

CAPÍTULO 23 - TUMORES RENALES



Capítulo 23

TUMORES RENALES

- Dr. Cesar Vicherat M., Dr. Rodrigo Canales R.,
- Dr. Daniel Morán V., Dr. Juan Carlos Rojas B.

- Hospital El Carmen de Maipú

Generalidades - clasificación - clínica

Dr. Cesar Vicherat M.

El Cáncer Renal representa actualmente el 2 a 3% de todos los cánceres, siendo el Carcinoma de Células Renales (CCR) el más frecuente, alcanzando un 90% de estos. Ocupa el tercer lugar de prevalencia entre las neoplasias malignas urológicas, después de los cánceres de próstata y vejiga respectivamente. Afecta dos veces más a hombres que a mujeres y la edad promedio de presentación es entre los sesenta y setenta años de edad. En Chile, la incidencia es de 5/100.000 habitantes, observándose tendencia ascendente en la tasa de mortalidad ⁽¹⁻⁴⁾.

Son importantes factores de riesgo el tabaco, la obesidad y la hipertensión arterial. Los antecedentes familiares constituyen un factor de riesgo, pero sólo muestran una correlación causal del 4 a 5% en pacientes con Cáncer Renal. Se discute actualmente el rol que juegan algunos factores protectores, como el consumo de alcohol en forma moderada ⁽⁵⁾. El diagnóstico incidental es cada vez más frecuente gracias al uso habitual de la Ecotomografía y Tomografía Axial Computarizada (TAC). Esto ha permitido pesquisar tumores más pequeños, en estadio clínico precoz, lo que implica un tratamiento más conservador y mejor pronóstico.

La clasificación de neoplasias renales ha evolucionado considerablemente en las últimas dos décadas. Desde comienzos de los 80 con la clasificación de Mostofi, pasando por la de Mainz en 1986, Heidelberg en 1997 y OMS en 2004. Los cambios entre cada una son importantes debido a un mejor conocimiento de la morfología, las características genéticas y moleculares de los tipos histológicos, con ello se ha modificado el pronóstico de los tumores renales.

La clasificación histológica de la OMS del 2016 ⁽⁵⁾, se presenta a continuación:

Clasificación histológica de tumores renales (OMS - 2016) (Moch H, Humphrey PA, Ulbright TM, Reuter VE : WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs (4° edición). IARC: Lyon 2016).

Tumores de células renales

- Carcinoma renal de células claras
- Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial maligno
- Carcinoma papilar de células renales
- Carcinoma cromóforo de células renales
- Carcinoma de conductos colectores de Bellini
- Carcinoma medular renal
- Carcinoma de células renales con translocación de la familia MiT
- Carcinoma de células renales con deficiencia de succinato deshidrogenasa
- Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
- Carcinoma de células renales tubuloquístico
- Carcinoma de células renales asociado a enfermedad quística adquirida
- Carcinoma de células renales papilar de células claras
- Carcinoma de células renales asociado a leiomiomatosis hereditaria
- Carcinoma de células renales inclasificable
- Adenoma papilar
- Oncocitoma

Tumores metanéfricos

- Adenoma metanéfrico
- Adenofibroma metanéfrico
- Tumor estromal metanéfrico

Tumores nefroblásticos y tumores quísticos que principalmente se presentan en niños

- Restos nefrogénicos
- Nefroblastoma
- Nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado
- Nefroma quístico pediátrico

Tumores mesenquimales

Principalmente pediátricos

- Sarcoma de células claras
- Tumor rabdoide
- Nefroma mesoblástico congénito
- Tumor renal osificante de la infancia

Principalmente de adultos

- Leiomioma (incluyendo los de la vena renal)
- Sarcoma sinovial
- Angiosarcoma - Rhabdomyosarcoma - Histiocitoma fibroso maligno
- Hemangiopericitoma - Osteosarcoma - Leiomioma - Hemangioma
- Angiomiolipoma y angiomiolipoma epitelioides - Linfangioma
- Tumor de células yuxtaglomerulares - Schwannoma
- Tumor renomedular de células intersticiales (fibroma medular)
- Tumor fibroso solitario

Familia de tumores mixtos epiteliales y mesenquimales

- Nefroma quístico del adulto

- Tumor mixto epitelial y estromal

Tumores neuroendocrinos

- Tumor neuroendocrino bien diferenciado
- Carcinoma neuroendocrino de células grandes
- Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas
- Paraganglioma

Tumores misceláneos

- Neoplasias hematopoyéticas renales
- Tumores de células germinales

Tumores metastásicos a riñón

Tumores Renales Benignos

Son neoplasias renales llamadas de “comportamiento benigno”, por su nulo o bajo potencial metastásico, pero pueden alcanzar tamaños voluminosos con consecuente efecto de masa y compromiso de los órganos vecinos o complicaciones importantes, generalmente hemorrágicas. El diagnóstico diferencial (clínico e imagenológico) con una neoplasia maligna, puede ser difícil, y es el patólogo finalmente quien lo establece al estudiar la pieza quirúrgica ⁽⁶⁾.

Oncocitoma

Tumor sólido benigno más común de este grupo, constituye el 5% de los tumores renales, afectando mayormente a hombres que a mujeres en relación 2:1 y con edades de presentación entre los 10 y 94 años. El clásico Oncocitoma es un tumor benigno sin potencial metastásico. Deriva del túbulo distal renal, tal como el CCR cromóforo, pero no hay evidencia de transformación maligna.

Microscópicamente predominan las células grandes eosinofílicas, cuyo citoplasma tiene un alto contenido de mitocondrias (Oncocitos). Macroscópicamente, de un color levemente café y homogéneo, presenta pseudocápsula y cicatriz central, hemorragia tumoral en un 20 a 30% y

extensión a la grasa perirrenal en un 11 a 20%. Más del 95% de estos tumores presentan diploidía celular y alteraciones del ADN, distintas a lo observado en CCR. El estudio imagenológico habitualmente es incapaz de sugerir el diagnóstico. En la Tomografía se observa como lesión sólida, homogénea, ocasionalmente con una cicatriz estrellada central, pero es insuficiente para diferenciar al Oncocitoma del CCR. La Resonancia Nuclear Magnética (RNM) tampoco aporta al diagnóstico diferencial. Se describen 4 características angiográficas que sugieren su diagnóstico:

- 1.- Un anillo lúcido creado por la cápsula tumoral
- 2.- Patrón capilar homogéneo con densidad similar al parénquima renal
- 3.- Distribución homogénea del material de contraste en el tumor, sin acúmulos ni shunts arteriovenosos.
- 4.- Apariencia en “radios de rueda” de las arterias que lo irrigan.

La coexistencia entre Oncocitoma, CCR y Carcinomas cromóforos respectivamente puede dificultar su evaluación y diagnóstico diferencial, orientando su manejo a conductas más agresivas.

No existen diferencias clínicas significativas, entre Oncocitoma y CCR, su diagnóstico es histopatológico. La Inmunohistoquímica (principalmente marcador CK7) y el estudio citogenético son de gran ayuda para el diagnóstico diferencial con el CCR cromóforo. Es un tumor habitualmente asintomático y su hallazgo suele ser incidental, tal como ocurre con CCR. La Nefrectomía Parcial o Radical, dependiendo del tamaño y localización del tumor, constituyen el tratamiento de elección, tal como si fuera CCR.

Adenoma Metanéfrico

Tumor benigno, de descripción reciente, infrecuente, representa el 0.2% de las neoplasias renales epiteliales del adulto. Imagenológicamente suele ser indistinguible de CCR. Habitualmente unilateral y unifocal, es de tamaño pequeño, aunque puede alcanzar mayores volúmenes. Su distribución por grupo etario es diversa, aunque es más común entre la cuarta y sexta década de la vida.

Macroscópicamente presenta coloración gris o amarillenta. Histológicamente está formado por células cuboideas pequeñas e intensamente basófilas dispuestas en acinos y túbulos. En relación a la clínica, puede presentarse con hematuria, dolor en flanco o masa palpable. Ocasionalmente puede manifestarse por síndromes paraneoplásicos, como Policitemia e Hipercalcemia, sin embargo, suele ser de aparición incidental en los estudios de imágenes ya mencionados. El diagnóstico es anatomopatológico, en el estudio de pieza operatoria de la nefrectomía. Presenta una variante que

es el Adenofibroma en que el desarrollo del componente estromal es mayor.

Angiomiolipoma

Tumor benigno poco frecuente, presente en el 0,1 a 0,3% de la población general. Se origina desde la cresta neural, deriva de células epitelioideas perivasculares. Tiene tres componentes según su nombre lo indica: tejido adiposo, músculo liso y vasos sanguíneos de pared delgada. Se le conocía como *hamartoma*, sin embargo, al ser una proliferación monoclonal, es considerada una neoplasia. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres de edad media en una relación 4:1 con varones. De presentación excepcional antes de la pubertad, razón por la cual, su crecimiento se asocia a factores hormonales. En un 50% de los casos, se observa relacionado a la esclerosis tuberosa. Generalmente es de tamaño pequeño (< de 4 cm), pero en ocasiones puede ser de gran dimensión o múltiples.

El diagnóstico es imagenológico. La Ecotomografía permite sospecharlo y la TAC confirmarlo. La nitidez de la imagen es mayor en la medida que el contenido adiposo del tumor predomine. Angiomiolipomas pobres en grasa, pueden ser confundidos con CCR. La inmunohistoquímica puede ser necesaria para establecer su diagnóstico, presentando marcador + para HMB45 y negativos para CK y EMA (marcadores epiteliales).

La principal complicación de los Angiomiolipomas es el sangramiento perirrenal, cuadro que puede ser de extrema gravedad y requerir de tratamiento inmediato. **Síndrome de Wunderlich** se denomina a la hemorragia retroperitoneal masiva proveniente desde este tumor. La hemorragia espontánea constituye una asociación relativamente frecuente con Angiomiolipoma, incluso más que con CCR.

El tratamiento depende de la presentación del tumor, tamaño, función renal y estado de gravidez. La Angioembolización Renal selectiva es el tratamiento de elección en caso de hemorragia aguda. En el tratamiento electivo de tumores grandes, la embolización y la cirugía parcial mínimamente invasiva, constituyen las primeras elecciones.

Tumores Renales malignos

El Carcinoma de Células Renales deriva del epitelio que recubre los túbulos renales. Cada uno de ellos es claramente diferenciable del otro por su morfología, inmunohistoquímica y biología.

Se revisan los tres tumores más frecuentes de este grupo: carcinoma de células claras, carcinoma papilar y carcinoma de células cromóforas ⁽⁶⁻⁸⁾:

Carcinoma Renal de Células Claras (CCRc)

Es la variante histológica más frecuente con un 75% de todos los casos de Cáncer Renal, representando el 2% de los cánceres del adulto. Afecta principalmente entre la quinta y sexta décadas de la vida, con una relación mayor para hombres que mujeres (2:1). Hoy en día la mayoría se presenta sin metástasis a distancia al momento del diagnóstico, gracias al uso masivo de técnicas de imágenes antes mencionadas, aunque puede tener invasión de grasa perirrenal, vena renal o vena cava. En un 1% de los casos puede ser bilateral.

Macroscópicamente corresponde a tumor sólido, localizado hacia la periferia renal. Al corte presenta color amarillo brillante o naranja pálido. En ocasiones puede tener zonas hemorrágicas, necróticas o formaciones quísticas. Microscópicamente se observan células de citoplasma claro, ricas en glicógeno, contenido eosinofílico o mixto. La característica principal del estroma es una importante red capilar.

Citogenética evidencia alteración en cromosoma 3p y mutación del gen VHL en cromosoma 3p25.

En relación a la inmunohistoquímica, los marcadores utilizados son citoqueratinas (CK) de bajo peso molecular y Vimentina.

Por su parte las características del núcleo y nucléolo originan la **Clasificación de Fuhrman**⁽⁷⁾ y la **Clasificación de ISUP/WHO** (International Society of Urologic Pathologists) que en la actualidad ha reemplazado a la de Fuhrman en cuanto a valor pronóstico.

CLASIFICACION DE FUHRMAN

Fuhrman 1 Núcleo pequeño (10u) redondeado y uniforme, con nucléolo ausente o no prominente.

Fuhrman 2 Núcleo de tamaño medio (15u) contorno levemente irregular, nucléolo pequeño.

Fuhrman 3 Núcleo grande (20u) e irregular con nucléolo prominente.

Fuhrman 4 Núcleo grande, multilobulado, con cromatina en grumos gruesos, nucléolo prominente.

Tabla 1. Clasificación de Fuhrman para tumores renales.

