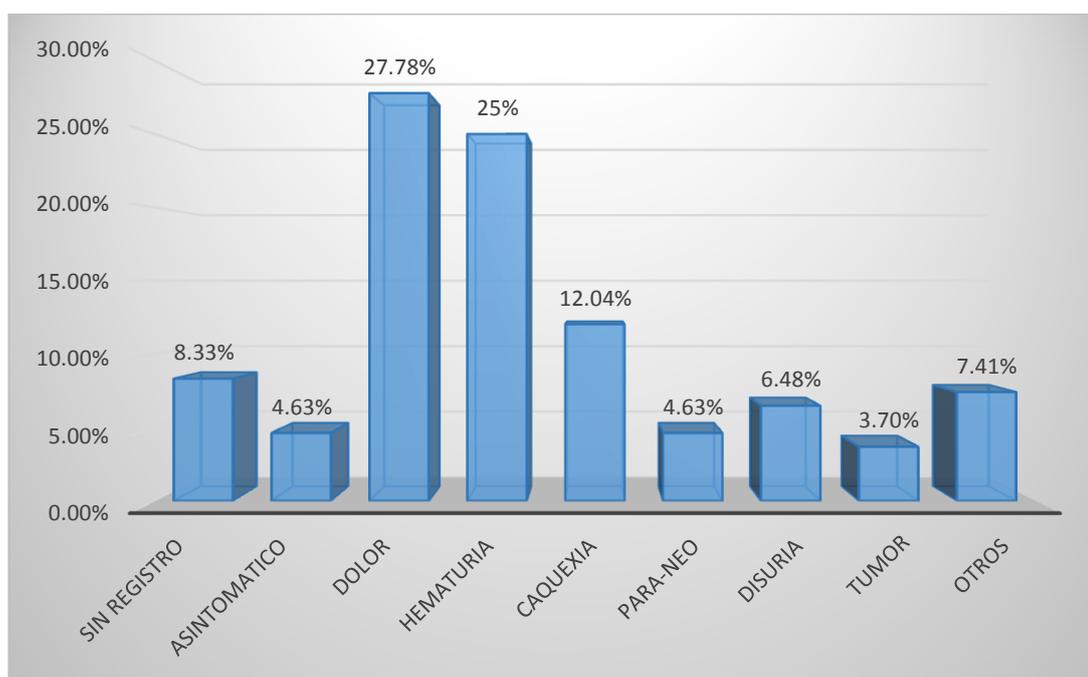


**Presentación clínica.** La gran mayoría de los CCR en etapas iniciales son asintomáticos en nuestra serie dicha situación se presentó con una frecuencia del 4.63%; aunque no se obtuvo registro escrito de signos y síntomas de presentación clínica en 8.33% de los expedientes revisados.

La triada clásica del CCR se caracteriza por dolor, hematuria y masa palpable se presenta en el 6-10% de los casos; en nuestra serie ningún paciente presentó dicha triada siendo la combinación de hematuria y dolor la más frecuentemente encontrada presentándose en al menos 13% de los casos; mientras que de forma aislada, la hematuria aparecen en el 50-60% de los pacientes en nuestra serie se reportó una frecuencia del 25%, la masa palpable en el 25% en nuestra serie se reportó una frecuencia del 3.7% y el dolor en el 40% aproximadamente en nuestra serie se reportó con una frecuencia del 27.78%.

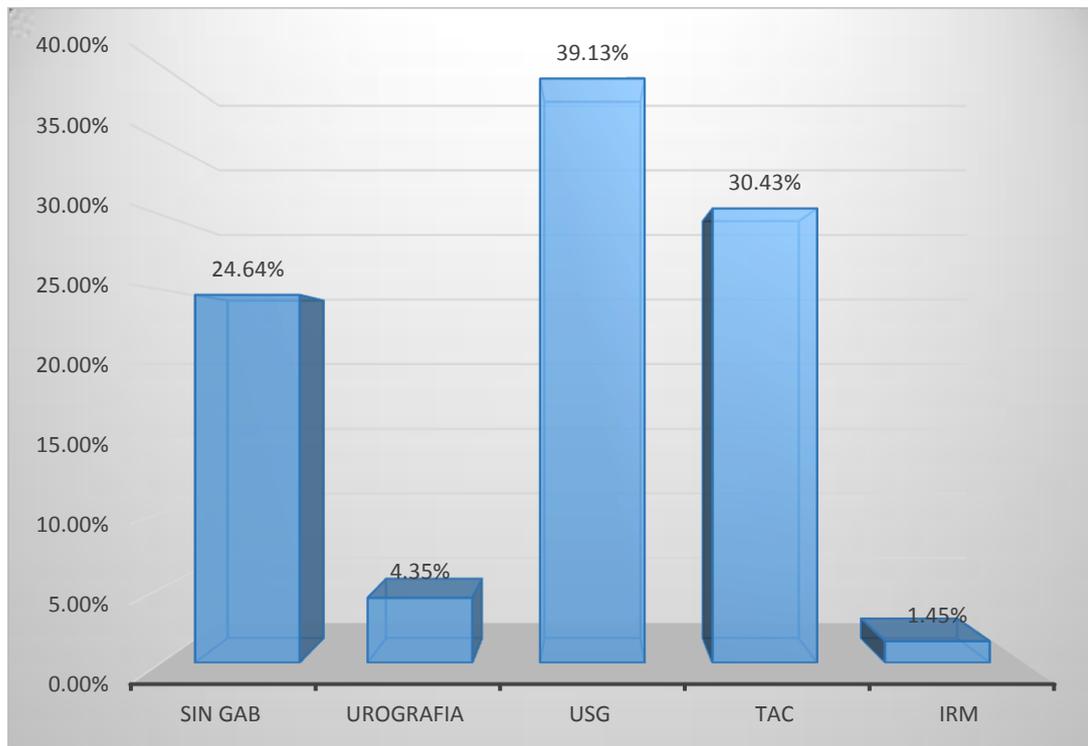
En un 20-30% de los pacientes se han identificado síndromes paraneoplásicos, en nuestra serie se reportaron con una frecuencia del 34.78% siendo el más frecuentemente reportado la eritrocitosis definida como un índice hemoglobina mayor de 16 en 18.84% de los pacientes aunque solo se contaba con registro escrito de estudios de laboratorio en 59 de los 69 pacientes estudiados. El síndrome anémico se reporta en 88% de las series, en la nuestra se reportó en el 7.25% aunque solo se contaba con registro escrito de estudios de laboratorio en 59 de los 69 paciente estudiados. La disfunción hepática es una las manifestaciones paraneoplásicas del CCR reportadas con mayor frecuencia de hasta 21% en nuestra serie solo se reportó un paciente con alteraciones hepáticas aunque solo se contaba con registro escrito de estudios de laboratorio en 46 de los 69 pacientes estudiados. La hipercalcemia presente en el 15% de las series estudiadas, en nuestra serie solo se reportó un paciente con alteraciones del calcio aunque solo se contaba con registro escrito de estudios de laboratorio en 17 de los 69 pacientes estudiados.

**Gráfica 3. Distribución signos y síntomas de presentación clínica del CCR.**



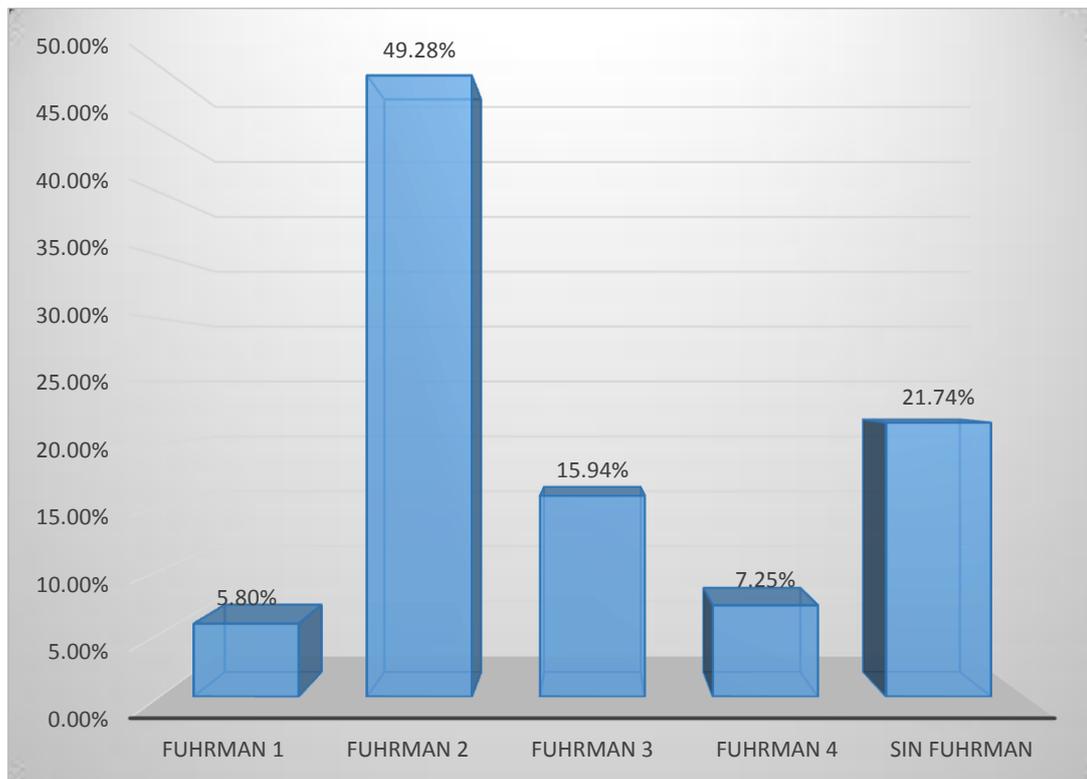
**Estudios de gabinete complementarios.** En un paciente con uno o más datos físicos o de laboratorio sugestivos de CCR, así como factores de riesgo, deberá ser abordado con estudios de gabinete complementarios para confirmación y estadificación en nuestra serie no se obtuvieron registro escrito alguno de dichos estudios en 17 de 69 pacientes siendo el ultrasonido el estudio de gabinete más empleado en un 39.13%, la tomografía axial computada en 30.43%, la urografía excretora se empleó en el 4.35% y se reportó el uso en un paciente de la resonancia magnética.

**Gráfica 4. Distribución de los estudios de gabinete complementarios en el estudio del CCR.**



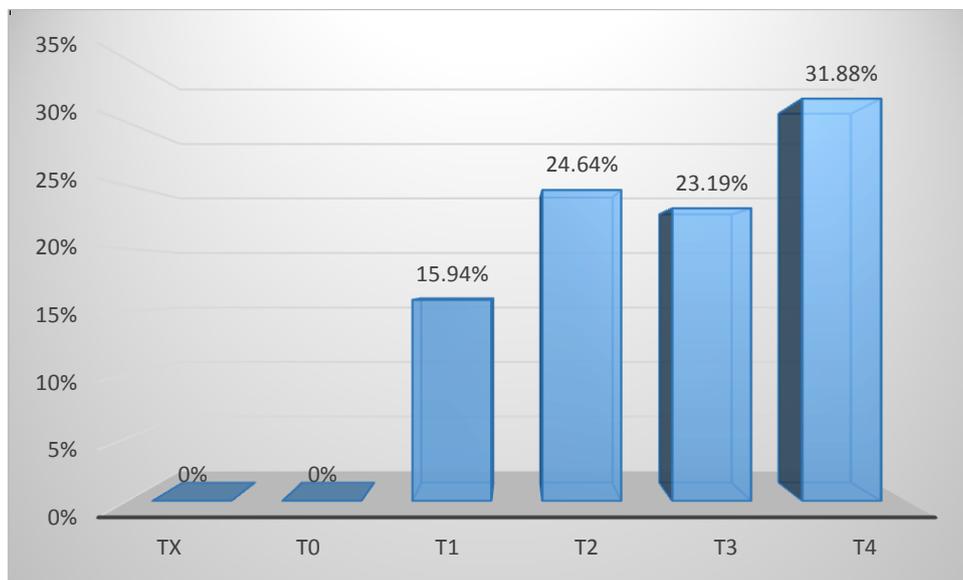
**Grado nuclear.** Todos los estudios realizados para valorar el pronóstico basado en el grado de diferenciación tumoral han mostrado diferentes valores pronósticos según estos. Se han propuesto varios sistemas de graduación basados en el núcleo celular. El más utilizado en la actualidad es el de Fuhrman. Se basa en 4 grados nucleares según el tamaño nuclear, la forma nuclear y el contenido de este. Existe una tendencia cada vez mayor a agrupar los grados 1 y 2 en tumores de bajo grado y los 3 y 4 en tumores de alto grado. El grado nuclear se ha visto correlacionado con el estadio tumoral, el tamaño del tumor, la presencia de metástasis, la afectación ganglionar, vascular y de la grasa perirrenal. La supervivencia cáncer-específica a 5 años es del 76-94%, 71-86% 46-59% y 15-35% para los grados 1, 2, 3 y 4 respectivamente. El grado nuclear es un factor independiente del estadio tumoral; así en tumores en estadio T1 (menores de 7cm.), la supervivencia para los grados 1, 2, 3 y 4 fue respectivamente del 91%, 83%, 60% y 0%. La siguiente gráfica muestra la distribución de las pacientes de acuerdo a su grado histológico.