GRADO NUCLEAR (ISUP y WHO)

Grado 1. Nucléolos ausentes o inconspicuos y basofílicos a un aumento X400

- Grado 2.** Nucléolos conspicuos y eosinofílicos a un aumento X400 y visibles, pero no prominentes a un aumento X100
- Grado 3.** Nucléolos conspicuos y eosinofílicos a un aumento de X100
- Grado 4.** Hay pleomorfismo nuclear extremo, células gigantes multinucleadas y/o diferenciación sarcomatoide o rabdoide

Tabla 2. Clasificación ISUP/WHO

Carcinoma Renal Papilar (CCRp)

Corresponde al segundo en prevalencia dentro de los cánceres de células renales, representando entre un 10 a 15% de ellos. Suelen ser multifocales y en un 1% de los casos, bilateral. En general suele tener mejor pronóstico que el de CCR, salvo la transformación Sarcomatoide.

Macroscópicamente corresponden a tumores bien delimitados, encapsulados, generalmente periféricos al riñón y confinados a éste. Friables, de superficie rojiza marrón. Se caracterizan por presentar zonas necrohemorrágicas. Ocasionalmente se observan quistes en la superficie tumoral. Angiográficamente la mayoría son hipovasculares.

La histología típica de este tumor es papilar, y según su morfología se dividen en:

- Tipo 1, el más frecuente, se caracteriza por epitelio cuboidal bajo, células con escaso citoplasma y bajo grado nuclear.
- Tipo 2, presenta epitelio columnar pseudoestratificado, células con abundante citoplasma eosinófilo y núcleos de alto grado. Presenta peor pronóstico que el tipo 1.

El estudio citogenético de carcinoma papilar muestra trisomías de cromosomas 7, 17 y pérdida de Y. No presenta alteraciones del cromosoma 3 a diferencia del Carcinoma Renal de Células Claras. Tanto CCRp como CCRc comparten varios marcadores inmunohistoquímicos, sin embargo, el Carcinoma Papilar presenta positividad para CK7 y de racemasa (p504S), en cambio, no sucede así con Carcinoma Renal de Células Claras. Por su parte el Carcinoma Papilar tipo 1 y 2 resultan positivos con CD10, con el marcador de carcinoma renal (*RCCm*).

Carcinoma Cromóforo (CCRch)

Corresponde al 5% de los carcinomas renales. No tiene predilección por sexo y se presenta en edades similares al de CCR de Células Claras, y de mejor pronóstico que éste último a grado y estadio

similar. Macroscópicamente se observa un tumor sólido, circunscrito, cortical, de color café. 10 a 15% presentan área central cicatricial, similar al Oncocitoma, con el cuál se puede plantear diagnóstico diferencial. Histológicamente se distinguen dos tipos celulares: el típico o Cromóforo Clásico y el Eosinofílico. En el primero, las células cromóforas corresponden a células claras con abundante citoplasma de aspecto espumoso, y halo perinuclear. Los organelos están desplazados con mayor frecuencia hacia la periferia dando a la membrana celular aspecto prominente. En el tipo Eosinofílico, las células son más pequeñas y su citoplasma contiene finos gránulos eosinófilos. El núcleo en ambas células es hiper cromático y con cierta frecuencia doble, grandes, sin nucléolo prominente y con baja actividad mitótica.

Su arquitectura es sólida y carente de la extensa red vascular de los CCR. En un 5 a 25% existe transformación Sarcomatoide.

La citogenética muestra pérdida de cromosomas 1 e Y, pérdidas combinadas en cromosomas 1,2,6,10,12,13,14,17 y 21 y mutaciones en el gen TP53 en el 27% de los casos.

Diagnóstico diferencial en tumores renales con células granulares (eosinofílicas)

CCR convencional	CCR cromóforo	Oncocitoma
<i>Histoquímica</i>	<i>Histoquímica</i>	<i>Histoquímica</i>
- Áreas con células claras	- Áreas con células y patrón característico	- No áreas de células claras o de cromóforo
- Hierro coloidal negativo (o débil y focal)	- Hierro coloidal positivo: intenso y difuso	- Hierro coloidal negativo (o apical)
<i>Inmunohistoquímica</i>	<i>Inmunohistoquímica</i>	<i>Inmunohistoquímica</i>
- CK 7: Usualmente negativa	- CK 7: Positiva	- CK 7: Negativa
- Vimentina: Positiva	- Vimentina: Usualmente negativa	- Vimentina: Usualmente negativa
- CD10: positivo	- CD10: Usualmente negativo	- CD10: Negativo

Tabla 3. Diagnóstico diferencial en tumores renales con células eosinofílicas

Factores de Riesgo

Obesidad: Alrededor de un 40% de los pacientes con CCR presentan algún grado de obesidad o sobrepeso. El índice de masa corporal (IMC) y el perímetro abdominal permiten objetivar esta relación. Ambas mediciones muestran mayor relación causal en mujeres que en hombres.

En el obeso aumentan los niveles séricos de hormonas esteroidales y del factor de crecimiento derivado de insulina tipo I (IGF-I). Estas alteraciones podrían generar cambios, como aumento de adipocitoquinas (por aumento de los niveles plasmáticos de insulina) llevando a respuesta inflamatoria crónica y aumento de peroxidación lipídica que induciría a mutación del ADN, favoreciendo oncogénesis ^(6,7).

Tabaquismo: Entre un 20 a 30% de CCR reconocen como causa el hábito tabáquico. Se ha demostrado riesgo relativo de 1,5 para hombres y de 1,2 para mujeres. Riesgo directamente relacionado con dosis diaria de tabaco. Así, grandes fumadores, sobre 20 cigarrillos por día, aumentan el riesgo de presentar CCR al doble. Por otro lado, 15 años después de dejar el consumo de cigarrillos, el riesgo de presentar CCR disminuye entre un 15 y un 30% ^(7,8).

Hipertensión arterial: Actualmente, diversos estudios han demostrado relación entre incidencia de CCR e hipertensión arterial, aunque en gran parte de estos trabajos no ha sido posible separar las dos variables implicadas: hipertensión arterial y tratamiento respectivo, se ha concluido que ninguno de los fármacos antihipertensivos, en uso actual, está consistentemente relacionado al riesgo de presentar cáncer renal.

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales hipertensión arterial puede llevar a presentar un tumor renal, aún no son claramente conocidos, aunque se propone que la injuria renal crónica más la inflamación secundaria a hipertensión y a cambios metabólicos como funcionales en túbulo renal como los factores que intervendrían en aumentar la susceptibilidad a los efectos de carcinógenos ⁽⁷⁻⁹⁾.

Genéticos: La carga genética heredada puede causar tumores en pacientes jóvenes y a menudo con compromiso bilateral. Aunque sólo un 4% de los CCR explican como causa alguna predisposición genética. El antecedente familiar de CCR, particularmente si el diagnóstico en el familiar fue a corta edad, con múltiples tumores y/o afectación bilateral, puede sugerir CCR hereditario ⁽¹⁰⁾.

En los últimos veinte años se han producido avances significativos en el conocimiento del desarrollo de las formas hereditarias de CCR, identificando supresores tumorales y oncogenes. Cuadros hereditarios (*Tabla 4*) que implican factor de riesgo para desarrollar CCR son: Enfermedad de *Von Hippel Lindau*, Carcinoma papilar hereditario, Leiomiomatosis hereditaria y el Síndrome de *Birt Hogg Dubé* ⁽⁶⁾.

SINDROME

GENETICA

MANIFESTACION CLINICA

Von Hippel-Lindau	Gen VHL Cromosoma 3p25 – 26	Cáncer Renal de Células Claras Hemangioblastomas del SNC Angiomas de la Retina Feocromocitoma
CCR Papilar Hereditario	c-MET proto-oncogene Cromosoma 7q31	CCR Papilar tipo 1
Leiomiomatosis Hereditaria	Fumarato Hidratasa Cromosoma 1q42	CCR Papilar tipo 2 Leiomiomas Cutáneos Leiomiomas Uterinos CCR Cromóforo Oncocitoma
Birt-Hogg-Dubé	Gen BHD1 Cromosoma 17p12q11	Tumor Oncocítico Híbrido CCR Células Claras (ocasional) Fibrofoliculomas Cutáneos Quistes Pulmonares Neumotórax Espontáneo

Tabla 4. Síndromes Hereditarios con Riesgo de Cáncer de Células Renales

Otros: Un número importante de otros factores han sido mencionados: virales, dietéticos, químicos, pero ninguno de ellos ha sido claramente identificado como responsable específico de CCR ⁽⁶⁾:

- Químicos: Hidrocarburos, Tricloroetileno.
- Exposición Ocupacional: Metales, Químicos, Imprenta
- Exposición a Asbesto, Cadmio
- Radioterapia
- Dieta: Rica en grasas y proteínas, Pobre en frutas y verduras

Clínica

El Carcinoma de Células Renales puede presentar diversos signos y síntomas (Tabla 5). En estadios precoces, es muy pobre en sintomatología. Por su localización retroperitoneal, muchas masas renales permanecen no palpables hasta avanzada la enfermedad. Actualmente cerca del 60% de las

masas renales son detectadas de manera incidental, por lo que la mayoría de los pacientes son asintomáticos ⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Los síntomas asociados al cáncer renal se relacionan a crecimiento tumoral, hemorragia, metástasis y/o síndromes paraneoplásicos (Tabla 6). Dolor en el flanco puede ocurrir por hemorragia (hematoma perirrenal), obstrucción por coágulos, o en enfermedad localmente avanzada. La triada clásica compuesta por dolor en flanco, hematuria (hasta 40% de los pacientes) y masa palpable se presenta solo en el 9% de los pacientes y sugiere enfermedad localmente avanzada ⁽¹¹⁾. Así, algunos autores, la han calificado como la “tríada del demasiado tarde”.

Hematuria macro o microscópica se observa en 40 a 60% de los pacientes. Cuando es severa, con coágulos, se manifiesta con cólico renal. Masa abdominal o en flanco, se asocia habitualmente a tumores del polo inferior, palpable, especialmente en pacientes delgados, o a grandes masas, palpables, a veces visibles a la inspección, en pacientes caquéticos con tumores avanzados ⁽⁹⁾. La presencia de varicocele de inicio súbito o que no desaparece con el decúbito se puede presentar hasta en el 11% de los pacientes ⁽¹²⁾ y se produce por obstrucción de la vena gonadal a nivel de su desembocadura en la vena renal. En caso de compromiso de la vena cava inferior se puede producir edema bilateral de extremidades inferiores, ascitis, disfunción hepática y tromboembolismo pulmonar.

Otros síntomas de enfermedad avanzada corresponden a baja de peso, fiebre, sudoración nocturna, varicocele no reductible, edema de ambas extremidades inferiores (secundario a compromiso venoso). Adenopatía cervical o síntomas como dolor óseo o tos persistente son menos frecuentes.

De diagnóstico incidental	Diagnóstico por Imágenes
Crecimiento Tumoral	Hematuria Dolor del Flanco Masa abdominal Hematoma Perirrenal
Metástasis	Dolor óseo Tos persistente Adenopatía Cervical Baja de peso, fiebre, sudoración nocturna Edema de Extremidades Inferiores (bilateral)
Obstrucción vena cava inferior	Varicocele no reductible, o derecho
Síndromes Paraneoplásicos	Hipercalcemia Hipertensión Arterial Policitemia Síndrome de Stauffer

Tabla 5. Presentación Clínica del Cáncer renal ⁽⁶⁾

Síndromes paraneoplásicos

Los Síndromes Paraneoplásicos (SPN) son definidos como una constelación de síntomas y signos clínicos que ocurren en pacientes con una neoplasia conocida, los cuales afectan a órganos diferentes de los comprometidos por el tumor primario, y no están relacionados con el avance local ni distante del cáncer, como tampoco son causadas por deficiencias nutricionales o infecciones^(14,15). Esta vinculación (CCR y SPN) llevó al CCR a hacerse acreedor del título de “el tumor del internista” a raíz de su frecuente relación con una diversidad de manifestaciones clínicas asociadas a estos síndromes. El término “paraneoplasia” se utilizó por primera vez en 1949 por *Guichard y Vignon* en el momento en que describieron el diagnóstico diferencial de una paciente con neuropatía central y periférica en el contexto de metástasis de un cáncer de cérvix.

Los SPN se encuentran aproximadamente en el 20% de los pacientes con diagnóstico reciente de CCR y pueden alcanzar hasta un 40% durante la historia natural de la enfermedad, especialmente en estadios más avanzados⁽¹⁵⁾. Algunos de estos tumores están ligados a una diversidad de estos síndromes, que se pueden presentar en forma aislada, o lo más frecuentemente, asociados entre ellos.

SINDROME	%
Elevación de la VHS	55,6
Hipertensión arterial	37,5
Anemia	36,3
Caquexia, baja de peso	34,5
Pirexia	17,2
Disfunción hepática	14,4
Hipercalcemia	4,9
Policitemia	3,5
Neuromiopatía	3,2
Amiloidosis	
Otros	2,0

Tabla 6. Manifestaciones Paraneoplásicas del Cáncer Renal⁽¹⁴⁾.

Es importante valorar y reconocer los síndromes paraneoplásicos puesto que nos permiten sospechar el diagnóstico de un RCC subyacente no detectado, afectando las decisiones clínicas de tratamiento, la respuesta a las mismas y el seguimiento posterior de la enfermedad. ⁽¹⁴⁻¹⁹⁾.

Dentro de los SPN podemos identificar diferentes mecanismos por los cuales se producen estos fenómenos. Pueden ser en base a sustancias biológicamente activas como hormonas, pro-hormonas o sustancias con actividad “tipo-hormona”. En general son proteínas que son secretadas directamente por el tumor o moduladas por el sistema inmune a través de la producción de inmuno-complejos. Otros mecanismos permanecen en el espectro de causas poco esclarecidas ⁽¹⁵⁾.

Cabe destacar que la base biológica de algunos de estos síndromes en el CCR está relacionada con la intervención de citokinas, como la interleukina-6 (IL-6), la cual se eleva hasta en un 80% de los pacientes y confiere un peor pronóstico. Tendría directa intervención en la aparición de fiebre, Síndrome de Stauffer, trombocitosis y anemia ⁽²⁰⁾. Sin embargo, los mecanismos específicos por los cuales se manifiestan los SPN aún son motivo de mayor análisis.

Hipercalcemia

Dentro de los SPN, la elevación del calcio ha sido uno de los más estudiados, ya que se ha descrito en una serie de otras neoplasias malignas como cáncer de mama, pulmón y vejiga. La presencia de hipercalcemia en cáncer renal se describe en un 4,9% en los últimos reportes, pero se ha descrito hasta en un 13- 20% en series más antiguas ^(21,22). A pesar de que dentro de los pacientes que debutan con hipercalcemia el 75% presentan carcinomas renales de alto grado y la mitad presentan metástasis al momento del diagnóstico, este síndrome paraneoplásico no ha mostrado ser un marcador de pronóstico de sobrevida ⁽²³⁾.

La hipercalcemia se puede clasificar según su fisiopatología en:

- *Hipercalcemia en base a la presencia de hormonas circulantes*, como el péptido relacionado a PTH (PTH-rp).
- *Hipercalcemia localizada osteolítica*, causada por factores paracrinos como prostaglandinas secretadas por el tumor.

El PTH-rp es una poli-hormona de la familia de la paratohormona, familia la cual posee diversas actividades en relación a su splicing alternativo del transcrito primario. Las proteínas del tipo PTH-rp tienen la capacidad de tener control sobre la proliferación celular, muerte y diferenciación de

muchos tipos celulares. La acción principal de estas proteínas es el aumentar la resorción ósea (acción pro-osteoclástica), aumentar la reabsorción de fosforo y disminuir el clearance renal de calcio.

El cuadro clínico va desde síntomas inespecíficos leves como la astenia, cefaleas, inapetencia, náuseas, y constipación, pudiendo llegar a síndromes confusionales, incluso hasta el coma. Cuando el calcio excede los 18mg/dL ocurre la muerte ⁽²²⁾.

El laboratorio clásico de este síndrome es con niveles de calcio plasmático elevado junto a un descenso en los de fosforo y cloro, baja PTH o en el límite inferior y niveles altos de fosfatos en orina. La resolución quirúrgica del tumor hace remitir generalmente este cuadro, y a excepción de los cuadros severos la hipercalcemia no necesita tratamiento farmacológico, siendo la hidratación con soluciones fisiológicas suficiente para lograr mantener niveles seguros de calcio en sangre.

Hipertensión arterial y policitemia

Definida como la aparición o el deterioro de esta condición preexistente ⁽²¹⁾. La hipertensión arterial es otro síndrome importante comúnmente encontrado en los pacientes con CCR, presentándose hasta en un 37,5% de los pacientes que presentan un cuadro paraneoplásico concomitante.

La hipertensión asociada a CCR puede ser secundaria directamente al aumento de la producción de renina por parte del tumor o asociado a la isquemia del parénquima renal; secundario a la compresión o encarcelamiento de la arteria renal o una de sus ramas, lo que conduce a una estenosis arterial; o una fistula arteriovenosa dentro del tumor. Causas menos comunes incluyen la policitemia, hipercalcemia, obstrucción ureteral y el aumento de la presión intracraneana asociado a metástasis cerebrales ⁽⁶⁾.

La presencia de hipertensión ha sido asociada tanto a tumores renales órgano confinados como también en el caso de la enfermedad metastásica y se resolvería con la nefrectomía (en promedio dentro del mes siguiente a la cirugía). La presencia aislada de HTA como SPN estaría asociada al estadio tumoral, pero requiere mayores estudios para determinarlo con certeza ⁽²²⁾.

Policitemia

La policitemia, definida como un hematocrito >50% en hombre y >36% en mujeres ⁽²³⁾, está presente en 1 a 8% de los pacientes con CCR ⁽⁷⁾. Puede estar asociada a un incremento en la producción de

eritropoyetina, ya sea directamente por el CCR o por el parénquima adyacente en respuesta a la hipoxia inducida por el crecimiento tumoral; y en base a algunos estudios, pudiera predecir la respuesta a la inmunoterapia ⁽²⁴⁾. Tanto la presencia de HTA y policitemia, estarían relacionadas con la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) ⁽²³⁾.

Síndrome de Stauffer

Descrita en 1961, es uno de los síndromes más singulares asociados al CCR. La disfunción hepática no metastásica ha sido reportada entre un 3-20% de los casos. La mayoría de los pacientes presentan una elevación de las fosfatasas alcalinas séricas, 67% tienen un aumento del tiempo de protrombina o hipoalbuminemia, y entre un 20 – 30% presentan niveles de bilirrubinemia o transaminasas elevadas. Otros hallazgos comunes incluyen trombocitopenia y neutropenia ⁽¹⁵⁾.

Es común la presencia de síntomas típicos como fiebre y baja de peso, así también en algunos pacientes se encuentran pequeñas áreas de necrosis hepática. En este contexto, la presencia de metástasis hepáticas debe ser descartada.

La realización de una biopsia debe ser realizada cuando esté indicada, la que frecuentemente demuestra una hepatitis inespecífica asociada a una importante infiltración linfocítica del tejido hepático. Niveles elevados de IL-6 han sido encontrados y hace pensar que esta y otras citocinas pudieran jugar un rol patogénico ⁽²⁰⁾. La función hepática se normaliza después de la nefrectomía entre un 60–70% de los casos. La persistencia del cuadro, o la recurrencia de la disfunción hepática, es casi siempre indicativa de la presencia de tumor viable, y por lo tanto representa un mal pronóstico.

Otras manifestaciones

Pirexia: Se presenta como un estado febril sin foco. Debido a que la hemorragia y necrosis es un fenómeno común en los cuadros de CCR, se cree que la fiebre estaría originada en el aumento de la reabsorción de las sustancias y desechos necróticos ⁽²⁶⁾

Anemia: En general, la presencia de anemia no parece ser secundaria a la pérdida de sangre crónica o hematuria persistente. Se presenta como una anemia normocítica-normocrómica, probablemente secundaria a mala alimentación, depresión de la medula ósea hematopoyética ⁽²⁶⁾, asociada a la producción tumoral de proteínas ligadoras de hierro, ferritina y lactoferrina ^(27,28). El

hematocrito de estos pacientes regresa a la normalidad luego de la nefrectomía.

Leucocitosis: Presente con cierta frecuencia, este SPN ha sido relacionado con la producción tumoral del factor de estimulación de colonias de granulocitos (*G-CSF*) que promueve el desarrollo de neutrófilos maduros por parte de las células progenitoras hematopoyéticas ⁽²⁹⁾.

Neuropatía: La neuropatía inducida por el CCR es un evento raro y puede deberse a la afección del nervio fémorocutáneo por una gran masa renal, lo que induce dolor intenso y parestesias de la cara anterolateral del muslo, puede ser tratada exitosamente con la resección cuidadosa del tumor primario con preservación del nervio ⁽³⁰⁾.

Entre otros cuadros clínicos asociados a los SPN se describen alteraciones poco frecuentes asociadas como la esclerodermia, alteraciones de la ferritina, hipoglicemia e hiperprolactinemia, amiloidosis y osteomalacia entre otros.

En general, el tratamiento de los SPN está asociado al tratamiento quirúrgico del CCR o terapia sistémica de los focos de metástasis. A excepción de la hipercalcemia, la terapia médica de estos síndromes no ha demostrado ser útil ⁽⁶⁾.

A pesar de que los SPN asociados al CCR son eventos conocidos que se presentan con cierta frecuencia al momento del diagnóstico o como factor desencadenante del estudio clínico de un paciente que demuestra la presencia de una neoplasia renal, destaca la existencia de escasas publicaciones y estudios realizados con el fin de conocer más en profundidad este amplio espectro de manifestaciones clínicas.

Diagnóstico

Laboratorio

Hallazgos como anemia, alteración en los parámetros de función hepática (Síndrome de Stauffer), aumento de lactato deshidrogenasa, aumento de fosfatasa alcalinas o aumento de la calcemia puede ser signos de enfermedad avanzada ⁽³¹⁾.

La estimación de la función renal es también un elemento importante, puesto que la presencia de enfermedad renal crónica tiene impacto en la elección del tratamiento. Se estima que entre en 20% y 40% de los pacientes mayores de 70 años con diagnóstico de CCR presentan ERC etapa III o superior ⁽³¹⁻³³⁾.

Si hay presencia de masa renal que compromete la zona central o invade el sistema colector, el estudio de la citología en orina asociado a una evaluación endoscópica de la lesión puede ser útil para descartar carcinoma urotelial.

Tomografía Axial Computarizada (TAC)

Se estima que el 50% de los mayores de 50 años tienen al menos una masa renal quística o sólida, la mayoría de estas benignas^(34,35). La tomografía computada multidetector (TCMD) es el examen de elección para la evaluación de pacientes con hematuria y sospecha de tumor renal, ya que permite hacer estudios multifásicos rápidos con buena diferenciación entre las estructuras con reconstrucciones multiplanares y en 3D⁽³⁶⁾.

La presencia de una masa renal sólida con un incremento mayor a 15 a 20 UH entre la fase pre-contraste y post-contraste es indicador de CCR. Por el contrario, una masa sólida con captación de -20 UH es indicativa de grasa y hace el diagnóstico de angiomiolipoma. Además, la TAC aporta información acerca de los límites tumorales, vasos renales, sistema colector y compromiso tumoral linfático o suprarrenal, lo que ayuda a la planificación quirúrgica⁽³⁷⁾.

Otra posibilidad es la aparición de una lesión quística, lo que determina la necesidad de diferenciar una lesión quística benigna de una maligna, para lo que nos basamos en la clasificación de Bosniak que divide las lesiones renales quísticas observadas en una TAC en 5 categorías dependiendo de la probabilidad de malignidad de la lesión, basado en las características de la pared de la lesión, presencia, grosor y contorno de tabiques, cantidad, características y localización de calcificaciones intralesionales y la presencia de componentes sólidos (*Tabla 7*).

CLASIFICACION DE BOSNIAK	CARACTERÍSTICAS RADIOLÓGICAS	RIESGO DE MALIGNIDAD
I	<ul style="list-style-type: none">• Densidad similar al agua• Pared delgada y homogénea• Sin septos• Sin calcificaciones• Sin hipercaptación	Benigno

II	<ul style="list-style-type: none"> • Algunos septos finos en los cuales se puede percibir hipercaptación • Calcificaciones finas en paredes o septos • Alta atención uniforme en lesiones < 3 cm con bordes definidos sin hipercaptación 	Benigno
III	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor cantidad de tabiques finos con presencia de mínimo realce asociado a un mínimo engrosamiento de septos o paredes • Puede contener calcificaciones nodulares, pero no hay realce con el contraste • Sin aumento en los tejidos blandos • Lesiones totalmente intrarrenales o < a 3 cm sin realce, bien delimitadas 	Seguimiento a 5 años. Algunos son malignos
III	<ul style="list-style-type: none"> • Masas quísticas indeterminadas con paredes irregulares engrosadas o septos en los que se pueda ver realce 	Cirugía vs. vigilancia activa Sobre el 50% son malignos
IV	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones con realce de componentes de tejido blando 	Cirugía

Tabla 7. Modificado de Campbell-Walsh, Urology, Tenth Edition. 2011; 10th revised edition

A pesar de la alta sensibilidad de la TCMD para el diagnóstico de CCR (cercana al 100% en masas mayores de 15 mm de diámetro), aproximadamente el 10% de las masas renales serán indeterminadas, por lo que necesitarán estudio imagenológico adicional. A su vez, cerca del 20% de las masas renales pequeñas, sólida e hipercaptantes, sugerentes de CCR en la TC, tienen un diagnóstico histológico postquirúrgico benigno como oncocitomas o angiomiolipomas pobres en grasa

(38)

Resonancia Nuclear Magnética (RNM)

Una alternativa aceptable a la TAC es la RNM, cuyos resultados son considerados comparables a los de la TAC por el Colegio Americano de Radiología, y ofrece algunas ventajas, como una resolución mejorada con contraste, posibilidad de realizar técnicas funcionales, la factibilidad de poder realizarla en pacientes con alergia al medio de contraste yodado y la ausencia de radiación ionizante, característica que cobra mayor importancia al momento de evaluar a pacientes

embarazadas⁽³⁹⁾. Una consideración importante con la RNM es la nefrotoxicidad inducida por gadolinio y la falla renal aguda que puede ocurrir en pacientes con enfermedad renal crónica preexistente, por lo que el método imagenológico ideal en pacientes con enfermedad renal crónica sigue siendo controversial⁽⁸⁾.