**Gráfica 5. Distribución de la muestra de acuerdo al grado histológico.**

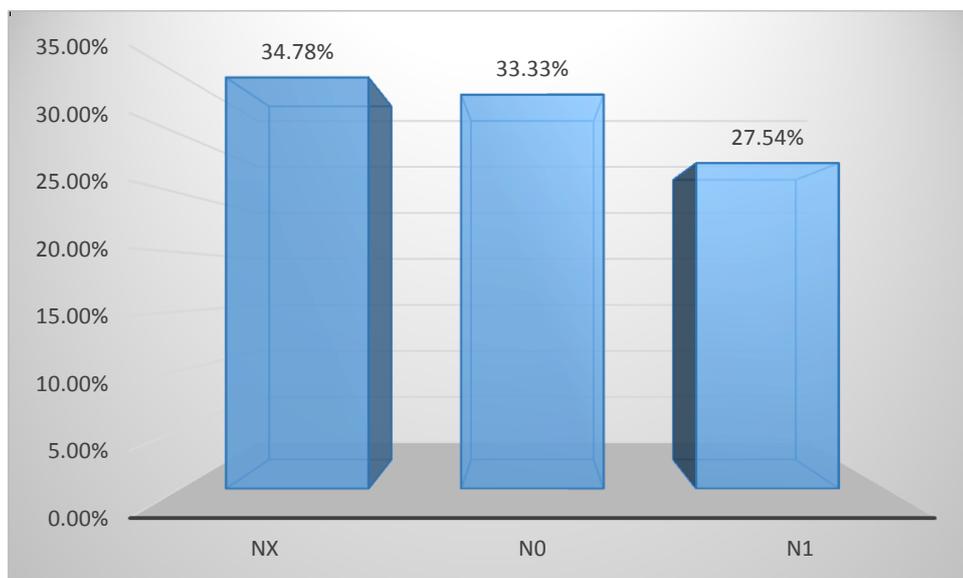


**Estadio Clínico.** El sistema de estadificación TNM (Tumor, nódulos-ganglios linfáticos, metástasis) del carcinoma de células renales claras de acuerdo a 7ª edición del AJCC se basa en el tamaño tumoral, la extensión del cáncer más allá de la cápsula renal, la afectación de la vena renal/cava, la afectación suprarrenal y la existencia de metástasis ganglionares y a distancia (Tabla 2). En base a esta clasificación tan solo el 15.94% de los pacientes se diagnosticaron en estadio clínico I, 13.04% de los pacientes se diagnosticaron en estadio clínico II, el 28.99% de los pacientes se identificaron en estadio clínico III y el 42.03% restante en estadio clínico IV. Respecto a la clasificación de TNM, en el 27.54% de los pacientes se identificaron con enfermedad metastásica ganglionar regional (estadio T3), y un 4.35% no fue valorable al momento del diagnóstico. Finalmente al momento del diagnóstico el 31.88% de los pacientes tenía enfermedad metastásica a distancia. Las gráficas de la 6 a la 9 resumen estos resultados.

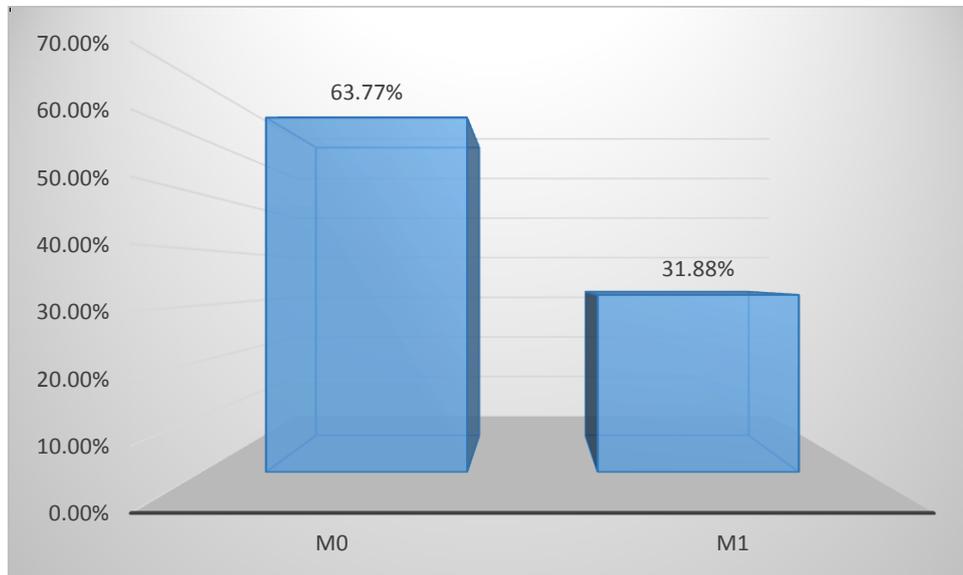
**Gráfica 6. Distribución de la muestra de acuerdo al TNM (T).**



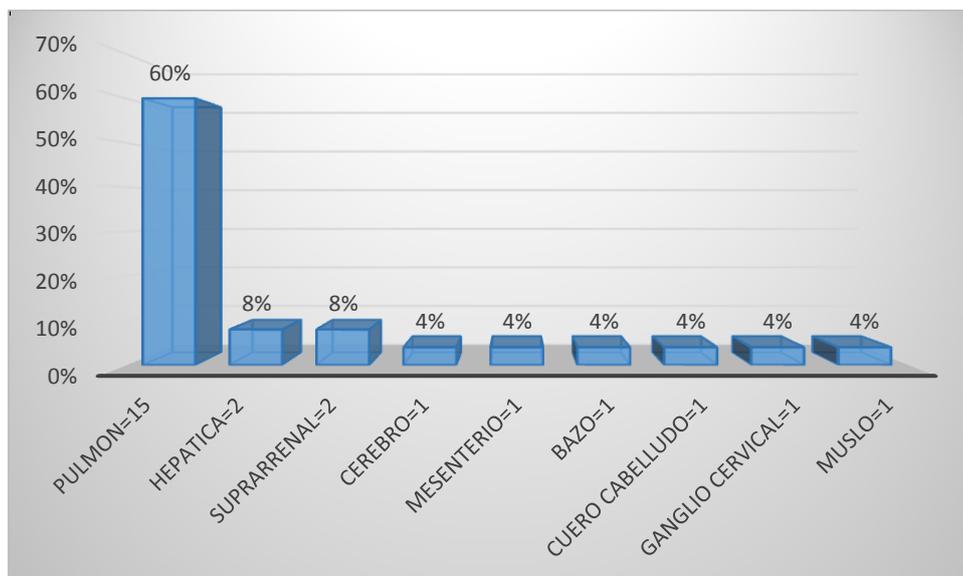
**Gráfica 7. Distribución de la muestra de acuerdo al TNM (N).**



**Gráfica 8. Distribución de la muestra de acuerdo al TNM (M).**

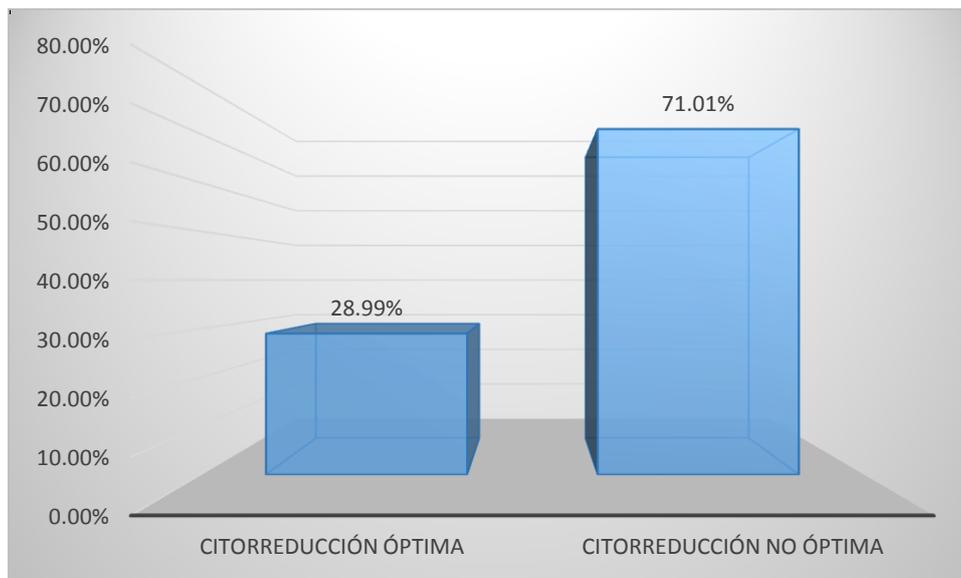


**Gráfica 9. Distribución de la muestra de acuerdo al TNM (M).**

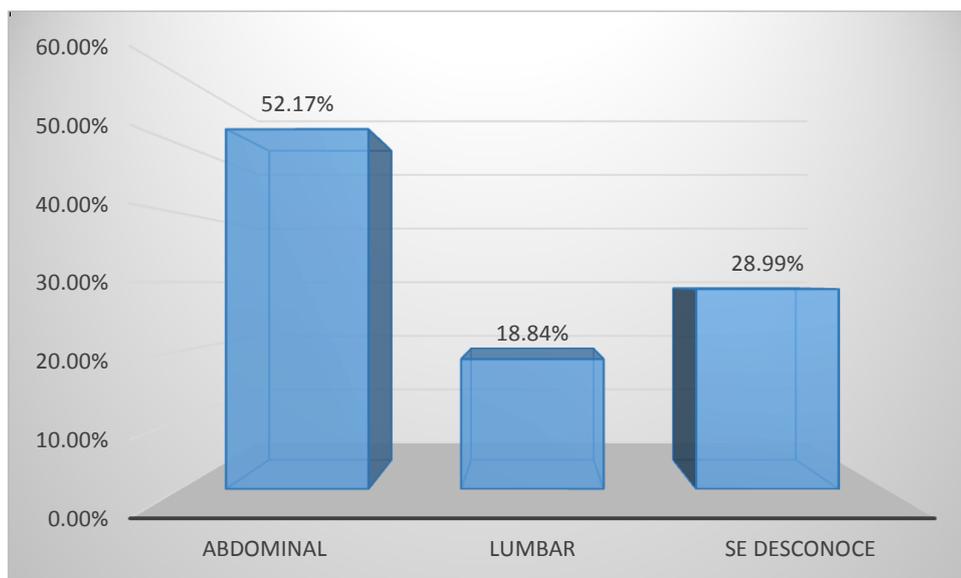


**El tratamiento quirúrgico.** Se clasificó en citorreducción óptima y no óptima. En el 28.99% de los casos se reportó como citorreducción óptima. El 71.01% de los casos se consideró como citorreducción no óptima. La gráfica 10 muestra los datos. En cuanto al tipo abordaje realizado se empleó la vía abdominal en el 52.17% de los procedimientos, la vía lumbar o lumbotomía en 18.84% se desconoce el tipo de abordaje en el 28.99% restante. La gráfica 11 muestra los datos. En cuanto al tiempo de cirugía solamente se obtuvo dicho registro en 14 de los 69 pacientes con un tiempo promedio 159.28 minutos (mínimo 60 minutos y máximo 275 minutos) con una desviación estándar 56.25 minutos.

**Gráfica 10. Tipo de cirugía realizada.**



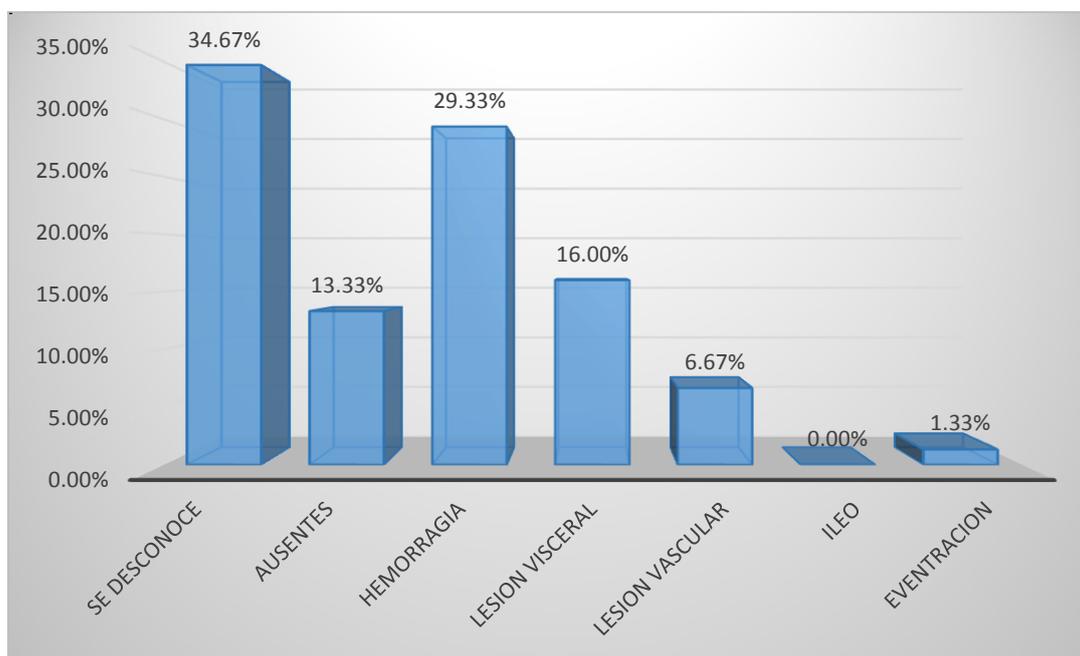
**Gráfica 11. Tipo de abordaje empleado en las cirugías realizadas.**



**Complicaciones del tratamiento quirúrgico.** En la literatura encontramos referencias de estudios que analizan las complicaciones de las nefrectomías radicales las dividen en complicaciones intraoperatorias siendo las lesiones a órganos las que se presentan con mayor frecuencia hasta del 19.74% siendo la pleura la más afectada en un 10.5%, lesión esplénica en un 7.45%, lesión intestinal 1.72% entre otras vísceras; las lesiones vasculares hasta en un 17.12%, entre las complicaciones postoperatorias se han reportado: íleo prolongado en un 4.79%, infección del sitio quirúrgico en un 5.19%, eventración 4.25%.