Ecotomografía Renal (Ultrasonografía)

Más del 80% de los tumores renales asintomáticos son diagnosticados de manera incidental mediante ultrasonografía⁽⁴⁰⁾, examen que cuenta con una sensibilidad del 70% para detección de tumores renales mayores a 1,5 cm⁽⁴¹⁾. Sin embargo, cuenta con la dificultad técnica de su realización en pacientes obesos, limitación de la visibilidad en pacientes con meteorismo intestinal, menos precisión en la descripción de tamaño y localización de la masa y el hecho de ser un examen operador y equipo dependiente.

Dentro de sus ventajas tenemos que es un examen económico, no invasivo y de fácil acceso. Además, nos permite poder diferenciar una lesión sólida de una quística. En el caso de este último, tiene la capacidad de diferenciar entre un quiste renal simple, que son las lesiones benignas renales más frecuentes (70% de las masas asintomáticas, entre 20% y 50% en la población general) y uno complejo, por lo tanto, potencialmente quirúrgico. Los elementos diagnósticos ecográficos de un quiste renal simple son una pared lisa, de forma redonda u oval, sin elementos hiperecoicos en su interior y con presencia de sombra acústica posterior.

Por su parte, la descripción de un quiste complejo debe incluir las características de la pared, cantidad y características de los septos, presencia de calcificaciones y de componentes sólidos en su estructura. A su vez, si las características de la lesión no son claramente compatibles con un quiste simple, el estudio se debe complementar con una TAC⁽⁶⁾.

Biopsia renal

La biopsia renal percutánea es un método diagnóstico que nos permite revelar la histología de la masa renal con una sensibilidad y especificidad del 92% y 90% respectivamente, teniendo un valor predictivo positivo del 99,8% en dos 2 metaanálisis⁽⁴²⁾. Sin embargo, existen reportes de biopsias renales percutáneas no diagnósticas (por material insuficiente, parénquima renal normal, fibrosis o necrosis) que oscilan entre el 10% y el 20%⁽⁴³⁾. Los resultados mejoran tras la repetición de la biopsia.

El actual aumento en el hallazgo incidental de tumores renales de pequeño tamaño asociado a la ampliación en las opciones de tratamiento mínimamente invasivas, como la termoablación, crioablación o la vigilancia activa, ha producido un nuevo interés por la utilización de la biopsia en masas renales en pacientes seleccionados, en los cuales el diagnóstico por imágenes es insuficiente. Aunque los estudios por imagen son la primera herramienta diagnóstica en el estudio de las masas renales, en muchos casos, la biopsia con aguja gruesa juega un rol crucial en la toma de decisiones clínicas. La biopsia de las masas renales pequeñas (cT1a) todavía genera controversias. Quienes se oponen a esta técnica cuestionan su seguridad y la correlación del diagnóstico patológico entre la biopsia y la extirpación completa de la masa. Por otra parte, las masas renales menores de 4 cm son benignas un 25% de los casos y muchos consideran que esto implica un alto número de pacientes que se operarán innecesariamente.

Así, se han establecido varias indicaciones para la realización de una biopsia renal, entre las que se incluyen:

- 1) Pacientes con un tumor probablemente maligno, pero en el cual no está indicada la cirugía.
- 2) Masa renal indeterminada, que puede ser benigna y por lo tanto no necesite tratamiento.
- 3) Masas pequeñas sólidas. Esto se sustenta en que mientras más pequeño es el tumor, es más probable que sea benigno.
- 4) Paciente con sospecha de masa renal metastásica. Aproximadamente un 7-13% de los pacientes con cáncer metastatizan al riñón.
- 5) Tumor renal irresecable, porque el tumor es localmente avanzado o porque es metastásico al diagnóstico. La biopsia es importante para determinar el subtipo histológico y guiar el tratamiento sistémico.
- 6) En pacientes con importantes comorbilidades, en el que es necesario conocer la relación riesgo/beneficio de una cirugía.
- 7) Masas en las que se plantee un tratamiento ablativo, en las que es necesario conocer el subtipo histológico, previo al tratamiento.

Durante el estudio de la biopsia renal hay que considerar:

- Subtipo histológico: El ratio de acierto en el subtipo histológico varía entre el 86 y 98% y la correlación interobservador es alta. Existen dificultades como, por ejemplo, en los tumores híbridos (cromóforo/oncocitoma), ya que dependen de la zona que se biopsie y también existen dificultades en diferenciar un oncocitoma de un cromóforo aún con la ayuda de la inmunohistoquímica. En los

tumores con células claras existen dificultades entre el carcinoma renal de células claras y el carcinoma túbulo-papilar de células claras.

- **El grado histológico:** La literatura refleja un comportamiento subóptimo de la biopsia renal para gradar los tumores renales en comparación con la pieza quirúrgica. La presencia de un bajo grado en la biopsia renal no excluye un alto grado en el estudio completo del tumor. Existe peor reproducibilidad interobservador. Identificar un alto grado en la biopsia renal tiene un alto valor predictivo positivo.
- **Lesiones oncocíticas:** Es particularmente difícil diferenciar estas entidades en las biopsias renales. En este caso se plantea el diagnóstico diferencial entre: oncocitoma, carcinoma híbrido, carcinoma cromóforo y carcinoma papilar tipo 2. En estos casos ayuda el uso de técnicas de inmunohistoquímica y, si persisten las dudas, obtener una nueva muestra y su análisis por un uropatólogo experto mejoran el diagnóstico.

Las complicaciones inherentes al procedimiento consisten en:

- **Sangrado:** Puede ocurrir en el sistema colector (produciendo hematuria micro o macroscópica en el 3,5% de los casos), subcapsular (caracterizado por dolor), o en el espacio perinéfrico, (produciendo hematoma y una potencial caída del hematocrito con necesidad de transfusión, 0,9% de los casos). Tal severidad de hemorragia requiere de una nefrectomía en el 0,01% de las situaciones. La mortalidad por sangramiento se asocia al 0,02%. La mayoría de los eventos hemorrágicos e reconocen 12 a 24 horas posterior a la biopsia ⁽⁴⁴⁾.
- **Dolor cólico y lumbar:** Si es persistente mayor a 12 horas (4%) es indicativo de obstrucción ureteral por coágulos o hematomas subcapsulares.
- **Fístulas arteriovenosas:** Generalmente son silentes y resuelven espontáneamente en 1 o 2 años. El diagnóstico se confirma con eco doppler o arteriografía.
- **Infección del tejido perirrenal:** Con una presentación del 0,2%, la mayoría de ellos se observa en pacientes con infecciones activas del parénquima renal.
- **Sembrado tumoral:** Extremadamente raro ⁽⁴⁵⁾.

Pronóstico

El estadio patológico es el factor predictor más importante de sobrevida en pacientes con cáncer renal.

Según la Clasificación TNM, la sobrevida a 5 años alcanza en promedio: T1 88-100%, T2-T3a 60%,

T3b 15-20% y T4 0-20% ⁽⁴⁷⁾, (ver tabla 8). La literatura nacional demostró para los pacientes con cáncer renal localizado tratados con Nefrectomía Radical Laparoscópica una sobrevida a 5 años de 80-90% ⁽⁷⁶⁾.

CLASIFICACIÓN

TNM

T	<i>TUMOR PRIMARIO</i>
TX	NO SE PUEDE EVALUAR TUMOR PRIMARIO
T0	AUSENCIA DE DATOS DE TUMOR PRIMARIO
T1	TUMOR MENOR O IGUAL A 7 CM EN SU DIMENSIÓN MÁXIMA, LIMITADO AL RIÑON
T1a	TUMOR MENOR O IGUAL DE 4 CM EN SU DIMENSIÓN MÁXIMA, LIMITADO AL RIÑON
T1b	TUMOR MAYOR DE 4 CM Y MENOR O IGUAL A 7 CM EN SU DIMENSIÓN MÁXIMA, LIMITADO AL RIÑON
T2	TUMOR MAYOR DE 7 CM EN SU DIMENSIÓN MÁXIMA, LIMITADO AL RIÑON
T2a	TUMOR MAYOR DE 7 Y MENOR O IGUAL DE 10 CM EN SU DIMENSIÓN MÁXIMA
T2b	TUMOR MAYOR DE 10 CM EN SU DIMENSIÓN MÁXIMA, LIMITADO AL RIÑON
T3	EL TUMOR SE EXTIENDE A VENAS IMPORTANTES O INVADE DIRECTAMENTE LAS GLÁNDULAS SUPRARENALES O LOS TEJIDOS PERIRRENALES, PERO NO TRASPASA LA FÁSCIA DE GEROTA
T3a	EL TUMOR SE EXTIENDE MACROSCÓPICAMENTE A LA VENA RENAL O SUS RAMAS SEGMENTARIAS (CON MÚSCULO) O INVADE LA GRASA PERIRENAL O DEL SENO RENAL, SIN SOBREPASAR LA FÁSCIA DE GEROTA
T3b	EL TUMOR SE EXTIENDE MACROSCÓPICAMENTE A LA VENA CAVA INFRADIAFRAGMÁTICA
T3c	EL TUMOR SE EXTIENDE MACROSCÓPICAMENTE A LA VENA CAVA SUPRAFRAGMÁTICA O INVADE LA PARED DE LA VENA CAVA
T4	EL TUMOR INVASE SOBREPASANDO LA FÁSCIA DE GEROTA (INCLUYENDO LA GLÁNDULA SUPRARENAL IPSILATERAL)
N	<i>GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES</i>

NX	NO SE PUEDEN EVALUAR LOS GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES
N0	AUSENCIA DE METÁSTASIS EN GANGLIOS REGIONALES
N1	METÁSTASIS EN GANGLIOS LINFATICOS REGIONALES
M	<i>METÁSTASIS A DISTANCIA</i>
MO	AUSENCIA DE METÁSTASIS A DISTANCIA
M1	METÁSTASIS A DISTANCIA PRESENTE

Tabla 8: Sistema de Estadificación TNM de 2018 ⁽⁴⁷⁾. EAU Guidelines.

ESTADIOS

I	T1	N0	MO
II	T2	N0	MO
III	T3	N0	MO
	T1,T2,T3	N1	MO
IV	T4	CUALQUIER N	MO
	CUALQUIER T	CUALQUIER N	M1

Tabla 9 Estadios Clínicos. EAU Guidelines 2018.

Desde el punto de vista histológico, la presencia de una variedad Sarcomatoide, independiente de su porcentaje dentro de la histología del tumor, es considerado como de mal pronóstico, se le considera de alto grado y de conducta agresiva. La sobrevida a 20 años, según las variantes histológicas más frecuentes, se exponen en la tabla 10.

Si bien se estudian en la actualidad numerosos marcadores moleculares como factores pronósticos, ninguno ha demostrado aumentar la precisión de los factores pronósticos tradicionales, carecen de validación internacional y su uso en la toma de decisiones aún no es recomendable.

SOBREVIDA	5 AÑOS %	10 AÑOS %	15 AÑOS %	20 AÑOS %
CÉLULAS CLARAS	71%	62%	56%	52%
PAPILAR	91%	86%	85%	83%
CROMOFOBO	88%	86%	84%	81%

Tabla 10 Sobrevida global a 20 años. EAU Guidelines 2018.

Tratamiento tumor localizado

Dr. Rodrigo Canales R.

Tratamiento quirúrgico

Consideraciones Generales

La misión de toda especialidad quirúrgica es resolver los problemas de sus pacientes e intentar curarlos mediante un gesto quirúrgico. Si bien este objetivo no siempre podrá lograrse, nos encontraremos con situaciones particulares en las que indicaremos un procedimiento quirúrgico cuyo objetivo no será la curación, sino que la paliación de los síntomas y, en consecuencia, una mejoría de su calidad de vida, aunque sin impacto en su supervivencia. Entre ambos escenarios, cabría incluir la cirugía citorreductora, en el que esperamos que nuestra intervención tenga un impacto en la supervivencia del paciente en el contexto de una estrategia terapéutica multimodal, para que los tratamientos sistémicos tengan una mejor respuesta al reducir la carga tumoral a tratar. Estos pacientes exigen una colaboración estrecha entre diversos especialistas, pudiendo ser necesaria la colaboración de cirujanos generales, cirujanos vasculares, radioterapeutas, oncólogos médicos, unidades del dolor y psiquiatras, entre otros.

La medicina moderna se basa en la prevención y por ende en el diagnóstico precoz. Esta premisa, así como la disponibilidad de imágenes nos ha permitido diagnosticar tumores renales malignos en un estadio cada vez más precoz, lo que por un lado nos brinda la posibilidad ser más eficaces en nuestros tratamientos con intención curativa y por otra parte aplicar el concepto de Cirugía Conservadora.

En la actualidad, el Cáncer Renal se trata en su mayoría mediante técnicas mínimamente invasivas, destacando los abordajes laparoscópicos o asistidos por robot. Las ventajas de los procedimientos mínimamente invasivos han demostrado ventajas incuestionables desde el punto de vista de la morbilidad, tasas de transfusión, dolor postoperatorio, estancia hospitalaria e incluso desde un punto de vista cosmético. El urólogo oncológico debe tener la solvencia suficiente para abordar con garantías la cirugía oncológica por vía laparoscópica e, idealmente, estar familiarizado tanto con los abordajes transperitoneales como con los retroperitoneales.

Como pilar de toda decisión quirúrgica en el contexto del Cáncer Renal está la preservación de la función del órgano, no existen dudas sobre el beneficio de la cirugía conservadora puesto que la insuficiencia renal puede tener un impacto directo en la supervivencia de los pacientes, al aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. La conservación de nefronas se puede llevar a cabo mediante

cirugía o a través de la aplicación de terapias ablativas.

La Masa Renal pequeña incluye en esta definición, a todo tumor renal menor a 4 cm, debido a su menor riesgo de metástasis. Así, se contempla incluso la posibilidad de la abstención terapéutica y el seguimiento de estos tumores.

En tumores renales pequeños de cara posterior, puede considerarse el abordaje laparoscópico retroperitoneal, que tendrá como beneficio un control más precoz de la arteria renal y una menor posibilidad de iatrogenia intestinal, si bien el espacio de trabajo será menor que en el abordaje transabdominal.

La ablación por radiofrecuencia, por microondas y la crioablación son 3 opciones de tratamiento en tumores corticales de hasta 3 cm, especialmente en pacientes frágiles que presenten un alto riesgo quirúrgico y en aquellos con deterioro severo de la función renal, monorrenos, CCR hereditario o con múltiples tumores bilaterales. En general, se recomienda una biopsia confirmatoria previa, como ya se mencionó.

La Nefrectomía Parcial (NP) es la técnica de elección en aquellos tumores de hasta 7 cm, pudiendo realizarse por cirugía abierta, laparoscópica o robótica. En general, se recomienda la Nefrectomía Radical Laparoscópica (NRL), si la NP no es técnicamente factible. En pacientes con compromiso de la función renal contralateral, en monorrenos y en pacientes con tumores renales bilaterales, la NP es una indicación imperativa.

Si bien la gran mayoría de los casos se realizan por vía de la laparoscopia, se debe tener presente la cirugía robótica como una mejor alternativa en aquellos casos de tumores renales complejos, en particular aquellas NP de tumores endofíticos centrales. Su indicación además dependerá de la disponibilidad del recurso y de la evaluación de los costos asociados.

En definitiva, ante tumores de diámetro máximo inferior a 7 cm, debemos considerar siempre la cirugía renal conservadora, en casos seleccionados las terapias ablativas y en tumores de diámetro máximo menor a 4 cm incluso el seguimiento.

En tumores renales T2 (>7 cm) en general, la principal indicación será la NRL. Incluso en tumores mayores a 10 cm, la nefrectomía laparoscópica sigue siendo una opción, existiendo varios reportes que lo avalan. El uso de instrumentos especiales y de agentes hemostáticos disponibles en la actualidad, permite un mejor control de sangrado en casos como éstos, donde existirán un número mayor de vasos de neoformación.

En aquellos casos de tumores localmente avanzados (T3 y T4) la cirugía abierta sigue siendo un estándar, pero el abordaje laparoscópico debe siempre ser considerado, dependiendo de las

particularidades técnicas del caso y de la experiencia del equipo quirúrgico. La presencia de trombo tumoral por sí sola no contraindica la técnica laparoscópica, pero dependerá del nivel de extensión. En nuestra experiencia, los trombos que comprometan sólo parcialmente la vena renal no exigirán variaciones en la técnica laparoscópica habitual. Sin embargo, aquellos de mayor extensión, podrán requerir maniobras de extracción del trombo tumoral desde la vena renal. Cuando la extensión es aún mayor y cercana a la vena cava, recomendamos el uso de engrapadoras del tipo Endo-GIA para ocluir la vena renal a nivel yuxtacavo y, de esta forma, evitar la liberación de un émbolo tumoral o la transección del trombo, con el consecuente compromiso del margen oncológico. Cuando exista presencia de trombo en la vena cava, en general, se optará por cirugía abierta y, dependiendo de la extensión cefálica del trombo, podrán requerirse maniobras de movilización hepática con clampeo transitorio de las venas hepáticas o, aún más cefálico, abordaje combinado toracoabdominal con uso de circulación extracorpórea.

El abordaje laparoscópico debe indicarse para la cirugía citorreductiva, en particular en aquellos casos de riesgo bajo o intermedio, ya que permite una recuperación más rápida en comparación a la cirugía abierta y, de esta forma, permite un inicio precoz de los tratamientos sistémicos adyuvantes.

La edad no debe considerarse una limitante para la indicación del abordaje laparoscópico.

Por último, debemos tener siempre presente el concepto de ventana de oportunidad terapéutica. Ser oportunos en los diagnósticos y en el desarrollo de las estrategias para no perder dicha ventana y aumentar las posibilidades de éxito de nuestros tratamientos.

Alternativas de Tratamiento

Desde el año 1963, el tratamiento de elección para los tumores renales ha sido la extirpación quirúrgica propuesta por *Robson* ⁽⁴⁶⁾ denominada “*Nefrectomía Radical Clásica*”. Se estima que las neoplasias renales tienen una sobrevida global a 5 años del 68%, mientras que las localizadas del 90%, por lo que un tratamiento precoz ofrece muy buenas oportunidades al paciente ⁽⁴⁷⁾.

Para determinar la vía terapéutica adecuada debe primero etapificarse correctamente al paciente. Para esto se utiliza la Clasificación TNM (Tabla 8). Debe considerarse como “**Localizado**” a los Estadios I,II y III; es decir, a los tumores que se encuentran confinados al riñón y a los órganos vecinos (Glándulas Suprarrenales y Vena Renal/Cava) sin atravesar la fascia de Gerota ⁽⁴⁷⁾.

De acuerdo al *Update de las Guías Clínicas NCCN* ⁽⁸⁾ recomiendan para el abordaje de tratamiento del Cáncer renal localizado el siguiente enfoque:

- *Estadio I (pT1a)*: Nefrectomía Parcial (de elección) o Nefrectomía Radical (si la parcial no es factible o de localización central) o Vigilancia Activa en pacientes seleccionados o Técnicas ablativas en pacientes no candidatos a cirugía.
- *Estadio I (pT1b)*: Nefrectomía Parcial o Nefrectomía Radical.
- *Estadio II y III*: Nefrectomía Radical.

Nefrectomía Parcial

La asociación entre la Enfermedad Renal Crónica y la morbimortalidad cardiovascular hacen que hoy día la intención sea preservar tanto parénquima renal normal como sea posible, aparece entonces el concepto de Conservación de Nefrones (Nephron Sparing) ⁽⁴⁹⁾. De esta manera, para los tumores menores a 7 cm de diámetro (T1 y de ubicación periférica), el procedimiento a realizar es la *Nefrectomía Parcial* (la cual puede ser realizada por vía abierta, laparoscópica o robótica) y debe ser de elección en pacientes con función renal comprometida, monorrenos o con tumores bilaterales ⁽⁵⁰⁾.

Se ha transformado como una alternativa de tratamiento ampliamente aceptada que produce resultados oncológicos prácticamente idénticos a la Nefrectomía radical en pacientes adecuadamente seleccionados que, a largo plazo, da lugar a una mejor función renal, disminución de la mortalidad global, reducción de la frecuencia de episodios cardiovasculares, logrando, por lo tanto, una mejor calidad de vida y sobrevida del paciente. Así, sólo en el caso que la nefrectomía parcial no sea posible se debe optar por la extirpación total del riñón afectado ⁽⁵¹⁾.

Los problemas potenciales de esta opción terapéutica incluyen márgenes quirúrgicos inadecuados, hemorragia, isquemia caliente y fugas de orina. Las medidas adoptadas para evitar estas complicaciones incluyen el uso de hielo en la base del tumor, la compresión manual, uso de diuréticos y eliminadores de radicales libres, isquemia fría y cierre meticuloso del sistema colector y la cápsula ⁽⁴⁸⁾. La técnica de hipotermia se usa cuando se piensa que el tiempo de clampeo va a ser superior a 30 minutos, bajando la temperatura entre 5 a 20°C, lo que causa una disminución del metabolismo celular para asegurar una adecuada protección tisular y así permitir un mayor tiempo de isquemia sin daño renal ⁽⁵²⁾.

Si bien el tiempo en que se instala el daño renal irreversible en la isquemia aún no está definido, se postula que 30 minutos para la isquemia caliente y 60 minutos para la isquemia fría deben ser los márgenes a respetar ⁽¹⁰⁷⁾.

Inicialmente reservado para los tumores corticales superficiales, con el advenimiento de la mejora

de la instrumentación quirúrgica, la *Nefrectomía Parcial Laparoscópica* es una excelente alternativa quirúrgica (de elección en muchos centros), con una menor morbilidad y oncológicamente comparable. Sin embargo, la mayoría de las series demuestran que se asocia con un mayor tiempo de isquemia caliente y un mayor riesgo de hemorragia postoperatoria en comparación con la técnica abierta⁽⁵³⁾. Por lo tanto, su indicación se limita a centros con alto volumen de casos y calificada experiencia, siendo su aplicación cada vez más generalizada en los distintos centros del país.

Castillo y col.,⁽⁵⁷⁾ presentan 95 casos de Nefrectomía Parcial Robótica por vía transperitoneal con el sistema da Vinci S-HD®. El tamaño tumoral preoperatorio fue $4,25 \pm 6$ cm. El tiempo quirúrgico fue $106,3 \pm 41,7$ minutos. La mediana de tiempo de isquemia fue 19 minutos (RI 14-25). La mediana de sangrado intraoperatorio fue 150 ml (RI= 100-400). Hubo 2 complicaciones intraoperatorias (2,1%), una lesión del diafragma y una laceración esplénica reparadas en el mismo acto quirúrgico (Satava grado 2). Nueve pacientes (9,4%) presentaron complicaciones postoperatorias Clavien \geq III y no hubo mortalidad. El 78% de los tumores fue carcinoma de células renales. El estadio patológico más frecuente fue T1a (84%). El grado de Fürhman fue $2,2 \pm 0,7$. No hubo márgenes quirúrgicos positivos. Concluyen que esta técnica es una alternativa viable en el manejo conservador mínimamente invasivo de tumores renales localizados estadio T1.

En la actualidad, ningún estudio ha comparado a largo plazo los resultados oncológicos de Nefrectomía parcial robótica vs. laparoscópica. Una comparación prospectiva de los resultados quirúrgicos mostró una pérdida de sangre significativamente menor y un tiempo de isquemia caliente más corta en el grupo robótico⁽⁵⁸⁾. Dos recientes metaanálisis^(59,60) de series relativamente pequeñas mostraron un perioperatorio comparable en los resultados y un tiempo de isquemia caliente más corto para la nefrectomía parcial asistida por robot. Sin embargo, la limitante de acceso y costo asociado a la cirugía robótica, la convierte hoy en las distintas guías clínicas sólo en una alternativa a las técnicas abierta y laparoscópica.