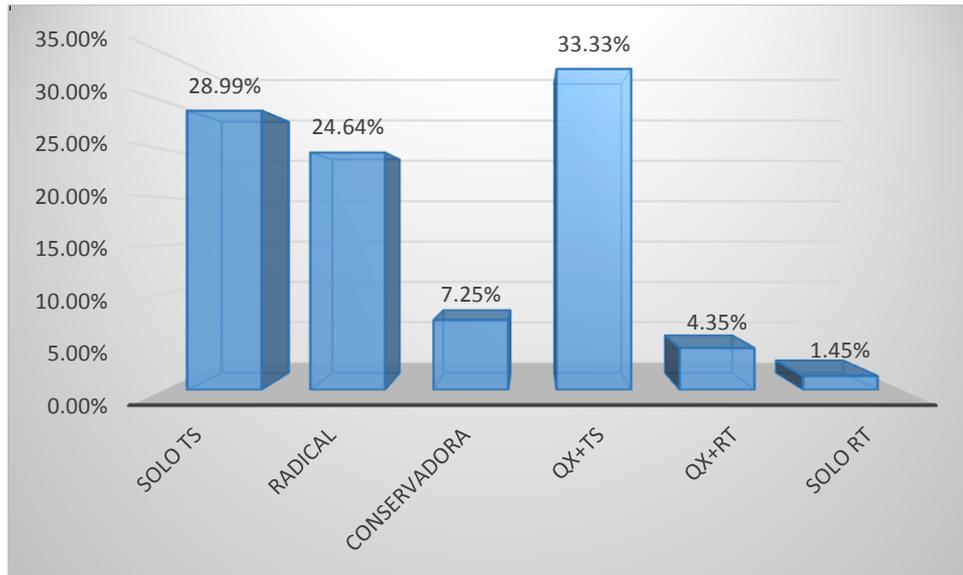
En cuanto el sangrado promedio por evento quirúrgico se obtuvo dicho registro en 27 de los 69 pacientes con un promedio de 1435.18 mililitros (mínimo 200 mililitros y máximo de 4500 mililitros) con una desviación estándar 1201.42 mililitros. Se obtuvo registro de procedimientos posquirúrgicos detallados en 43 de los 69 registros; de las complicaciones intraoperatorias registradas en nuestra serie, la más frecuente fue la hemorragia en un 29.33%, siguiéndole en orden descendente la lesión visceral 16% siendo las vísceras más lesionadas el bazo (25%) y el diafragma (25%), páncreas (16.67%), hígado (16.67%), músculo psoas iliaco (8.33%) y vejiga (8.33%); lesión de estructuras vasculares en un 6.67% y sólo en un caso se reportó eventración. La gráfica 12 muestra los datos.

**Gráfica 12. Complicaciones del tratamiento quirúrgico.**



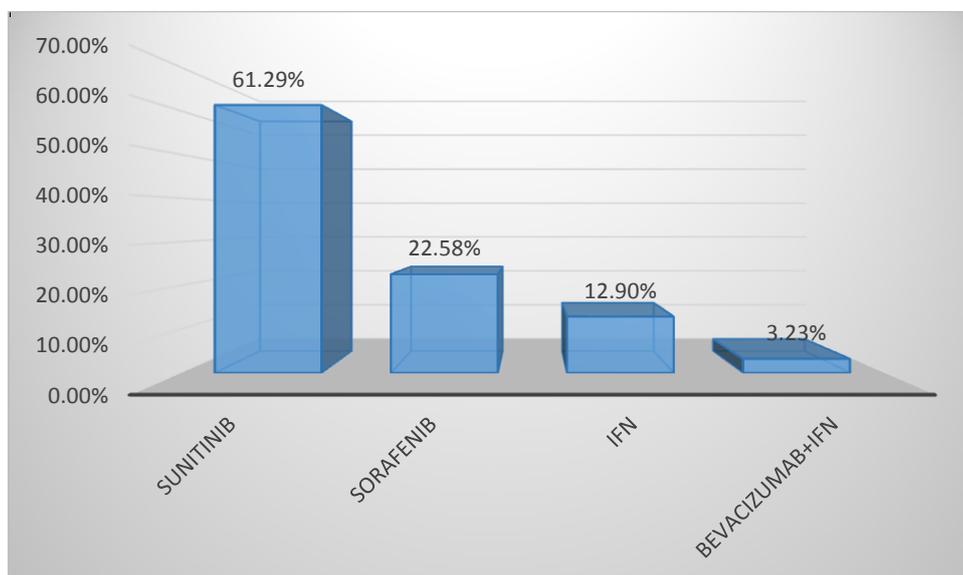
Del total de la población, 20 pacientes (28.99%) recibieron terapia sistémica, 17 pacientes fueron sometidos a nefrectomía radical únicamente (24.64%), 5 pacientes fueron sometidos a cirugía conservadora (7.25%), 23 pacientes fueron sometidos a nefrectomía más terapia sistémica (33.33%), 3 pacientes fueron sometidos a cirugía más radioterapia (4.35%), 1 paciente recibió únicamente radioterapia (RT) como modalidad terapéutica. La gráfica 13 muestra los resultados.

**Gráfica 13. Modalidades terapéuticas empleadas.**



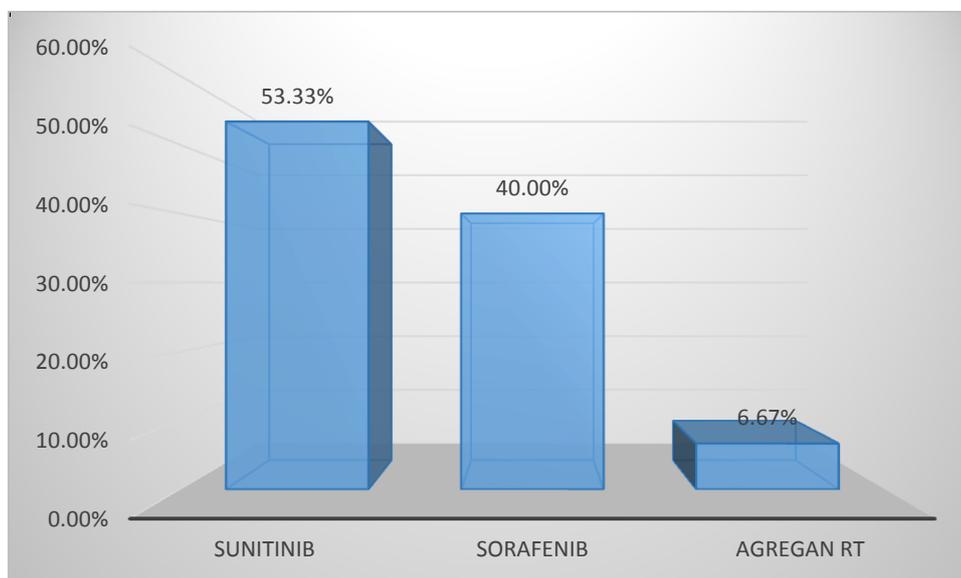
Del total de la población que recibió alguna terapia sistémica, 19 pacientes (61.99%) recibieron Sunitinib, 7 pacientes (22.58%) recibieron Sorafenib, 4 pacientes (12.90%) recibieron Interferón (IFN), 1 paciente (3.23%) recibieron la combinación Bevacizumab+IFN. La gráfica 14 muestra los resultados.

**Gráfica 14. Modalidades terapéuticas empleadas en la primera línea de tratamiento.**



Del total de la población que recibieron terapia sistémica de segunda línea, 8 pacientes (53.33%) recibieron Sunitinib, 6 pacientes (40%) recibieron Sorafenib, 1 paciente (6.67%) recibió radioterapia (RT). La gráfica 15 muestra los resultados.

**Gráfica 15. Modalidades terapéuticas empleadas en la segunda línea de tratamiento.**



Del total de la población 31 pacientes (44.92%) recibieron algún tipo de terapia sistémica o terapia blanco durante el curso de su enfermedad, de los cuales 20 pacientes (33.89%) recibieron Sunitinib, 18 pacientes (30.50%) recibieron Sorafenib, 8 pacientes (13.44%) recibieron Interferón (IFN), 5 pacientes (8.47%) recibieron Bevacizumab, 8 pacientes (13.44%) recibieron Radioterapia.

Del total de la población que recibió algún tipo de terapia sistémica 17 pacientes (54.83%) reportó algún tipo de efecto(s) secundario(s) asociado a las terapias sistémicas empleadas.

De los pacientes que recibieron Sunitinib 10 pacientes (50%) presentaron algún tipo de efecto secundario que incluyen: 3 casos de trastornos respiratorios, 2 casos de dolor óseo, sangrado de tubo digestivo, síndrome de mano pie, trastorno gastrointestinal, leucopenia y plaquetopenia en un caso cada uno.

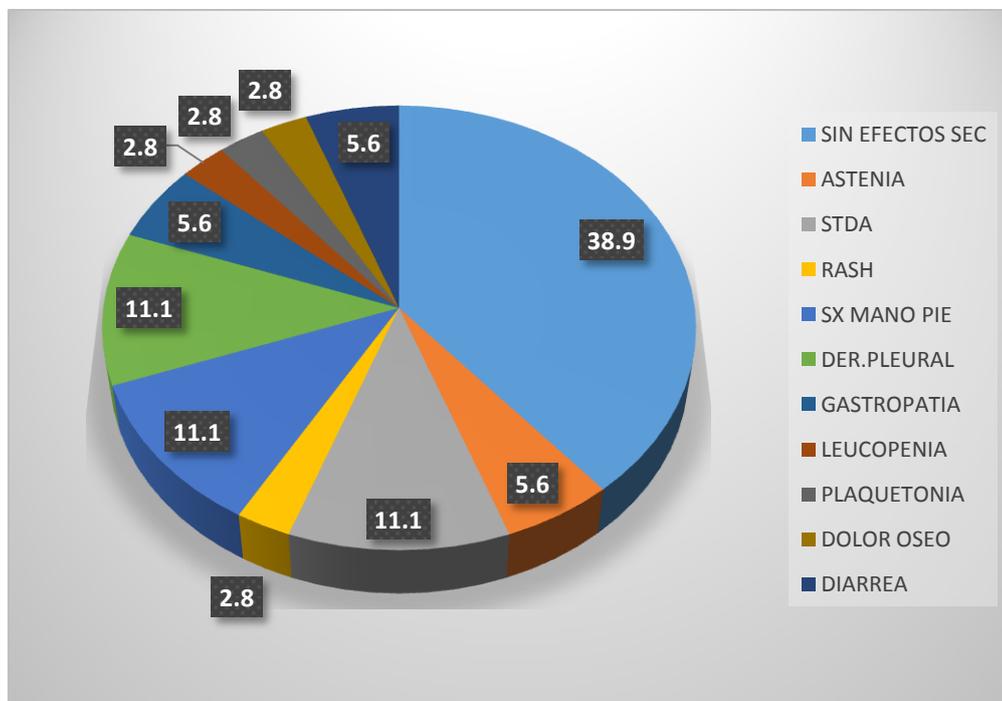
De los pacientes que recibieron Sorafenib 13 pacientes (72.22%) presentaron algún tipo de efecto secundario que incluyen 3 casos de síndrome de mano pie, 3 casos de trastornos respiratorios (derrame pleural), 2 casos de diarrea, 1 caso de astenia, 1 caso de sangrado de tubo digestivo alto, 1 caso de trastorno cutáneo (rash), 1 caso de trastorno gastrointestinal, 1 caso de dolor óseo.

De los pacientes que recibieron Interferón 6 pacientes (75%) presentaron algún tipo de efecto secundario que incluyen 3 casos de trastornos respiratorios (derrame pleural), 2 casos de sangrado de tubo digestivo alto, 1 caso de astenia.

De los pacientes que recibieron Bevacizumab 4 pacientes (80%) presentaron algún tipo de efecto secundario que incluyen 2 casos de sangrado de tubo digestivo alto, 1 caso de trastorno respiratorio (derrame pleural) y 1 caso de astenia.