Con el incremento de la técnica parcial, se hacen necesarios instrumentos que permitan estandarizar los tumores que tratamos, valorar la complejidad de la cirugía y en lo posible prever resultados y complicaciones. Dentro de los modelos que responden a esta necesidad, los más utilizados son el sistema R.E.N.A.L y el P.A.D.U.A⁽⁶¹⁾. Estas dos clasificaciones integran el tamaño de las lesiones tumorales con la localización de las mismas dentro del parénquima renal. Así, ambos sistemas han podido clasificar las lesiones en *baja, media o alta complejidad*, al presentar valores de 4-6, 7-9 y >10 (R.E.N.A.L.) y 6□7, 7□9 y >10 (P.A.D.U.A) respectivamente.

Hew y cols.⁽⁶²⁾, realizaron la validación de los dos sistemas en una revisión de más de 100 pacientes, encontrando que puntuaciones altas en ambas clasificaciones eran predictores adecuados de las complicaciones postoperatorias. Esto se hace aún más evidente si consideramos que a una mayor exigencia técnica puede existir un mayor número de complicaciones, que alcanzan según la *Escala Clavien* modificada, hasta un 26 % las menores (Clavien 1-2) y un 11,5% las mayores (Clavien 3-5)⁽⁶³⁾.

Ficarra y cols,⁽⁶⁴⁾ en un estudio multicéntrico, además de ratificar el valor predictivo de las complicaciones perioperatorias, han comprobado que la clasificación PADUA permite predecir el tiempo de isquemia que precisará la intervención quirúrgica, siendo este factor fundamental en la función renal postoperatoria (que como señalamos, es el objetivo final de la elección de la nefrectomía parcial como técnica quirúrgica).

Otros tratamientos (que se desarrollan más adelante en este capítulo) comprenden el uso de *crioablación y radiofrecuencia* los cuales son usados esencialmente para tratar tumores pequeños⁽⁶⁵⁾. Estos tienen la ventaja de ser mínimamente invasivos y de respetar el parénquima y la función renal, pero pueden alcanzar cifras de recurrencias cercanas al 10%⁽⁶⁶⁾.

Nefrectomía Radical

Para los tumores localizados de más de 7 cm de diámetro (T2) o sin importar su tamaño, se encuentra en una zona céntrica del riñón⁽⁸⁾, se recomienda la *Nefrectomía Radical*.

Esta técnica incluye la extirpación del riñón completo incluyendo fascia de Gerota, la mitad proximal del uréter, los ganglios linfáticos regionales (hasta el área de sección de los vasos renales) y, eventualmente, la glándula suprarrenal⁽⁹⁾. La resección de esta última se realiza siempre y cuando se objetive su alteración por TAC o RNM (compromiso de la glándula sólo en un 2%), en tumores de polo superior mayores a 4 cm o en cáncer renal diseminado. En caso contrario, su extracción no cambia el pronóstico⁽⁴⁸⁾.

En relación a la linfadenectomía, no parece ser que la técnica ampliada o extendida mejore la supervivencia a largo plazo tras una nefrectomía por tumor⁽⁶⁸⁾. Así pues, a efectos de estadificación, la linfadenectomía puede limitarse a la región del hilio y debe considerarse la linfadenectomía extendida sólo en los pacientes considerados de mayor riesgo, como los T3 o T4, los Sarcomatoides,

presencia de necrosis y/o en sospecha de metástasis en imágenes preoperatorias. En los pacientes con adenopatías palpables o detectadas mediante TAC se debe practicar una resección de los ganglios linfáticos afectados para obtener mayor información histológica ⁽⁶⁹⁾.

La técnica abierta por años ha demostrado gran eficacia oncológica, sin embargo, en un esfuerzo por reducir la morbilidad del paciente y con los avances en la cirugía mínimamente invasiva y sus beneficios en la disminución del dolor postoperatorio, estadía hospitalaria más corta y una recuperación más rápida, hoy de elección la técnica utilizada es la *Nefrectomía Radical Laparoscópica*.

Descrita por primera vez en 1991 existen múltiples adaptaciones y avances de la técnica ⁽⁷⁰⁾. El abordaje laparoscópico puede ser transperitoneal o retroperitoneal. La primera proporciona un espacio amplio de trabajo y permite una visualización directa de la anatomía intraperitoneal, siendo la más utilizada. En este sentido, la identificación del músculo psoas, del uréter y la vena gonadal son fundamentales para identificar posteriormente el hilio renal.

Existe una escasa literatura de ensayos controlados y aleatorizados que comparen las diferentes modalidades de tratamientos quirúrgicos laparoscópicos, sin embargo, no hay diferencias significativas en los resultados perioperatorios usando diferentes enfoques mínimamente invasivos ⁽⁴⁶⁾. La bibliografía demuestra importantes ventajas de la Nefrectomía Laparoscópica frente a la abierta, con una reducción en la morbilidad peri y postoperatoria, manteniendo la eficacia oncológica a largo plazo, sobre todo en pacientes con tumores pequeños y localizados ⁽⁵⁰⁾. Las complicaciones fluctúan entre 8- 17% y se necesita conversión a abierta entre un 1,7 y 4% de los casos. La complicación más frecuente es la lesión de órgano adyacente (duodeno, bazo, hígado o páncreas) en el 2,7%; la lesión vascular en 2,2%; el sangrado postoperatorio con necesidad de transfusión en 1,3 % y el íleo paralítico en un 1,3% ⁽⁷⁰⁾.

Recientes estudios ⁽⁴⁷⁾ que compararon la Nefrectomía Radical Abierta v/s Laparoscópica encontraron resultados oncológicos similares con ambas técnicas, mostrando una estancia hospitalaria significativamente más corta y menor uso de analgésicos usando la opción laparoscópica. El tiempo de convalecencia también fue significativamente más corto en esta modalidad. No hubo diferencia en el número de pacientes que recibieron una transfusión de sangre entre los dos enfoques quirúrgicos, pero la pérdida de sangre fue significativamente menor en los operados por vía laparoscópica. Las complicaciones quirúrgicas fueron marcadas por bajas tasas de eventos y los intervalos de confianza muy amplios. No hubo diferencias en las complicaciones, pero el tiempo de operación fue significativamente más corto en el brazo de la nefrectomía abierta. Las

puntuaciones de calidad de vida postoperatorias fueron similares entre los dos grupos.

Finalmente, cuando el tumor invade la grasa perirrenal, las glándulas suprarrenales o los vasos del hilio o cercanos a éste, hablamos de un Tumor Renal Avanzado. El tratamiento de elección en este caso es la Nefrectomía Radical Abierta⁽⁵⁰⁾. Los pacientes con afectación de la vena cava deben ser sometidos a trombectomía y la técnica quirúrgica propiamente tal dependerá de la extensión cefálica del trombo.

Vigilancia Activa

Se define como el monitoreo inicial del tamaño del tumor por imágenes abdominales seriadas (ECO, TAC o RNM) con el retraso en la intervención, reservada para aquellos tumores que muestran progresión clínica durante el seguimiento⁽⁴⁷⁾. Los pacientes diagnosticados con una masa renal T1 clínica pueden ser candidatos para “Vigilancia activa”⁽⁴⁸⁾.

Este consiste en el seguimiento cercano de la neoplasia (cada 3-12 meses) y de su patrón de desarrollo mediante imagenología en tumores menores a 3.5 cm y con un crecimiento menor a 0.28 cm/año^(71,72). Las indicaciones incluyen pacientes de edad avanzada, los que tienen menor expectativa de vida o aquellos con comorbilidades médicas que se asocian con un mayor riesgo quirúrgico⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, la historia natural de los tumores renales no es predecible. Los tumores pueden variar sus tasas de crecimiento drásticamente o ser malignos desde el inicio. La bibliografía internacional es variada, mientras un meta-análisis informó que la progresión de metástasis en más de 390 pacientes con tumores pequeños (menor a 3,5cm) alcanzaba sólo un 1%⁽⁴⁸⁾, otros estudios como el de la *Clínica Mayo* demuestran que sólo el 46% de los tumores menores a 1 cm eran benignos⁽⁴⁷⁾.

La literatura actual reporta una amplia variedad de protocolos de vigilancia, ninguno de las cuales ha sido fundamentado adecuadamente. Actualmente están en estudio marcadores biológicos que permitan una vigilancia activa con menores costos y con mayor sensibilidad. Así, la Vigilancia Activa sólo es una opción razonable para pacientes con esperanza de vida muy limitada o para aquellos que no son aptos o que no desean una intervención. Para aquellos tumores sólidos o quistes complejos Bosniak 3 o 4, especialmente menores de 2 cm, el seguimiento debe ser cada 3 a 6 meses.

El paciente debe ser asesorado sobre el riesgo de progresión del cáncer y sobre posibles pérdidas de la oportunidad de una cirugía curativa. También se le debe señalar la falta de terapias de rescate curativas si se desarrollan metástasis, las limitaciones de la biopsia de la masa renal y las deficiencias de la literatura actual que respaldan esta alternativa. En este contexto no se sugiere tomar las decisiones para los pacientes, pero si expresar con total claridad y términos atingentes a cada realidad de nuestros usuarios, la información necesaria para una elección a conciencia que brinde tranquilidad.

Embolización

En los pacientes que no son candidatos a la cirugía, o que presentan una enfermedad inoperable, la embolización puede controlar síntomas tales como hematuria macroscópica o dolor en el flanco ⁽⁴⁷⁾.

La práctica de una embolización tumoral antes de la nefrectomía carece de beneficios.

La embolización antes de la resección de metástasis óseas o vertebrales hipervasculares puede reducir la hemorragia intraoperatoria. En determinados pacientes con metástasis óseas o paravertebrales dolorosas, la embolización puede contribuir también a aliviar los síntomas ⁽⁷³⁾.

Seguimiento

Después del tratamiento quirúrgico el urólogo debe controlar y/o identificar las complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías, la función renal, la recurrencia local, la recurrencia en el riñón contralateral o ipsilateral (después de la nefrectomía parcial) y el desarrollo de las metástasis. La metodología y el tiempo empleado para los controles ha sido objetivo de muchas discusiones y publicaciones, no logrando un consenso absoluto.

De acuerdo a las *Guías de seguimiento de la AUA para cáncer renal* ^(74,107) los pacientes sometidos a seguimiento deben enfrentarse siempre con una buena historia clínica y la exploración física debe estar dirigida a la detección de signos y síntomas de diseminación metastásica y/o recidiva local. Deben también someterse a pruebas de laboratorio básico que incluya nitrógeno de urea en sangre, creatinina, tasa de filtración glomerular estimado y análisis de orina.

En cada control se debe realizar radiografía de tórax. Sin embargo, cuando el riesgo de recaída es alto (tumores > 7 cm, margen positivo, tumores de histología más agresiva) en estos pacientes el TAC de tórax es la prueba de elección ⁽⁴⁷⁾. El estudio por imágenes de la cavidad abdominal debe solicitarse 2 veces al año los primeros 3 años y luego anualmente. El uso de Tomografía por emisión

de positrones (PET) y PET-CT, no son el estándar debido a su especificidad y sensibilidad limitada.

Otras evaluaciones de laboratorio, incluyendo hemograma, lactato deshidrogenasa, pruebas de función hepática, fosfatasa alcalina y el nivel de calcio, se pueden usar a discreción del médico. Los pacientes con insuficiencia renal progresiva en la evaluación de laboratorio de seguimiento deben ser referidos a nefrología ⁽⁷⁴⁾.

No existe consenso con respecto a la frecuencia de controles que deberían tener los pacientes tratados por un cáncer renal, sin embargo, las *Guías Europeas* ⁽⁴⁷⁾ recomiendan que los pacientes debiesen controlarse cada 3 a 4 meses durante el primer año, cada 6 meses durante los siguientes 2 años y posteriormente una vez al año, al menos por 10 años. Las guías recomiendan también una gammagrafía ósea en pacientes con fosfatasa alcalina elevada, dolor óseo y/o si hay hallazgos radiológicos sugerentes de metástasis ósea. Por su parte los pacientes con antecedentes de un tumor renal que presentan signos o síntomas neurológicos agudos deben someterse a un TAC o RNM de cerebro y/o RNM de columna vertebral basado en la localización de la sintomatología. No recomiendan el uso rutinario de marcadores moleculares, como el Ki-67, el P-53 y VEGF, ya que los beneficios clínicos aún no han sido comprobados ⁽⁷⁵⁾.

Terapias de Ablación Térmica

Las distintas terapias de ablación térmica, como la Criocirugía renal y la Ablación mediante Radiofrecuencia, han surgido como tratamiento alternativo del CCR localizado (previa confirmación histológica por medio de una biopsia renal) para poder preservar tejido renal ⁽⁶⁾. Ambas pueden efectuarse por vía percutánea o a través de la exposición laparoscópica. Estos abordajes tienen la posibilidad de una morbilidad menor y de una recuperación más rápida, pero no han mostrado una diferencia significativa en cuanto a las tasas de sobrevida global, sobrevida específica de cáncer, tasa de sobrevida libre de recurrencia y alteración de la velocidad filtración glomerular al comparar estas técnicas entre sí, independiente del tipo de abordaje ⁽⁷⁷⁻⁸⁰⁾.

Crioablación

La crioablación es la destrucción de tejidos por congelación y descongelación mediante el efecto de Joule-Thomson (enfriamiento rápido del extremo de una sonda por el paso de nitrógeno gaseoso o argón en estado líquido a través de un orificio pequeño), pudiendo alcanzar temperaturas -185,7°C

en un punto específico dentro de los tejidos blandos, generando rápidamente una “bola de hielo” que se puede monitorear en tiempo real mediante ECO, TAC o RNM. La necrosis tisular se produce por daño celular directo (formación de hielo) y por daño indirecto a partir de la mala perfusión durante la fase de descongelación. Desde el punto de vista histológico, el resultado es la necrosis por coagulación, seguida de fibrosis y cicatrización ⁽⁶⁾.

El grado de destrucción tisular depende de la velocidad de congelación, del número de ciclos de congelación y descongelación (se recomiendan al menos 2 ciclos), del tamaño y del área de contacto de la sonda y, lo más importante, de la temperatura más baja alcanzada (al menos -40°C para garantizar la destrucción de las células neoplásicas); y del tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de cero, donde la mayoría de los tumores pueden ser tratados con un ciclo inicial de 8 – 10 minutos y un segundo ciclo de congelación de 6 – 8 minutos. En la práctica clínica, la bola de hielo debe extenderse preferiblemente 10 mm más allá del margen del tumor, monitorizando en tiempo real el avance de la zona de congelación. La crioablación por punción es la técnica preferida en la actualidad, porque el proceso de congelación depende del contacto con la sonda.

Aunque el número de estudios es limitado al comparar la crioablación con la nefrectomía parcial (técnica estándar), no se ha observado una diferencia significativa en los resultados perioperatorios en cuanto al tiempo de recuperación, tasa de complicaciones, cambios en la creatinina sérica post operatoria y número de transfusiones requerida por los pacientes. Si bien algunos estudios no han mostrado una diferencia en la sobrevida general, existe una significativa diferencia en las tasas de sobrevida específica de cáncer a los 3,5 y 7 años (nefrectomía parcial laparoscópica 100% a 7 años, crioablación 93% y 82% a 3,5 y 7 años) ⁽⁸¹⁻⁸⁴⁾.

Ablación por radiofrecuencia

La ablación por radiofrecuencia es el calentamiento por encima de 60 °C que da como resultado la necrosis instantánea e irreversible de todos los tejidos biológicos, con desnaturalización de las proteínas celulares, fusión de los lípidos y desintegración de la membrana celular. Estas temperaturas se alcanzan enviando corriente eléctrica alterna de radiofrecuencia hacia la zona del espectro electromagnético por tratar mediante un electrodo de aguja intersticial, tanto en sistemas monopolares como bipolares.

La destrucción tisular depende de la distancia del electrodo, de la intensidad de corriente de radiofrecuencia (idealmente para generar una temperatura por sobre los 105°C) y de la duración de su aplicación, donde los tumores menores de 2 cm son típicamente tratados con dos ciclos de 5 minutos; tumores de entre 2 – 3 cm son tratados con dos ciclos de 7 minutos; tumores mayores de 3

cm son tratados con dos ciclos de 8 minutos. Con el uso de dispositivos modernos multielectrodos, la energía de radiofrecuencia es controlada en forma independiente y automática según la impedancia del tejido alrededor de cada terminal, obteniendo lesiones más homogéneas. A diferencia de la crioblación, la radiofrecuencia no siempre ocasiona la necrosis completa ⁽⁷⁹⁾.

Tanto la ECO intraoperatoria, RM y TAC no son buenos métodos para cuantificar el éxito operatorio de la radiofrecuencia, debido al bajo contraste intrínseco entre el tejido sujeto a ablación y los artefactos provenientes de la formación de burbujas de gas. En general, las técnicas por imágenes se utilizan sólo para colocar los electrodos, y la radiofrecuencia se controla midiendo los cambios de temperatura y/o de impedancia con termosensores integrados en el extremo del emisor de radiofrecuencia.

La calidad de la evidencia en cuanto la radiofrecuencia para el tratamiento del CCR localizado es baja. La mayoría de las publicaciones son estudios de cohortes retrospectivas con un bajo número de pacientes y limitado seguimiento. Si bien algunos estudios muestran que la sobrevida específica de cáncer al comparar la ablación por radiofrecuencia v/s nefrectomía parcial es similar y de un 100% para ambos grupos, la sobrevida general es inferior para el grupo de la radiofrecuencia (75 v/s 100%) ^(80, 85).

Otras técnicas ablativas

Con respecto a otras técnicas ablativas, algunos estudios han mostrado la factibilidad de otros procedimientos percutáneos y mínimamente invasivos guiados por imágenes como la ablación por microondas, ablación láser, ablación por ultrasonido de alta intensidad. Sin embargo, y en base a la evidencia actualmente disponible, estas técnicas deben ser consideradas experimentales ⁽⁴⁷⁾. No se ha establecido la eficacia a largo plazo, y los datos preliminares sugieren que la tasa de recidiva local puede ser algo mayor que la comunicada para los enfoques quirúrgicos tradicionales.

Los candidatos ideales para los procedimientos de ablación térmica son lesiones tumorales pequeñas (<3 - 4 cm) en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades importantes que prefieren un enfoque pro-activo y que no son considerados buenos candidatos para la cirugía convencional, pacientes que tienen una recidiva local después de una cirugía de preservación de nefronas, pacientes con cáncer renal hereditario que se presentan con lesiones multifocales en los cuales la nefrectomía parcial de múltiples tumores pueden ser problemáticas o imposibles ⁽⁶⁾.

Al emplear cualquier técnica ablativa, se debe hacer un seguimiento intensivo del paciente con estudios de imágenes contrastados (TAC o RNM) seriados en manos de un radiólogo experto cada 3

meses durante el primer año, y después un seguimiento bianual por un año y en forma anual por 5 años hasta la regresión completa o si la lesión se vuelve estable para asegurarse de que no se produzca la recurrencia de un margen. La pérdida completa del refuerzo de contraste se considera un signo de destrucción total del tejido. Si la lesión no muestra una pérdida del realce por medio de contraste después del tratamiento o requiere más de una sesión de ablación para lograr la pérdida del realce, entonces se considera como una ablación incompleta. Si al cabo de 6 meses la lesión no se ha reducido (en el caso de la crioablación) o se observa un crecimiento independientemente del método ablativo, la biopsia es indispensable sea cuales fueren los resultados de los estudios con contraste por considerarse una recurrencia o progresión ⁽⁶⁾.

Tratamiento del Cáncer Renal Metastásico

Dr. Daniel Moran V.

Tratamiento quirúrgico

Aproximadamente un tercio de los pacientes con CCR presenta enfermedad avanzada o metastásica (CCRm) al momento del diagnóstico inicial y entre un 20% a 40% de los pacientes con enfermedad clínicamente localizada al diagnóstico, eventualmente desarrollarán metástasis. El CCRm es casi siempre fatal, con tasas de sobrevida a 10 años menores de un 5% ⁽⁶⁾.

La nefrectomía es potencialmente curativa sólo logra reseca todos los depósitos tumorales. La información disponible refiere que esto es posible en pacientes seleccionados con tumores primarios localizados o en presencia de enfermedad mono u oligometastásica reseca. Sin embargo, para la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, la nefrectomía citoreductiva es sólo paliativa (en pacientes con dolor de difícil manejo, hematuria, síntomas constitucionales o en presencia de SPN) y muchas veces es necesario un tratamiento sistémico complementario ⁽⁴⁷⁾.

Algunos reportes han descritos casos de regresión espontánea de las metástasis después de una NR (estimado en <1% de los casos), posiblemente asociado a que las grandes masas tumorales pueden inhibir la función de las células-T y B. En un metaanálisis de dos estudios randomizados, se comparó la nefrectomía citoreductiva + inmunoterapia v/s inmunoterapia sola, observándose un aumento en la sobrevida a largo plazo en los pacientes tratados con nefrectomía citoreductiva en enfermos con CCRm y buen performance status ⁽⁸⁶⁾.

Terapia local de la metástasis en el CCRm

A pesar de que existen más de 2200 estudios publicados, ninguno de estos compara en forma randomizada la resección de metástasis con algún otro tipo de tratamiento en el CCRm. Por lo tanto, y basándonos en la evidencia actualmente publicada es que toda recomendación y decisión de realizar la resección de una metástasis tumoral debe ser individualizada de paciente en paciente según las características de cada caso.

Terapia local de las metástasis pulmonares ⁽⁸⁷⁻⁹⁴⁾: Múltiples estudios, especialmente en casos de metástasis única pulmonar; han comparado la resección completa de la metástasis v/s una resección incompleta o la preservación de las misma, reportando un aumento estadísticamente significativo de la sobrevida general y sobrevida específica de cáncer en los pacientes en quienes se logra una resección completa de la metástasis en contraparte con la resección incompleta o no resección de ésta (con un valor medio para la sobrevida global o específica de cáncer de 14,8 meses, con un rango entre los 8 y 55 meses). Varios factores se han asociado con una mejoría en los resultados después de una metastasectomía, incluyendo la resección completa, presencia de metástasis solitaria, edad menor de 60 años, tamaño tumoral pequeño, metástasis pulmonar y enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

Radioterapia (RT)

Aunque la radiosensibilidad del CCRm no es perfecta, esta no es una enfermedad radiorresistente. Se ha demostrado que la RT proporciona un buen alivio de los síntomas y un control local en el CCRm dependiendo de la dosis que se pueda administrar. ⁽¹¹²⁾

Terapia local de las metástasis óseas: Al comparar una dosis única de radioterapia guiada por imágenes, una dosis ≥ 24 Gy ha demostrado una significativa mejor respuesta a tres años en paciente con CCRm óseo, en comparación a dosis inferiores ⁽⁶⁾. Si bien la evidencia es limitada, la resección de la metástasis/curetaje y estabilización ósea es la que ha demostrado los mejores resultados a largo plazo. Al ajustar las variables por nefrectomía previa, género y edad, el análisis multivariado favorece al tratamiento quirúrgico con curetaje y estabilización en el manejo, control de la enfermedad metastásica y alivio del dolor, por sobre los resultados positivos obtenidos en el tratamiento con radioterapia guiada por imágenes en dosis única ⁽⁶⁾.

Terapia local de la metástasis cerebral: Un estudio de tres grupos comparó la radiocirugía estereotáctica (SRS) v/s la radioterapia de cerebro completo (WBRT) v/s la combinación de ambas

técnicas. Tanto la sobrevida global como el control intra-cerebral a 2 años fueron equivalentes en los grupos de pacientes tratados con SRS y SRS + WBRT. Ambos tratamientos son superiores a WBRT sola ⁽⁸⁷⁾.

Un segundo estudio comparó los resultados de la SRS fraccionada (FSRS) vs. Resección metástasis + RT común (CRT) o CRT sola. Las tasas de sobrevida a 1, 2 y 3 años fueron respectivamente: 90%, 54%, y 40.5% para FSRS; 63,6%, 27,3% y 9,1% para cirugía + CRT; y 25%, 16.7% y 8.3% para CRT. No fue reportado valor de p para las tasas de sobrevida. FSRS no tiene un control significativamente mejor a dos años comparado con cirugía + CRT (p= 0.61) ^(88,89).

RT es un tratamiento efectivo para la paliación de la enfermedad local y sintomática de RCCm o para prevenir la progresión de la enfermedad metastásica en sitios críticos como los huesos o el cerebro (evidencia I, A). Para metástasis óseas sintomáticas, RT local (ya sea como fracción única o fraccionada curso) puede proporcionar un buen alivio de los síntomas en hasta dos tercios de los casos con respuestas sintomáticas completas en hasta un 20% -25% ⁽¹¹²⁾

Terapia sistémica

Dr. Juan Carlos Rojas B.

Al abordar el CCR metastásico, así como otras neoplasias en estadios avanzados, surge la necesidad en comparar la eficacia clínica de diferentes estudios, fármacos, así como, estimar sobrevida, en pacientes con tratamiento sistémico, para ello la creación y respectiva validación de escalas en las que se defina la condición de salud del paciente de forma global permite estandarizar los elementos a comparar.