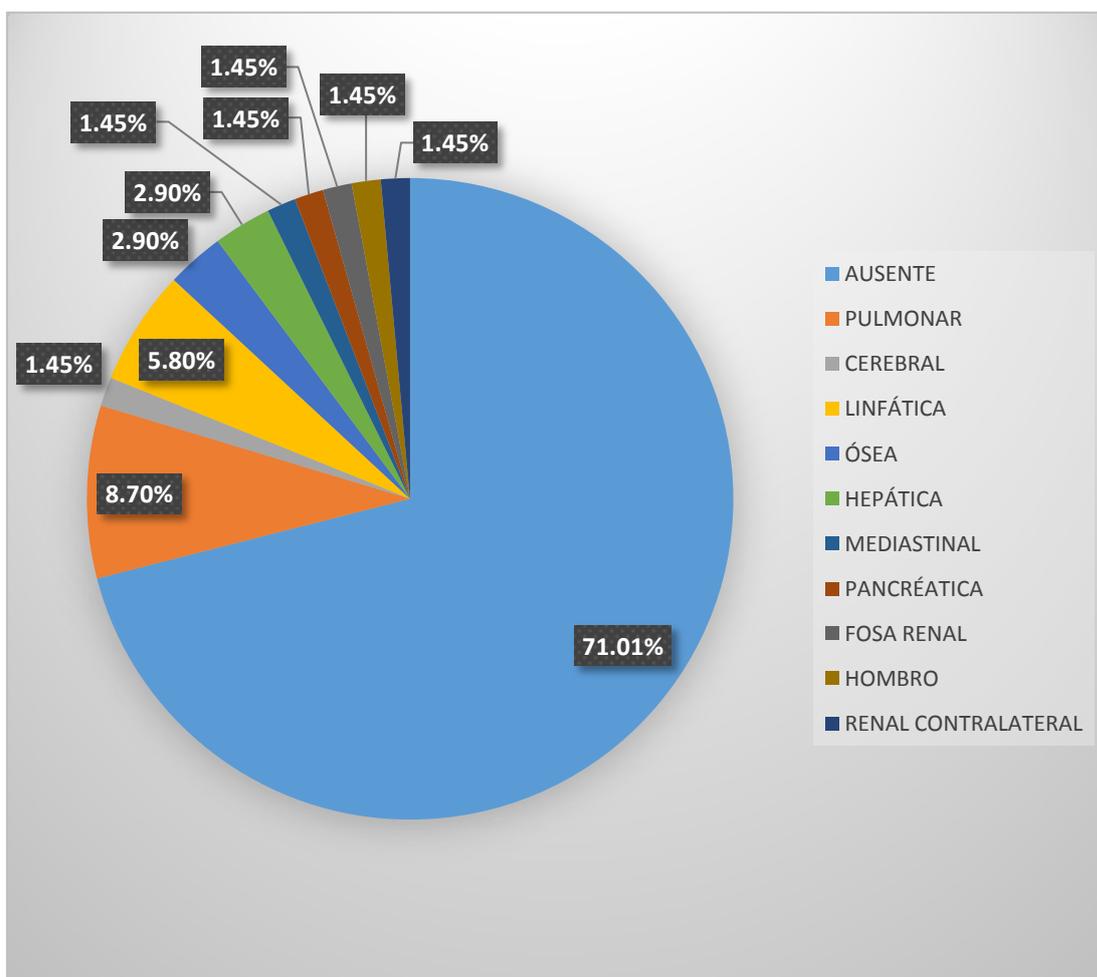
De los pacientes que recibieron Radioterapia 4 pacientes (50%) presentaron algún tipo de efecto secundario que incluyen 2 casos de trastornos respiratorios (derrame pleural) 1 caso de dolor óseo y 1 caso de astenia. La gráfica 16 muestra los resultados.

**Gráfica 16. Efectos secundarios asociados a las terapias sistémicas del CCR.**



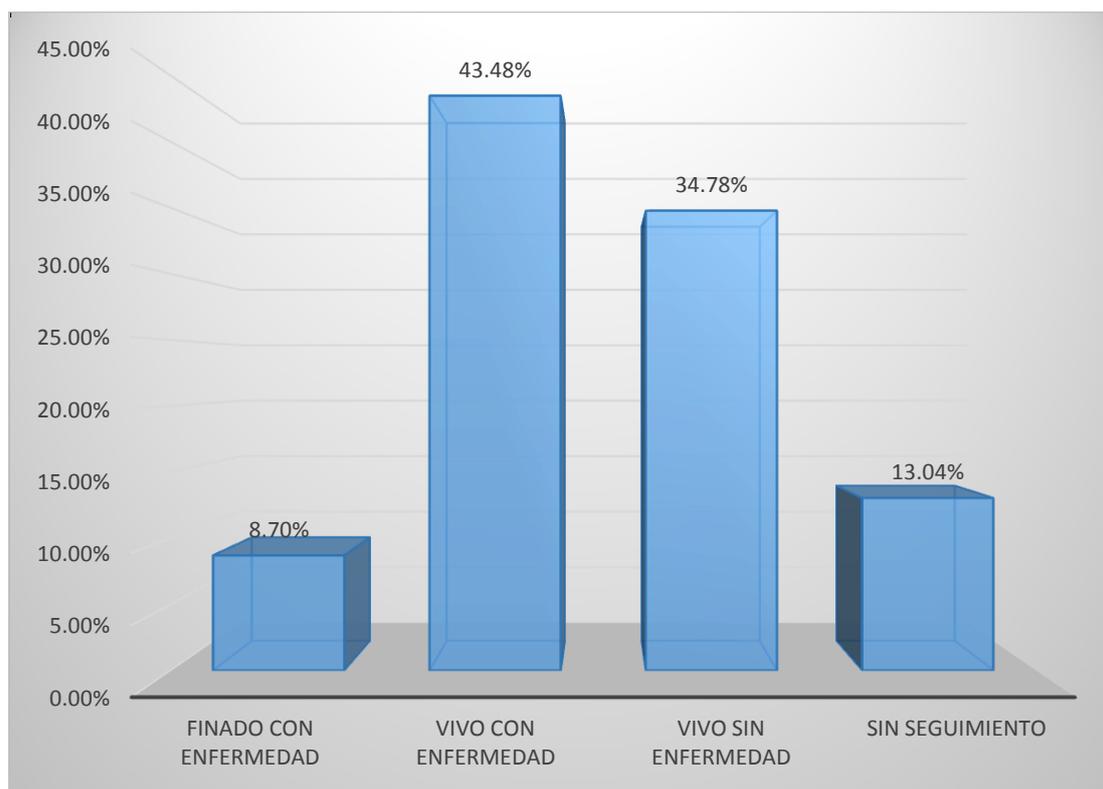
De los 69 pacientes de nuestra muestra 20 pacientes (29%) sufrieron recidiva o progresión de la enfermedad inicial, 6 pacientes (8.7%) se registró recidiva a nivel pulmonar, 1 paciente registró recidiva a nivel cerebral, 13 pacientes (18.84%) registraron recidivas tumorales a múltiples niveles: 4 pacientes (5.8%) registraron recidiva a nivel linfático en múltiples niveles, 2 pacientes (2.9%) registraron recidiva a nivel óseo, 2 pacientes (2.9%) registraron recidiva a nivel hepático; así mismo 5 pacientes (1.45% por cada recidiva) a registraron recidiva a diferentes niveles entre ellos mediastino, páncreas, fosa renal, hombro y riñón contra lateral respectivamente. La gráfica 17 muestra los resultados.

**Gráfica 17. Recaídas posteriores a la segunda línea de tratamiento.**



El estado actual de los pacientes al final de este trabajo se resume en la gráfica 17. De toda la población, 9 pacientes (13.04%) no contaron con registro detallado de su evolución al momento de realizar este protocolo. De los pacientes a los que se les pudo dar seguimiento, el 34.78% se encuentran actualmente vivos sin enfermedad, 43.48% se encuentran vivos con enfermedad y 8.7% han fallecido como consecuencia del cáncer de células renales. La gráfica 18 muestra los resultados.

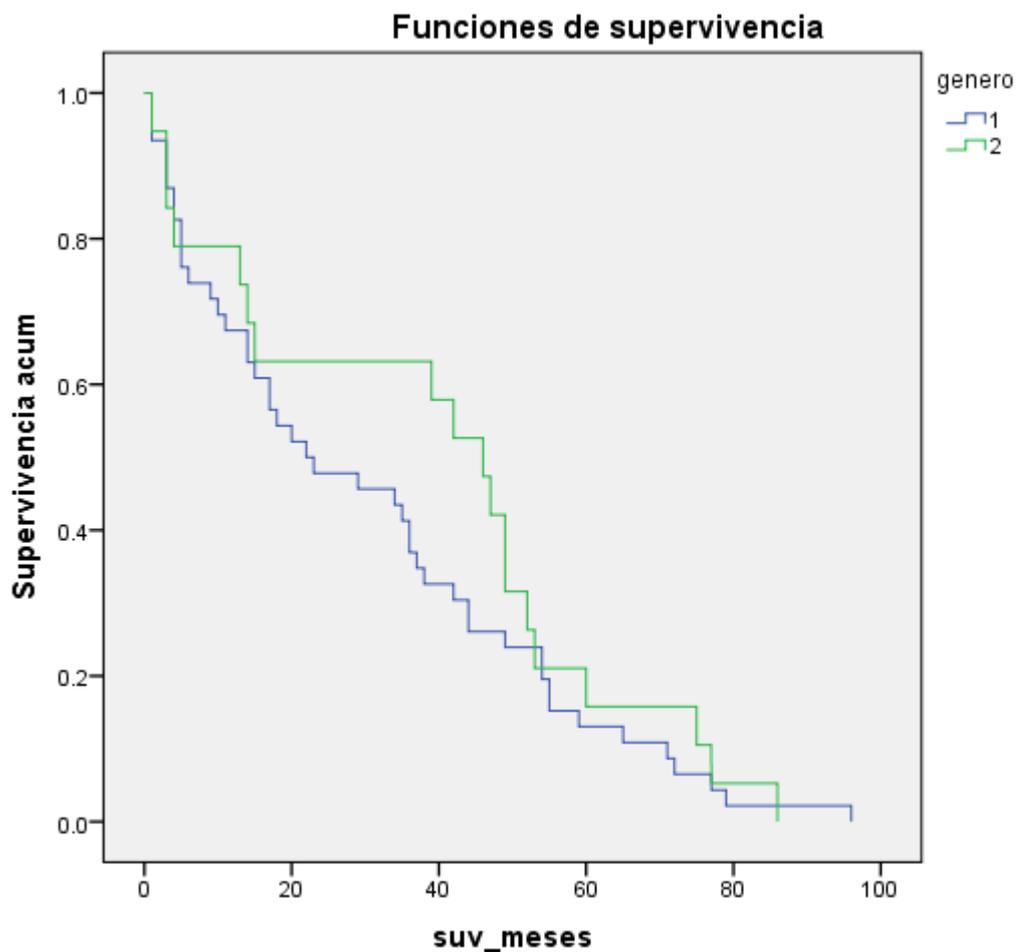
**Gráfica 18. Estado actual de los pacientes.**



El análisis de supervivencia fue obtenido mediante el método no paramétrico de Kaplan-Meier, por ser una población pequeña se prefirió la utilización Log-Rank. Se realizaron varios análisis comparando factores de riesgo, género, recurrencia tumoral, metástasis y tratamiento sistémico, con los siguientes resultados.

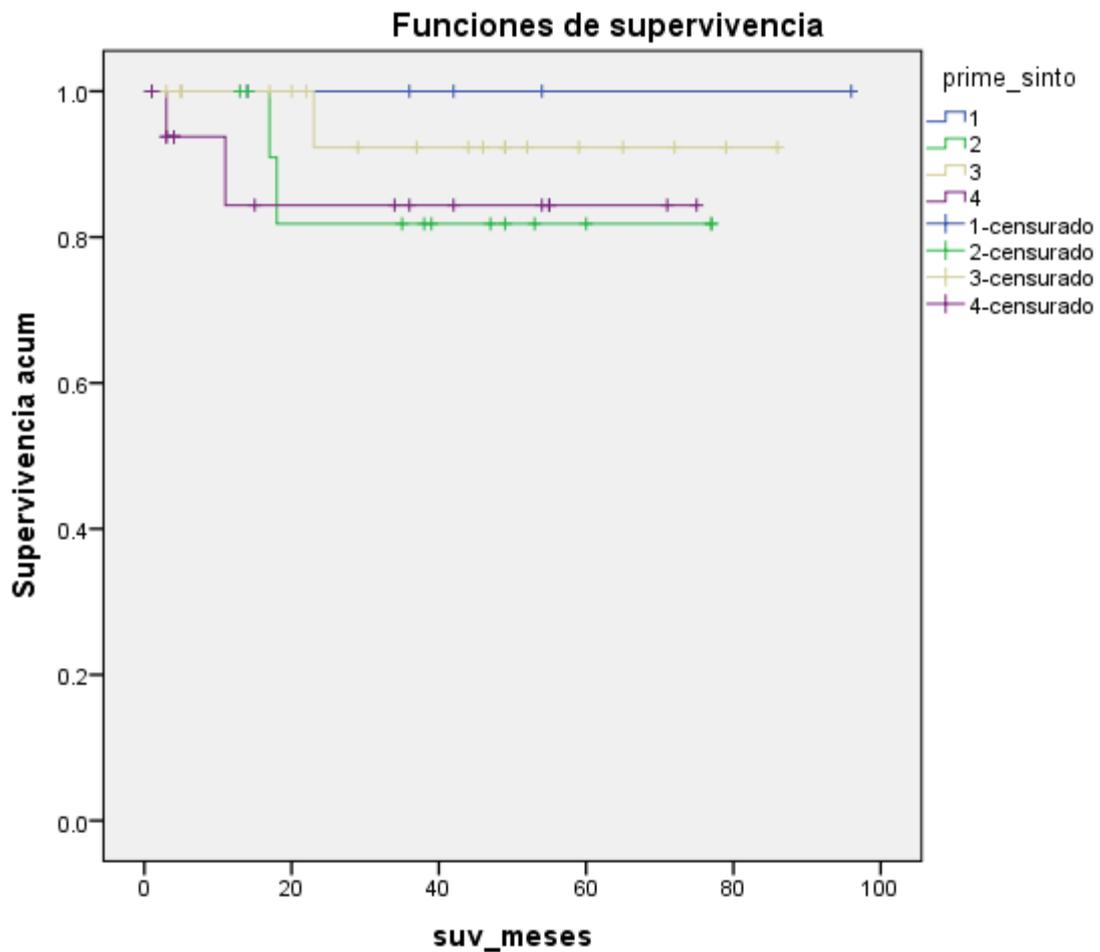
El análisis estadístico determinó que el género es un factor de riesgo en la supervivencia, sin encontrar diferencia significativa con  $p=0.396$ .

**Gráfica 19. Análisis estadístico por género.**



1=Hombre  
2=Mujer

Se analizó el primer síntoma de inicio de la enfermedad, sin encontrar relación con relación a la supervivencia con  $p= 0.601$ .



**Gráfica 20. Análisis de modalidades terapéuticas sistémicas.**

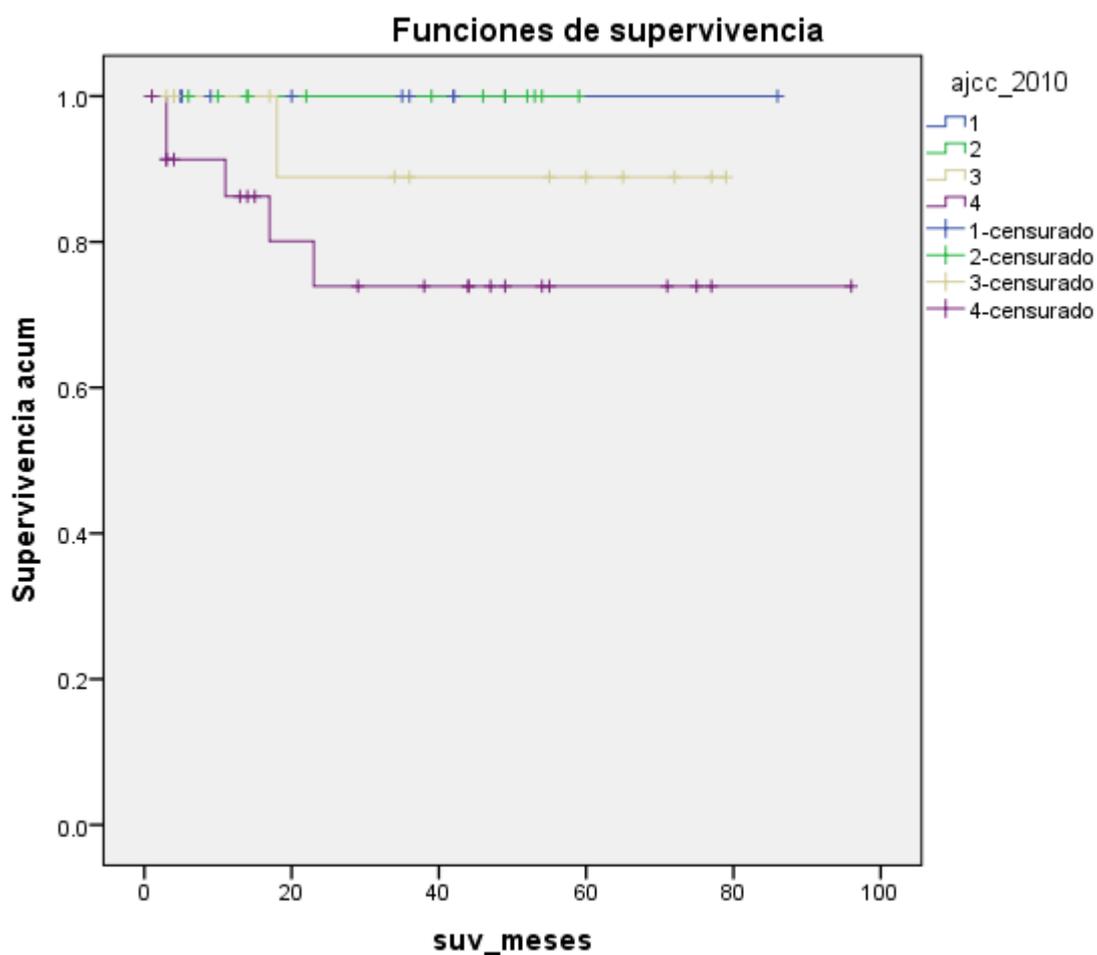
1=Asintomático

2=Dolor

3=Hematuria

4=Otros (Pérdida de peso, síndrome paraneoplásico, disuria, masa palpable, etc.)

Se realizó el análisis estadístico en función del estadio clínico de la enfermedad, no encontrando diferencia significativa con  $p=0.124$ , pero se observa en el estadio 4 con mayor mortalidad.

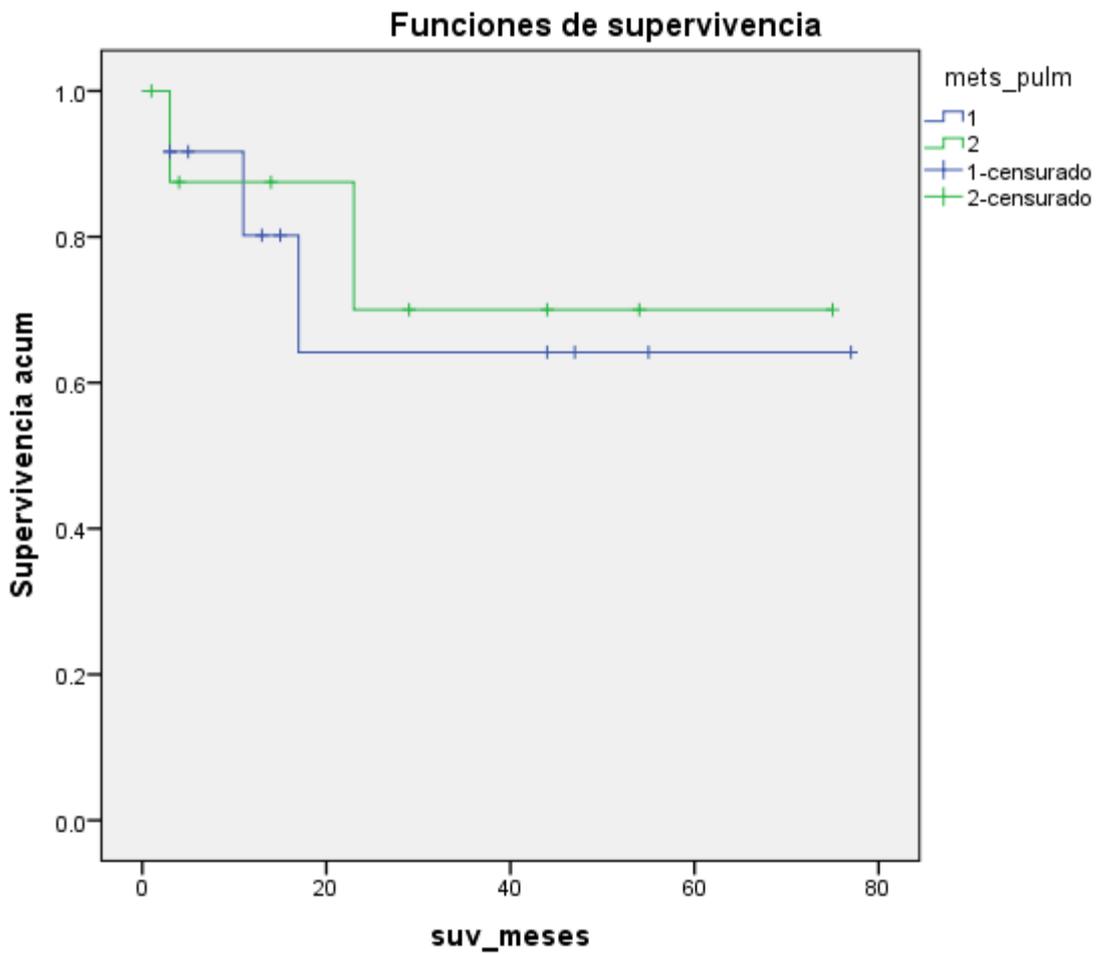


**Gráfica 21. Análisis estadístico de acuerdo al estadio clínico.**

- 1=Estadio 1
- 2=Estadio 2
- 3=Estadio 3
- 4=Estadio 4

De igual manera, se comparó la presencia de metástasis pulmonares afectaba la supervivencia con  $p=0.795$ .

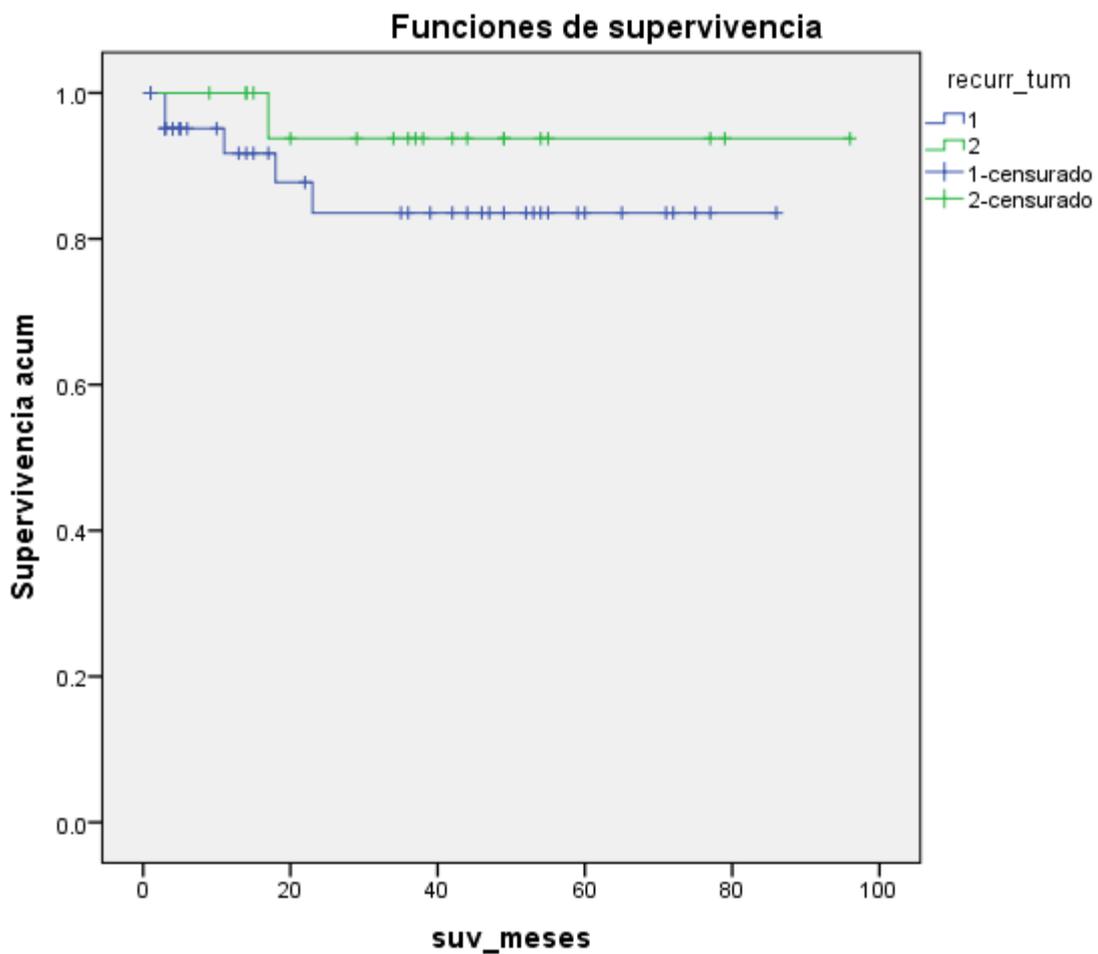
**Gráfica 22. Análisis estadístico sobre metástasis del CCR.**



1=Pulmón  
2=Otros

En cuanto a la recurrencia tumoral se determinó que si afecta a la supervivencia, en nuestro estudio no se encontró diferencia significativa con  $p=0.288$ .

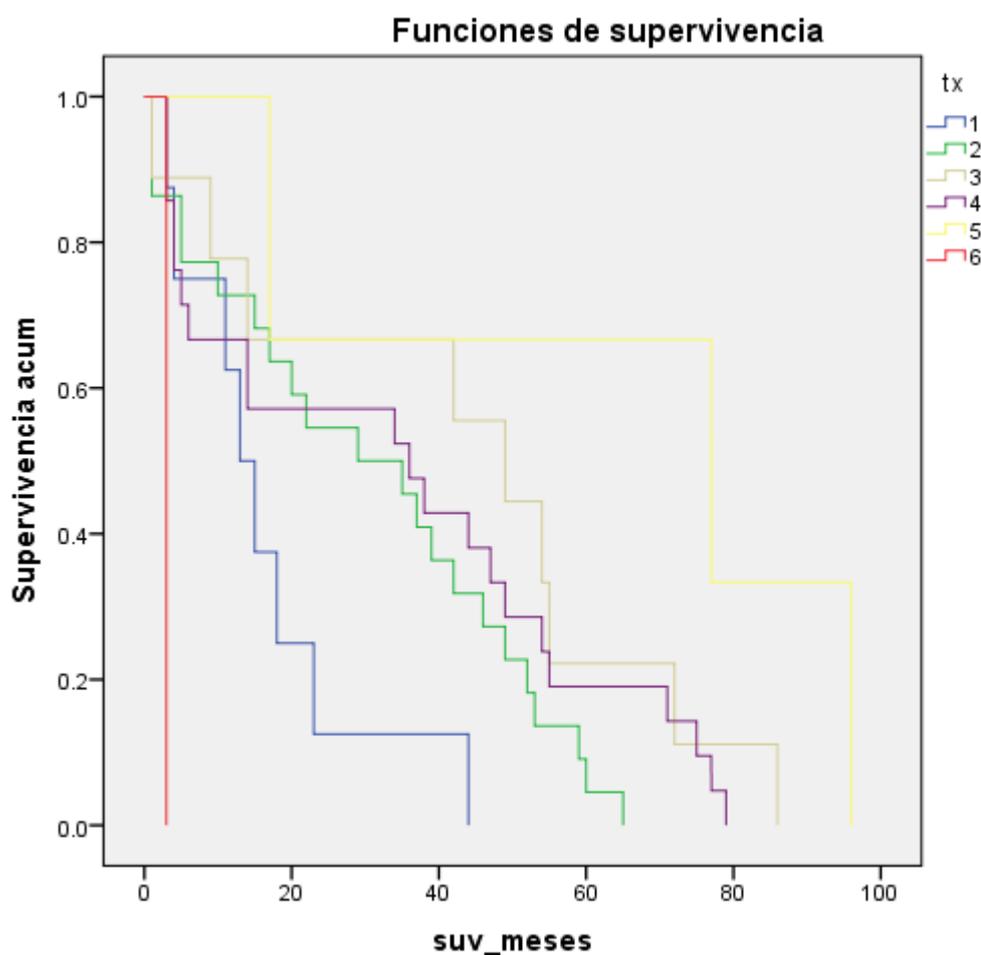
**Gráfica 23. Análisis estadístico sobre recurrencias del CCR.**



1=Sin recurrencia  
2=Con recurrencia

Se presentó recurrencia de la enfermedad en 20 casos (28.99%), se obtuvo una media de 30 meses hasta la recurrencia. Se presentaron 23 defunciones (46.9%), con una media de supervivencia de 44.8 meses. Se realizó análisis de supervivencia comparando múltiples esquemas de tratamiento, encontrando diferencia significativa con log-rank 0.003, con mayor supervivencia con los pacientes con esquema de cirugía más radioterapia.

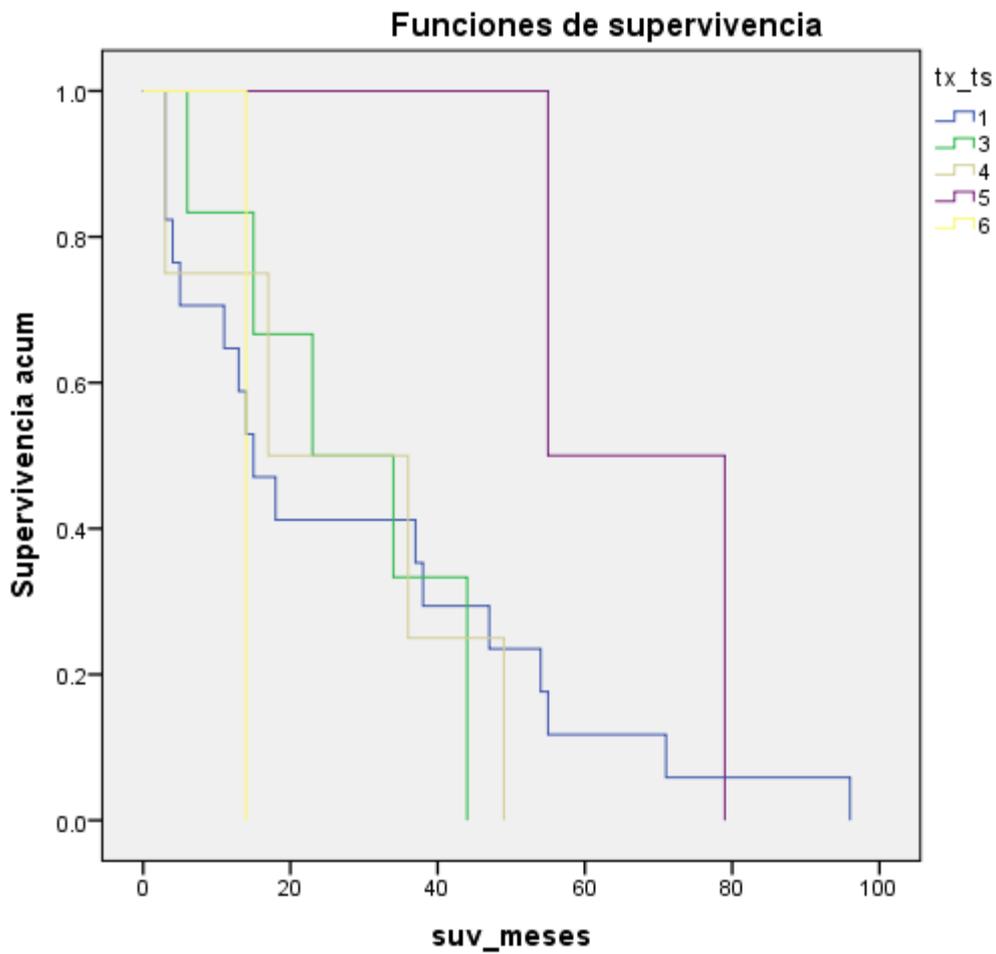
**Gráfica 24. Análisis de supervivencia.**



- 1=Tratamiento sistémico
- 2=Tratamiento a base de cirugía radical
- 3=Tratamiento a base de cirugía conservadora
- 4=Tratamiento a base de cirugía más terapia sistémica
- 5=Tratamiento a base de cirugía más radioterapia exclusiva
- 6=Tratamiento a base de radioterapia exclusiva

Se realiza un análisis posterior evaluando los esquemas de tratamiento sistémico, sin encontrar diferencia significativa con 0.445.

**Gráfica 25. Análisis de modalidades terapéuticas sistémicas.**



- 1= Sunitinib
- 2= Zareto
- 3= Sorafenib
- 4= Interferón
- 5= Sunitinib+Zareto
- 6= Bevacizumab+Interferón

## VI. DISCUSION

La incidencia del CCR es mayor en hombres, con un predominio hombre-mujer de 1.6 - 2 a 1 y afecta principalmente a mayores de 45 años un pico de incidencia entre la 6ª y 7ª década de la vida, sin predisposición racial <sup>1,2,3</sup>. En nuestro grupo de estudio se demostró un predominio hombre-mujer de 2.1 a 1 y la mediana de la edad fue de 56 años, (mín. 39 - máx. 81).

La triada clásica del CCR se caracteriza por dolor, hematuria y masa palpable se presenta en el 6-10% de los casos; en nuestra serie ningún paciente presentó dicha triada siendo la combinación de hematuria y dolor la más frecuentemente encontrada presentándose en al menos 13% de los casos; mientras que de forma aislada, la hematuria se reportó una frecuencia del 25%, la masa palpable del 3.7% y el dolor en el 27.78%. Se analizó el primer síntoma de inicio de la enfermedad, sin encontrar relación con relación a la supervivencia con  $p=0.601$ .

El 29% de las pacientes fue diagnosticada en un estado clínico (EC III) y 42% con enfermedad metastásica (EC IV). El 70% de la muestra fueron tumores de alto grado histológico. Se realizó el análisis estadístico en función del estadio clínico de la enfermedad, no encontrando diferencia significativa con  $p=0.124$ , pero se observa en el estadio clínico IV con mayor mortalidad.

El tratamiento quirúrgico empleado fue reportado como una citorreducción óptima en 69% de los casos. Una citorreducción óptima se traduce en una mejor Supervivencia Libre de Enfermedad SLE ( $p=0.0001$ ) y Supervivencia Global SG ( $p=0.026$ ). Con estos resultados se confirma que una citorreducción óptima tiene como resultado una supervivencia global y libre de enfermedad mayor que con otro tipo de tratamiento, con lo que se demuestra la contundencia de una citorreducción óptima en el pronóstico de los pacientes con carcinoma de células renales.

Del total de los 31 pacientes que recibieron manejo con quimioterapia ninguno para EC I, 22.22% para ECII, 30% para ECIII y 79.31% para EC IV. Se presentó recurrencia en 20 casos (28.99%) se obtuvo una media de 30 meses hasta la recurrencia. El único factor con impacto estadístico para (SG) en el análisis multivariado es la presencia de recurrencia de la enfermedad ( $p=0.021$ ). Para la (SLE) se reportaron dos factores en dicho análisis, la citorreducción óptima ( $p=0.001$ ) y la presencia de comorbilidades ( $p=0.030$ ) estando la hipertensión arterial sistémica presente en el 23.71% de la población y el tabaquismo en el 18.56%. Como factores de riesgo se realizó estudio de diabetes, hipertensión, tabaquismo, no encontrando diferencia significativa con  $p=0.918$ .

Es un tumor altamente agresivo y está considerado como el más letal de los tumores urológicos malignos, con una mortalidad mayor del 40%. En México hay alrededor de 3.500 casos de carcinoma de células renales al año. Antes de los tratamientos de última generación la supervivencia de los pacientes era de 6 a 12 meses, en la actualidad pasó a una media de 26 meses con los nuevos tratamientos <sup>5</sup>. En nuestro estudio se presentaron 23 defunciones (47%), con una media de supervivencia de 44.8 meses.

Se realizó análisis de supervivencia comparando múltiples esquemas de tratamiento, encontrando diferencia significativa con log-rank  $p=0.003$ , con mayor supervivencia con los pacientes con esquema de cirugía más radioterapia. Se realizó un análisis posterior evaluando los esquemas de tratamiento sistémico, sin encontrar diferencia significativa con  $p=0.445$ . De igual manera, se comparó la presencia de metástasis pulmonares afectaba la supervivencia con  $p=0.795$ . En cuanto a la recurrencia tumoral se determinó que si afecta a la supervivencia, aunque no se encontró diferencia significativa con  $p=0.288$ .

## VII. CONCLUSIONES

El carcinoma de células renales (CCR) está dentro de las primeras 15 causas de cáncer a nivel mundial, su incidencia se ha incrementado en el mundo en los últimos años. El CCR representa el 2 al 3% de todos los tumores malignos, su incidencia máxima se da en países occidentales.

El carcinoma de células renales es una patología con mayor incidencia entre la sexta y séptima décadas de la vida, con una media de presentación a nivel mundial de 45 años, aunque en la población mexicana se ha visto una incidencia 10 años después que lo reportado a nivel mundial. En este estudio, la media de edad al diagnóstico fue de 56 años.

Dos terceras partes de los pacientes son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad, con una SG de 64 meses para aquellos pacientes con estadio clínico III y de 61 meses con estadio clínico IV.

Este fue un estudio retrospectivo, observacional, de tipo cohorte histórica, en el que se utilizó una base de datos de pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales en el sistema electrónico (SIMEF) del Hospital Regional ISSSTE 1° de Octubre. El grupo estudiado fue un grupo pequeño en relación con la incidencia de este hospital ya que no se pudieron obtener todos los expedientes solicitados. De la base de datos obtenida del SIMEF y de la base de datos de patología se obtuvo un total de 191 pacientes con diagnóstico de carcinoma de células renales, sin embargo en el archivo físico sólo se obtuvieron 88 expedientes de los cuales únicamente 69 cumplieron con los criterios de inclusión bien. En base a estos expedientes se basó nuestro estudio, lo cual representa un sesgo importante.

Como recomendaciones para la realización de futuros estudios, es conveniente uniformar el diagnóstico empleado en la base de datos del sistema electrónico, en base al CIE-10, para facilitar la identificación del grupo de pacientes a estudiar, recomendamos a los médicos encargados del manejo integral del paciente oncológico llevar registro de la talla, el peso, la escala Karnofsky, la escala de actividad del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), así como de aquellos parámetros biomédicos necesarios para el adecuado seguimiento de estos pacientes con la finalidad de integrar las diferentes escalas pronósticas existentes. Así mismo sería preferible un estudio prospectivo, observacional o experimental en el que se documente de manera más amplia la citorreducción óptima para obtener mejores resultados en el manejo de los pacientes con carcinoma de células renales.

Actualmente el pilar para el tratamiento y para mejorar la supervivencia tanto global como libre de enfermedad de las pacientes con carcinoma de células renales sigue siendo el tratamiento quirúrgico óptimo, por lo que es importante que se lleve a cabo con la mayor precisión posible, dejando la menor cantidad de carga tumoral, traducido en una citorreducción óptima.

Con este estudio se puede concluir que el tratamiento quirúrgico es el pilar fundamental del tratamiento del carcinoma de células renales, ya que es el factor que tiene más peso en la SLE. Para la SG el factor más importante es la ausencia de recurrencia de la enfermedad lo cual se logra con una combinación de un tratamiento quirúrgico óptimo y el tratamiento farmacológico para reducir al mínimo la carga tumoral.

El desarrollo de nuevas técnicas terapéuticas, no sustituye a la cirugía como la única terapia curativa. Por ello, es indudable la necesidad de diagnosticar el CCR en estadios precoces y desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Granados García Martín, Angel Herrera Gómez. MANUAL DE ONCOLOGIA. 4ª Ed INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGIA; 2010; 59: 831-844.
2. Jiménez Ríos Miguel Angel, Solares Sánchez Mario, Martínez Cervera Pedro, Aguilar Ponce José Luis, Martínez Cedillo Jorge, Hinojosa Gómez José, Zamora Moreno Jesús, Rivera Rubí Lesbia. Onco guía: Cáncer Renal. Cancerología. Revista del Instituto Nacional de Cancerología; 2011; 6:19 – 24.
3. NCCN Guidelines Version 1.2013 Kidney cáncer Disponible en: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
4. GLOBOCAN 2008, IARC – 9.11.2011. México – PREVALENCIA.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin. 2006; 56:106–130.
6. Lam JS, Leppert JT, Figlin RA et al. Surveillance following radical or partial nephrectomy for renal cell carcinoma. Curr Urol Rep. 2005;6:7-8
7. Campbell SC, Flanigan RC, Clark JI. Nephrectomy in metastatic renal cell carcinoma. Curr Treat Options Oncol. 2003; 4: 363-372.
8. Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS): <http://globocan.iarc.fr/> - Última revisión 20/03/2013 a las 13:46 hrs.
9. Maher ER, Kaelin WG. Von Hippel-Lindau disease. Medicine (Baltimore). 1997;76(6):381–391.
10. Lonser RR, Glenn GM, Walther M et al. Von Hippel-Lindau disease. Lancet 2003; 361:2059-67.
11. Richard S, Lidereau R, Giraud S. The growing family of hereditary renal cell carcinoma. Nephrol Dial Transplant . 2004; 19:2954-2958.
12. Takahashi M, Kahnoski R, Gross D et al. Familial adult renal neoplasia. J. Med. Genet. 2002; 39: 1–5.
13. Guidelines on renal cell carcinoma. Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology (EAU); 2010 Apr.44p. Ljungberg, N. Cowan, DC Hanbury, M. Hora, MA Kuczyk, AS Merseburger, PFA Mulders, JJ Patard, IC Sinescu.
14. Schmidt LS, Nickerson ML, Angeloni D, et al. Early onset hereditary papillary renal carcinoma: germline missense mutations in the tyrosine kinase domain of the met proto-oncogene. J Urol. 2004; 172:1256-6.
15. Teh BT, Farnebo F, Kristoffersson U, et al. Autosomal dominant primary hyperparathyroidism and jaw tumor syndrome associated with renal hamartomas and cystic kidney disease: linkage to 1q21-q32 and loss of the wild type allele in renal hamartomas. J Clin Endocrinol Metab. 81: 4204-4211.
16. Sampson R, Patel A, Mee AD. Multifocal renal cell carcinoma in sibs from a chromosome 9 linked (TSC1) tuberous sclerosis family. J Med Genet. 1995; 32: 848–850.
17. Pavlovich CP, Grubb RL, Hurley K et al: Evaluation and Management of Renal Tumors in the Birt-Hogg-Dubé Syndrome. J Urol. 2005;173:1482-1486.

18. Grubb RL 3rd, Franks ME, Toro J et al. Hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer: a syndrome associated with an aggressive form of inherited renal cancer. *J Urol.* 2007;177:2074-9.
19. Malchoff CD, Sarfarazi M, Tendler B et al. Papillary thyroid carcinoma associated with papillary renal neoplasia: genetic linkage analysis of a distinct heritable tumor syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85:1758-64.
20. La Vecchia C, Negri E, D'Avanzo B et al. Smoking and Renal Cell Carcinoma. *Cancer Res.* 1990; 50:5231-5233.
21. Wynder EL, Mabuchi K, Whitmore WF Jr. Epidemiology of adenocarcinoma of the kidney. *J Natl Cancer Inst.* 1974;53:1619–1634.
22. McCredie M, Ford JM, Stewart JH. Risk factors for cancer of the renal parenchyma. *Int J Cancer.* 1988; 42:13-16.
23. Dhote R, Thiounn N, Debré B et al. Risk factors for adult renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2004; 31; 237 -247.
24. Gago-Dominguez M, Yuan JM, Castelao JE et al. Regular use of analgesics is a risk factor for renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 1999;81:542-8.
25. Parker AS, Cerhan JR, Lynch CF et al. History of urinary tract infection and risk of renal cell carcinoma. *Am J Epidemiol* 2004;159:42-48.
26. Lindblad P, et al. International renal-cell cancer study. V. Reproductive factors, gynecologic operations and exogenous hormones. *Int J Cancer* 1995;61:192-8.
27. Savitz DA, Moure R. Cancer risk among oil refinery workers. A review of epidemiologic studies. *J Occup Med.* 1984;26:662–670.
28. Lee JE, et al. Intakes of Fruits, Vegetables, Vitamins A, C, and E, and Carotenoids and Risk of Renal Cell Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2006; 15: 2445-2452.
29. Weikert S, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2006;118: 3133-9.
30. Stewart JH, et al. Cancers of the kidney and urinary tract in patients on dialysis for end-stage renal disease: analysis of data from the United States, Europe, and Australia and New Zealand. *J Am Soc Nephrol.* 2003; 14:197-207.
31. Maisonneuve P, et al. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet*, 1999; 354: 93-9.
32. Oberling C, Rivière M, Haguénan F. Ultrastructure of the clear cells in renal carcinomas and its importance for the demonstration of their renal origin. *Nature.* 1960;186:402-403.
33. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ. Human chromophobe cell renal carcinoma. *Virchows Arch (Cell Pathol)* 1985;155:277-287.
34. Kovacs G. Molecular differential pathology of renal cell tumours . *Histopathology* 1993;22:1-8.
35. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ. The Heidelberg classification of renal cell tumours . *J. Pathol.* 1997;183:131-133.

36. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon 2004; 10, IARC Press.
37. Algaba F, Arce Y, Trias I, et al. Aplicación clínica de las actuales clasificaciones del cáncer renal. *Actas Urol Esp.* 2006; 30: 372-385.
38. Störkel S, Eble JN, Adlakha K, 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; 80:987-9.
39. Young AN, de Oliveira Sales PG, Lim SD, et al. Beta-Defensin-1, Parvalbumin and vimentin. A panel of diagnostic immunohistochemical markers for renal tumors derived from gene expression profiling studies using cDNA microarrays. *Am J Surg Pathol.* 2003; 27:199-205.
40. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol.* 2002;196;186-193.
41. Gunawan B, von Heydebreck A, Fritsch T, et al. Cytogenetic and morphologic typing of 58 papillary renal cell carcinomas: evidence for a cytogenetic evolution of type 2 from type 1 tumors. *Cancer Res.* 2003; 63:6200-5.
42. Cohen H, McGovern FJ. Renal-Cell Carcinoma. *N Eng J Med.* 2005; 353:2477-2490.
43. Beck SD, Patel MI, Snyder ME, et al. Effect of papillary and chromophobe cell type on disease-free survival after nephrectomy for renal cell carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:71-7.
44. Renshaw AA. Subclassification of renal neoplasms: an update for practicing pathologists. *Histopathology.* 2002;41:283-300.
45. Thoenes W, Störkel S, Rumpelt HJ, et al. Chromophobe cell renal carcinoma and its variants--a report on 32 cases. *J Pathol.* 1988;155:277-87.
46. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H, 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;28:435-41.
47. Störkel S, Steart PV, Drenckhahn D, et al. The human chromophobe cell renal carcinoma: its probable relation to intercalated cells of the collecting duct. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1989;56:237-245.
48. Ortmann M, Vierbuchen M, Fischer R. Sialylated glycoconjugates in chromophobe cell renal carcinoma compared with other renal cell tumors. Indication of its development from the collecting duct epithelium. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1991;61:123-32.
49. Speicher MR, Schoell B, du Manoir SD, 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;145:356-364.
50. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinomas: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23:2763-2771.

51. Lau WK, Cheville JC, Blute ML, et al. Prognostic features of pathologic stage T1 renal cell carcinoma after radical nephrectomy. *Urology* .2002;59:532–7
52. Peyromaure M, Misrai V, Thiounn N, et al. Chromophobe renal cell carcinoma: analysis of 61 cases. *Cancer*. 2004;100:1406-10.
53. Srigley JR, Moch H. Carcinoma of the collecting ducts of Bellini. In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon 2004;33, IARC Press,.
54. Srigley JR, Eble JN. Collecting duct carcinoma of kidney. *Sem Diagn Pathol*. 1998;15:54-57.
55. De Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, et al. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma. A study of 101 cases. *Am J Surg Pathol* .2001;25:275-284.
56. Füzési L, Cober M, Mittermayer CH. Collecting duct carcinoma: cytogenetic characterization. *Histopathology*. 1992;21:155-160.
57. Peyromaure M, Thiounn N, Scotté F, et al. Collecting duct carcinoma of the kidney: a clinicopathological study of 9 cases *J Urol*. 2003; 170 :1138-40.
58. Dimashkieh H, Choe J, Mutema G. Renal medullary carcinoma. A report of 2 cases and review of the literatura. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:135-138.
59. Srigley JR.: Mucinous tubular and spindle cell carcinoma In Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA World Health Organization Classification of tumours. Pathology and Genetics Tumours of the urinary system and male genital organs. Lyon 2004.40,IARC Press.
60. Rakozy C, Schmahl GE, Bogner S, et al. Low-grade tubular mucinous renal neoplasms: Morphologic, immunohistochemical, and genetic features. *Mod Pathol*. 2002;15:1162-1171.
61. MacLennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low-grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low-grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin. *Urology*. 1997;50:679-684.
62. Kim HL, Belldegrün AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170:1742-6.
63. Sufrin G, Golio A, Murphy GP. Serologic markers, paraneoplastic síndromes, and ectopic hormone production in renal adenocarcinoma. En: Tumors of kidney, JB De Kernion y MP Pavone Macaluso. Williams and Wilkins. Baltimore. 1986;51
64. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update 2011. Canadian Kidney Cancer Forum 2011. Steering Committee: MAS Jewett, A Finelli, C Kollmannsberger, L Wood, L Legere, J Basiuk; Program Committee: C Canil, D Heng, N Reaume, S Tanguay; Other Presenters: M Atkins, GBjarnason, J Dancey, M Evans, N Fleshner, M Haider, A Kapoor, R Uzzo, D Maskens, D Soulieres, G Yousef; Participants: N Basappa, N Bendali, P Black, N Blais, I Cagiannos, M Care, R Chow, H Chung, P Czaykowski, D DeRosa, ET AL. *CUAJ*, 2012;6(1):16-22.
65. Rodríguez Jasso VH, Serrano Brambila E, Maldonado Alcántara E. Factores pronósticos en cáncer renal localizado y localmente avanzado. *Actas urológicas españolas*, 2008;32(3):320-324.

66. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al. Cancer statistics, 1999. *CA Cancer J Clin.* 1999;49:8-31, 1.
67. Sohma M, Okano S, Ohta T et al. Asymptomatic renal cell carcinoma detected by ultrasonographic mass screening. *Jpn J Med Ultrasound.* 1989;16: 276.
68. Tosaka A, Ohya K, Yamada K, Ohashi H, et al. Incidence and properties of renal masses and asymptomatic renal cell carcinoma detected by abdominal ultrasonography. *J Urol.* 1990;144:1097-9.
69. Spouge AR, Wilson SR, Wooley B. Abdominal sonography in asymptomatic executives: prevalence of pathologic findings, potential benefits, and problems. *J Ultrasound Med.* 1996;15:763-7.
70. 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.* 2004; 10: 6302-6303.
71. Karakiewicz P, Trinh Q, de la Taille A et al. ECOG performance status 0 or 1 and symptom classification do not improve the ability to predict renal cell carcinoma-specific survival. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 1023-1029.
72. Shvarts O, Lam JS, Kim HL et al. Eastern Cooperative Oncology Group performance status predicts bone metastasis in patients presenting with renal cell carcinoma: implication for preoperative bone scans. *J Urol.* 2004;172:867-70.
73. Kim HL, Belldgrun AS, Freitas DG et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol.* 2003;170:1742-6.
74. Kim HL, Han KR, Zisman A et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;171:1810-3.
75. Stauffer MH. Nephrogenic hepatosplenomegaly. *Gastroenterology.* 1961;40:694.
76. Sufrin G, Golio A, Murphy GP. Serologic markers, paraneoplastic syndromes, and ectopic hormone production in renal adenocarcinoma. In: *Tumors of kidney*, JB De Kernion y MP Pavone Macaluso. Williams and Wilkins. Baltimore. 1986;51.
77. Odell WD. Paraendocrine syndromes of cancer. *Adv Intern Med.* 1989;34:325–352.
78. Tashjian AH, Jr. Prostaglandins, hypercalcemia and cancer. *N Engl J Med.* 1975;293:1317–1318.
79. McDougal WS, Garnick MB et al. Clinical signs and symptoms of renal cell carcinoma. In: *Vogelzang NJ, Shipley WU, Scardino PT, et al., editors. Comprehensive Textbook of Genitourinary Oncology.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1995. 154–159.
80. Bensalah K, Leray E, Fergelot P et al. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006; 175: 859–863.
81. Donskov F, von der Maase H. Impact of immune parameters on long-term survival in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24:1997-2005.
82. Kim HL, Han KR, Zisman A et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol.* 2004;171:1810-3.
83. Chevillet JC, Lohse CM, Zincke H et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:612-624.

84. Renshaw AA, Richie JP. Subtypes of renal carcinoma. Different onset and sites of metastatic disease. *Am J Clin Pathol.* 1999;111:539-549.
85. Atzpodien J, Royston P, Wandert T et al. y DGCIN - German Cooperative Renal Carcinoma Chemo-Immunotherapy Trials Group. Metastatic renal carcinoma comprehensive prognostic system. *Br J Cancer.* 2003; 88: 348–353.
86. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ et al. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol.* 2003; 169; 899–903.
87. Motzer RJ, Bacik J, Mariani T et al. Treatment outcome and survival associated with metastatic renal cell carcinoma of non-clear-cell histology, *J Clin Oncol.* 2002;20: 2376–2381.
88. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 1982;6:655-663.
89. Bretheau D, Lechevallier E, de Fromont M et al. Prognostic value of nuclear grade of renal cell carcinoma. *Cancer.* 1995;76:2543-2549.
90. Ficarra V, Righetti R, Martignoni G et al. Prognostic value of renal cell carcinoma nuclear grading: multivariate analysis of 333 cases. *Urol Int.* 2001;67:130-134.
91. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB et al. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000;163:1090-1095.
92. Lattouf JB, Trinh QD, Saad F. The contemporary role of surgery in kidney cancer. *Curr Oncol* 2009;16:S8–S15.
93. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term Survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early stage kidney cancer. *JAMA* 2012;307:1629-1635.
94. Gil IS, Kavoussi LR, Lane BR, et al. Comparison of 1.800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors.
95. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, et al. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008;22:953-957.
96. Funahasho Y, Hattori R, Yamamoto T, et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009;55:209-215.
97. Rais-Bahrami S, Guzzo IJ, Jarret IW, et al. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int* 2009;103:1355-1358.
98. Abouassaly R, Lane BR and Novick AC. Active surveillance of renal masse in elderly patients. *J Urol* 2008;180:505-508; discussion 508-509.
99. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al, Sunitinib versus interferon alpha in metastatic renal-cell carcinoma. *N England J Med* 2007;356:115-124.
100. ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. B.Escudier 1& V.Kataja, Renal Cell carcinoma: *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v137-v139,2010.
101. Giuseppe Di Lorenzo Di, Porta Camillo, Bellmunt Joaquim, Sternberg, Kirkali Ziya, Staehler Michel et al. Toxicities of targeted therapy and their management in kidney cancer. *European Urology*, 2011;59:526-540.

102. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, Larkin M, Dutcher JP. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101(7):1545.
103. Coppin C, Porzsolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Inmunoterapia para el cancer avanzado de células renales (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2.
104. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, et al. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3127-3132.
105. McDermott David F, Regan Meredith M., Clark Joseph I, Flaherty Lawrence E, Weiss Geoffery R., Logan Theodore F., Kirkwood John M, Gordon Michael S., et al. Randomized Phase III Trial of High-Dose Interleukin-2 Versus Subcutaneous Interleukin-2 and interferon in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma *Journal of Clinical Oncology*. 2005,13:2137-2143.
106. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. *N Engl J Med* 2001;345(23):1655.
107. Mickisch Gerald H. Urologic Approaches to metastatic renal cell carcinoma. *Onkologie* 2001;24:122-126.
108. Yagoda A, Petrylak D, Thompson S. Cytotoxic chemotherapy for advanced renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1993;20:303-321.
109. Hartmann JT, Bokemeyer C. Chemotherapy for renal cell carcinoma. *Anticancer Res*. 1999;19:1541-1543.
110. Drucker BJ. Renal cell carcinoma: current status and future prospects. *Cancer Treat Rev*. 2005;31:536-545.
111. Garcia JA, Rini BI. Recent progress in the management of advanced renal cell carcinoma. *CA Cancer J Clin* 2007;57:112-125.
112. Cho D, Signoretti S, Regan M, et al. The role of mammalian target of rapamycin inhibitors in the treatment of advanced renal cancer. *Clin Cancer Res*. 2007;13:758-763.
113. Eggener SE, Yossepowith O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-3106.
114. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG and Haas NB. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high-risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:765-791.
115. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466-472;discussion 472.
116. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-5799.

117. Heng DY, Xie W, Harshman LC, et al. External validation of the international Metastatic Renal Cell Carcinoma (Mrcc) Database Consortium prognostic model and comparison to four other model in the era of targeted therapy (Abstract), *J Clin Oncol* 2011;29 (15\_suppl):Abstract 4560.
118. Flanigan RC, Mickish G, Sylvester R, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004;171:1071-1076.
119. Mickish GH, Garin A, Van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferon alfa based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal cell carcinoma: a randomized trial. *Lancet* 2001;358:966-970.
120. Polcari AJ, Gorgonos A, Milner JE and Flanigan RC. The role of cytoreductive nephrectomy in the era of molecular targeted therapy. *Int J Urol* 2009;16:227-233.
121. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy?. *Cancer* 2010;116:3378-3388.
122. Leibovich BC, Han KR, Bui MH, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;90:2566-2575.
123. Choueri TK, Xie W, Kollmannsberger C, et al. The impact of cytoreductive nephrectomy on survival of patients with metastatic renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor targeted therapy. *J Urol* 2011;185:60-66.
124. Rosenberg SA, Mule JJ, Splett PJ, et al. Regression of established pulmonary metastases and subcutaneous tumor mediated by the systemic administration of high-dose recombinant interleukin-2. *J Exp Med* 1985;161:1169-1188.
125. Dutcher JP, Fisher RI, Weiss G, et al. Outpatient subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha for metastatic renal cell cancer; five year follow-up of the cytokine workin group study. *Cancer J Sci Am* 1997;3:157-162.
126. Negrier S, Escudier B, Lasset C, et al. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2<sup>a</sup>, or both in metastatic renal-cell carcinoma. *Groupe Francais d'Immunotherapie. N Engl J Med* 1998;338:1272-1278
127. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, et al. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995;13:688-696.
128. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, 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.* 2005;23:133-141.
129. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3584-3590.
130. Leibovich BC, Blute ML, Chevillat JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma; a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663-1671.
131. Eble J, Sauter J, et al. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. In: *World Health Organization Classification of tumours.* Lyon, France. IARC press; 2004:p.7.

132. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factors receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
133. Chow LQ and Eckhardt SG, Sunitinib: from rational design to clinical efficacy. *J Clin Oncol* 2007;25:884-895.
134. Faivre S, Delbaldo C, Vera K, et al. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:25-35.
135. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol* 2009;10:757-763.
136. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomized, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370:2103-2111.
137. Rini BI, Choueiri TK, Elson P, et al. Sunitinib-induced macrocytosis in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer* 2008;113:1309-1314.
138. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, 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* 2010;28:2137-2140.
139. Stenberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-1068.
140. Motzer R, Hudson T, Reeves J, et al. Randomized, open label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (mrc): results of the COMPARZ trial, Vienna, Austria: European Society for Medical Oncology 2012; Abstract LBA 8.
141. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-2281.
142. Awada A, Hendlisz A, Gil T. et al. Phase I safe and pharmacokinetics of BAY 43-9006 administered for 21 days on /7days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Br J Cancer* 2005;92:1855-1861.
143. Clark JW, Eder JP, Ryan D, et al. Safety and pharmacokinetics of the dual action Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor, BAY 43-9006, in patients with advanced, refractory solid tumors. *Clin Cancer Res* 2005;11:5472-5480.
144. Moore M, Hirte HW, Siu L, et al. Phase I study to determine the safety and pharmacokinetics of the novel kinase and VEGFR inhibitor BAY 43-9006; administered for 28 days on/7 days off in patients with advanced, refractory solid tumors. *Ann Oncol* 2005;16:1688-1694.
145. Strumberg D, Richly H, Hilger RA, et al. Phase I clinical and pharmacokinetics study of the novel Raf kinase and vascular endothelial growth factor receptor inhibitor BAY 43-9006 in patients with advanced refractory solid tumors. *J Clin Oncol* 2005;23:965-972.

146. Wilhelm SM, Carter C, Tang L, et al. BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinase involved in tumor progression and angiogenesis. *Cancer Res* 2004;64:7099-7109.
147. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:1280-1289.
148. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double blind, randomized, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-456.
149. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-4265.
150. Sonpavde G, Hutson TE and Rini BI, Axitinib for renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2008;117:741-748.
151. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378:1931-1939.
152. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in advanced clear-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:125-134.
153. Eisen T, Bukowski RM, Staehler M, et al. Randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma (RCC): Impact of crossover on survival (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24:Abstract 4524.
154. Bukowski RM, Eisen T, Szczylik C, et al. Final results of the randomized phase III trial of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: Survival and biomaker analysis (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:5023.
155. Di Lorenzo G, Carteni G, Autorino R, et al. Phase II study of sorafenib in patients with sunitinib-refractory metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:4469-4474.
156. García JA, Hutson TE, Elson P, et al. Sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma refractory to either sunitinib or bavacizumab. *Cancer* 2010;116:5383-5390.
157. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, et al. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA* 2006;295:2516-2524.
158. Dudek AZ, Zolnierek J, Dham A, et al. Sequential Therapy with sorafenib and sunitinib in renal cell carcinoma. *Cancer* 2009;115:61-67.
159. Eichelberg C, Heuer R, Chun FK, et al. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib in metastatic renal cell carcinoma: a retrospective outcome analysis. *Eur Urol* 2008; 54: 1373-1378.
160. Heuer R, Eichelberg C, Zacharias M and Heinzer H. Sequential use of the tyrosine kinase inhibitors sorafenib and sunitinib (abstract). *Eur Urol* 2009; Suppl 8(4): 183 Abstract 251.

161. Sablin MP, Bouaita L, Balleyguier C, et al. Sequential use of sorafenib and sunitinib in renal cancer: Retrospective analysis in 90 patients (abstract). *J Clin Oncol* 2007;25:Abstract 5038
162. Shepard DR, Rini BI, Garcia JA, et al. A multicenter prospective trial of sorafenib in patients (pts) with metastatic clear cell renal cell carcinoma (mccRCC) refractory to prior sunitinib or bevacizumab (abstract). *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract 5123.
163. Zimmermann K, Schimittel A, Steiner U, et al. Sunitinib treatment for patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma after progression on sorafenib. *Oncology* 2009; 76:350-354.
164. Dutcher JP, de Souza P, McDermontt D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-209-
165. Choueri TK, Plantade A, Elson P, et al. Efficacy of sunitinib and sorafenib in metastatic papillary and chromophobe renal cell carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:127-131.
166. Tannir NM, Plimack E, Ng C, et al. A phase 2 trial of sunitinib in patients with advanced non-clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2012.
167. Plimack ER, Jonasch E, Bekele BN, et al. Sunitinib in papillary renal cell carcinoma (pRCC): Results from a single-arm phase II study (abstract). *J Clin Oncol* 2010;28 (15\_suppl):Abstract 4604.
168. Ravaud A, Oudard S, Gravis-Mescam G, et al. First-line sunitinib in type I and II papillary renal cell carcinoma (PRCC): SUPAP, a phase II study of the French Genito-Urinary Group (GETUG) and the Group of Early Phase trials (GEP) (abstract). *J Clin Oncol* 2009;27:Abstract 5146.
169. Lee J, Ahn J, Lim H, et al. Multicenter prospective phase II study of sunitinib in non-clear cell type renal cell carcinoma (abstract). *J Clin Oncol* 2011;29 (7\_suppl):Abstract 325.
170. Stadler WM, Figlin RA, McDermott DF, et al. Safety and efficacy results of the advanced renal cell carcinoma sorafenib expanded access program in North America. *Cancer* 2010;116:1272-1280.
171. Beck J, Bajata E, Escudier B, et al. A large open-label, non-comparative phase III study of the multi-targeted kinase inhibitor sorafenib in European patients with advanced renal cell carcinoma (abstract): *Eur J Cancer*. 2007;(Suppl 7):244:Abstract: 4506.
172. Unnithan J, Vaziri S, Wood DP, Jr; et al. Characterization of type II papillary renal cell carcinoma and efficacy of sorafenib (abstract). *Genitourinary Cancers Symposium* 2008:Abstract 409.
173. Gordon MS, Hussey M, Nagle RB, et al. Phase II study of erlotinib in patients with locally advanced or metastatic papillary histology renal cell cancer: SWOG S0317. *J Clin Oncol* 2009;27:5788-5793.
174. Chowdhury S, Matrana MR, Tsang C, et al. Systemic therapy for metastatic non-clear cell renal cell carcinoma: recent progress and future direction. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:853-869.

175. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005;23:2763-2771.
176. Chevillet JC, Lohse CM, Zinke H, et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003;27:612-624.
177. Chevillet JC, Lohse CM, Zinke H, et al. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol* 2004;28:435-441.
178. Shuch B, Bratslavsky G, Linehan WM and Srinivasan R, Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma: A Comprehensive Review of the Biology and Current Treatment Strategies. *The Oncologist* 2012;17:46-54.
179. Dutcher JP and Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol* 2010.
180. Nanus DM, Garino A, Milowsky MI, et al. Active chemotherapy for sarcomatoid and rapidly progressing renal cell carcinoma. *Cancer* 2004;101:1545-1551.
181. Haas N, Manola J, Pins M, Liu G, McDermont D, Nanus D, Heat E, Wilding G, Dutcher J. ECOG 8802: Phase II trial of doxorubicin (Dox) and gemcitabine (Gem) in metastatic renal cell carcinoma (RCC) with sarcomatoid features (abstract). *ASCO Genitourinary Cancers Symposium 2009:Abstract 285*.
182. Dutcher JP and Nanus D. Long-term survival of patients with sarcomatoid renal cell cancer treated with chemotherapy. *Med Oncol* 2011;28:1530-1533.
183. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol* 2012;29:761-767.
184. Richey SL, Ng C, Lim ZD, et al. Durable remission of metastatic renal cell carcinoma with gemcitabine and capecitabine after failure of targeted therapy. *J Clin Oncol* 2011;29:e203-205.
185. Tannir NM, Thall PF, Ng CS, 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;180:867-872;discussion 872.
186. Stadler WM, Halabi S, Ernstoff MS, et al. A phase II study of gemcitabine (G) and capecitabine (C) in patients with metastatic renal cell cancer (mRCC): A report of Cancer and Leukemia Group B #90008 (abstract). *J Clin Oncol (Meeting Abstracts)* 2004;22: Abstract 4515.
187. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, et al. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. *Urology* 2007;70:878-882.
188. Watanabe IC, Billis A, Guimaraes MS, et al. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007;20:914-920.
189. Srigley JR and Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. *Mod Pathol* 2009;22 Suppl 2:S2-S23.
190. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, et al. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma: a nationwide survey in Japan. *J Urol* 2006;176:40-43; discussion 43.
191. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, et al. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. *Eur Urol* 2007;52:1140-1145.

192. Gupta R, Billis A, Shan RB, et al. Carcinoma of the Collecting Ducts of Bellini and Renal Medullary Carcinoma: Clinicopathologic Analysis of 52 Cases of Rare Aggressive Subtypes of Renal Cell Carcinoma With a Focus on Their Interrelationship. *Am J Surg Pathol* 2012;36:1265-1278.
193. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al, Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Etudes des Tumeurs Uro-Genitales) study. *J Urol* 2007;177:1698-1702.