El sistema de *Memorial Sloan Kettering Cancer Center* (Criterios de MSKCC/Motzer) fue el *Gold Standard* en el seguimiento durante el tratamiento con citoquinas en el CCRm, siendo utilizado en algunas partes hasta la actualidad. Una mejora a este sistema fue introducida con la escala del *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) ^(113,114). La mk neutrofilia y trombocitosis han sido adicionados a los factores de riesgo del modelo de Motzer, y el LDH ha sido removido, evaluando los siguientes ámbitos:

- Escala de Karnofsky (KPS) <80%: 1 punto
- Hemoglobina menor a límite inferior normal (120g/L o 12 g/dL): 1 punto
- Menos de un año desde el diagnóstico al inicio de la terapia sistémica: 1 punto

- Calcemia corregida mayor al límite normal (8.5-10,2 mg/dL): 1 punto
- Recuento Plaquetas mayor a límite normal (150.000-400.000): 1 punto
- Recuento Neutrófilos mayor al límite normal (2.0-7.0 x 10⁹/L): 1 punto

Esta escala define 3 grupos:

- Puntaje 0 es de pronóstico favorable o bajo riesgo con una sobrevida media de 43,2 meses.
- Puntaje entre 1 a 2 es de pronóstico intermedio o riesgo intermedio con una sobrevida de 22,5 meses.
- Puntaje mayor a 3 define un grupo de alto riesgo o de mal pronóstico, con una sobrevida media de 7,8 meses.

Drogas inhibidoras de la angiogénesis (*Terapia Dirigida*)

En la actualidad se sabe que, en el CCR, se produce una acumulación del factor inducido por hipoxia debido a una inactivación del gen VHL (Von Hippel Landau) provocando una sobreexpresión de los factores de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) y del endotelio vascular (VEGF), ambos factores promueven la neo angiogénesis. Este proceso contribuye al desarrollo y progresión del cáncer renal. En la actualidad, varios medicamentos dirigidos a estas moléculas objetivo han sido aprobados para el tratamiento del CCRm tanto en Estados Unidos como en Europa y muchos otros actualmente se encuentra bajo investigación.

1. *Inhibidores de la tirosina kinasa (TKIs)*

Sorafenib: Es un inhibidor multikinasa oral con actividad contra Raf-1 serina/treonina kinasa, B-Raf, receptor 2 VEGF, receptor PDGF y c-KIT. Se ha comparado Sorafenib y placebo después del fallo de la inmunoterapia sistémica inicial o pacientes que no son candidatos a inmunoterapia, el estudio ha reportado un aumento de 3 meses en la sobrevida libre de progresión a favor de sorafenib

(media de 5,5 meses) sobre placebo (media de 2,8 meses, $p < 0,01$)⁽¹⁰³⁾. Este beneficio no ha sido observado al comparar Sorafenib con Interferón-alfa en pacientes con CCRm no tratados

previamente⁽¹⁰⁴⁾. Algunos reportes anecdóticos de pequeñas series de casos sugieren que algunos pacientes en los cuales la enfermedad neoplásica renal ha progresado a pesar del tratamiento con otro inhibidor de los receptores VEGF podrían responder favorablemente a Sorafenib, por lo que este agente es utilizado frecuentemente en pacientes cuya enfermedad ha progresado con Sunitinib o algún agente similar.

Sunitinib: Es en la actualidad el inhibidor oral de la tirosina kinasa más ampliamente utilizado en el tratamiento inicial del CCRm. Inhibidor selectivo y de acción sinérgica sobre de los receptores PDGF y VEGF, c-KIT y FLT-3; tiene actividad antiangiogénica y antitumoral. Estudios en fase II con Sunitinib en monoterapia de segunda línea en pacientes con CCRm demostraron una respuesta parcial en el 34% - 40% de los pacientes y una enfermedad estable > 3 meses en el 27% - 29% de los pacientes ⁽¹⁰⁵⁾. Diferentes estudios con intención de tratar han demostrado la superioridad de Sunitinib vs Interferón-alfa en monoterapia de primera línea (11 vs. 5 meses) en pacientes con Motzer de riesgo bajo y medio. Así también una mejor calidad de vida, menor tasa de reacciones adversas y disminución en la mortalidad en los pacientes que pasaron del brazo de tratamiento de interferón-alfa a recibir Sunitinib.

Pazopanib: Es un inhibidor oral de la angiogénesis dirigida a los receptores VEGF, PDGF y c-KIT. En un ensayo aleatorizado prospectivo de Pazopanib comparado con placebo en pacientes con CCRm no tratados previamente y paciente tratado con citocinas, se constató una mejora significativa de la supervivencia sin progresión y la respuesta del tumor (9,2 vs. 4,2 meses). Así también en estudios en fase III de no inferioridad, al comparar Pazopanib con Sunitinib, se ha establecido que Pazopanib es una opción en el tratamiento de primera línea, ya que no se ha asociado a una disminución significativa en la sobrevida global al compararlo con Sunitinib. Así también se ha reportado una mejor calidad de vida asociado a la toxicidad por drogas con el uso de Pazopanib en comparación con Sunitinib ^(106,107).

Axitinib: Es un inhibidor selectivo oral de segunda generación de los receptores 1, 2 y 3 de VEGF con mínima inhibición de otros blancos y corta vida media. En el análisis inicial del estudio AXIS, si bien Axitinib mostró un mayor grado de toxicidad (diarrea, hipertensión, fatiga, náuseas y vómitos) al compararlo con Sorafenib en el tratamiento de segunda línea del CCRm (pacientes que habían recibido previamente tratamiento con citocinas o los agentes dirigidos habían fallado), no demostró una diferencia significativa en la sobrevida global entre Axitinib y Sorafenib ⁽¹⁰⁸⁾. No existe evidencia que respalde el uso de Axitinib como terapia de primera línea en el CCRm. Estos nuevos fármacos, han abierto una nueva línea orientada a precisar e inhibir un componente específico de la vía del gen VHL en el tratamiento del CCRm, al mismo tiempo que disminuyen las reacciones adversas de los inhibidores de múltiples kinasas.

2. Anticuerpos monoclonales contra VEGF circulante

Bevacizumab: es un anticuerpo monoclonal humanizado que liga las iso formas de VEGF-A. El tratamiento con Bevacizumab en pacientes refractarios a inmunoterapia ha sido asociado a un aumento en la respuesta global (OR) del 10% y un aumento en la sobrevida libre de progresión en

comparación con placebo. Diferentes estudios han mostrado una mejor respuesta en el tratamiento de pacientes con CCRm al comparar la asociación de Bevacizumab con Interferón-alfa vs. Interferón-alfa en monoterapia (OR media 31% en el grupo combinado vs 13% en el grupo de interferón-alfa monoterapia). Así también, un aumento de la sobrevida libre de progresión de 10,2 meses en el grupo combinado vs 5.4 meses en el grupo de monoterapia con Interferón-alfa⁽¹⁰⁹⁾. Los beneficios anteriormente descritos sólo son observables en los grupos de bajo riesgo y riesgo intermedio. No se observaron beneficios en los grupos de pacientes de riesgo alto.

3. Inhibidores mTOR (mammalian target of rapamycin)

La mTOR es una proteína intracelular clave, componente de variadas cascadas metabólicas incluyendo a aquellas que median los efectos de los factores de crecimiento celular, apoptosis, micronutrientes y angiogénesis.

Temsirolimus: Es un inhibidor específico de la mTOR. La eficacia y seguridad de ésta molécula fue demostrada por medio de un estudio en el que se aleatorizó a pacientes con CCRm de alto riesgo a recibir tratamiento de primera línea con Temsirolimus o Interferón-alfa monoterapia o combinado. En el primer grupo la supervivencia global fue de 10,9 meses frente a 7,3 meses en el brazo de interferón-alfa (P <0.0069). Sin embargo, la supervivencia global al agregar Temsirolimus al brazo de Interferón-alfa no mejoró significativamente frente a Interferón-alfa solo. Un segundo estudio investigó Temsirolimus vs. Sorafenib en pacientes sin respuesta al tratamiento previo con Sunitinib. Este estudio no pudo demostrar beneficios en el uso de Temsirolimus⁽¹¹⁰⁾.

Everolimus: Es un inhibidor oral de la mTOR que se ha establecido en el tratamiento de la enfermedad refractaria al VEGF. Un estudio comparó Everolimus + el mejor tratamiento sintomático (MTS) vs. placebo + el MTS en paciente en que había fracasado un tratamiento previo con Sunitinib, Sorafenib o ambos. La media de supervivencia sin progresión fue de 4 meses con Everolimus y de 1.9 meses con placebo (P <0.001). Un estudio reciente comparativo de Sunitinib vs Everolimus en el tratamiento del CCRm seguidos de Sunitinib o Everolimus en el caso de progresión muestran una media de sobrevida libre de progresión de 7,9 meses para Everolimus y 10.7 meses para Sunitinib. Estos resultados muestran un beneficio significativo en la enfermedad libre de progresión para Sunitinib comparado con Everolimus en el tratamiento de primera línea⁽¹¹¹⁾.

Manejo de enfermedad local o locoregional. Terapia adyudante

Se han reportado algunos estudios con adyuvancia con Sunitinib (S-TRAC, ASSURE), Sorafenib (ASSURE) y Pazopanib (PROTECT)^(115,116,117). De ellos solo S-TRAC presentó valores de acción

significativa en la sobrevida libre de enfermedad en su primer *end point*, pero ningún beneficio en la sobrevida global. Este resultado respaldó la aprobación por parte de la FDA para adyuvancia de Sunitinib. En Europa, la EMA (European Medicines Agency) no ha recomendado ningún fármaco para adyuvancia debido a los escasos beneficios clínicos versus los elevados efectos adversos.

Manejo de enfermedad metastásica

En CCRm, el momento adecuado de inicio de la terapia sistémica no está plenamente definido. En CCRm avanzados, poco sintomáticos o con escasa metástasis, podría considerarse un periodo de observación y seguimiento antes de comenzar. La seguridad de esta conducta se observó en estudios retrospectivos, y se ha respaldado en uno prospectivo (¹¹⁸)

Sigue siendo importante la categorización de los pacientes a tratar en grupos de riesgo, ya que la respuesta clínica en los diversos estudios puede ser distinta, dependiendo del pronóstico inicial del paciente.

Las sugerencias de tratamiento sistémico se orientan principalmente a el tipo histológico de células claras (CCRc), ya que constituye aproximadamente el 85% de los casos. Hay recomendaciones, con mucho menos evidencia de respaldo, para los otros subtipos.

En este punto han adquirido gran relevancia Inmunoterapias de avanzada, que buscan mantener en un estado activo a los linfocitos T (Ej: Nivolumab). Se revisan inextenso al final de nuestro capítulo debido al potencial que han demostrado en su utilización incluso en enfermedad localizada.

Primera línea

(entre paréntesis nivel de evidencia)

En pacientes de bajo riesgo: el *Standard* sigue siendo Sunitinib (I,A), Pazopanib (I,A) y Bevacizumab asociado a IFN (I,A). En los lugares disponibles se suma en la actualidad Tivozanib (II, A)

En paciente de riesgo intermedio: Desde que un reciente estudio (¹¹⁹) demostró la superioridad de la combinación de Nivolumab e Ipilimumab (I, A) sobre el Sunitinib en pacientes de riesgos intermedio y alto, se convirtió en el nuevo *standard* para este grupo. Otras opciones son Sunitinib (I, B), Pazopanib (I,B), Tivozanib (II,B) Bevacizumab más IFN (II, C).

Pacientes de Alto Riesgo: la combinación de Nivolumab e Ipilimumab (I, A) es la que cuenta con el

mayor respaldo de evidencia. Sin embargo, Temsorilimus (I,C), así como, Sunitinib (II,C) y Pazopanib (II,C), siguen siendo una opción efectiva.

Segunda línea de tratamiento

La elección del tratamiento de segunda línea en CCRc avanzado, guarda estrecha relación con la opción que se ocupó en un comienzo. En el caso de uso de citoquinas, el uso de inhibidores de la tirosina kinasa (TKIs) ha demostrado tener utilidad: Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Tivozanib y Sunitinib.

Sin embargo, en la actualidad el uso de terapia dirigida es más frecuente. En el caso de uso de TKIs como primera línea, la recomendación actual para una segunda etapa, es el uso de Nivolumab (I,A), Cabozantinib (I,A) Everolimus (II,B), Axitinib (II,B) ⁽¹¹²⁾

Terapia Sistémica CCR no de células claras.

Definitivamente hasta la fecha no hay evidencia suficiente para el tratamiento sistémico en este grupo de pacientes. Sin embargo, algunas recomendaciones de fármacos con su respectivo nivel de evidencia serían ⁽¹¹²⁾:

CCR Papilar:

Sunitinib (II,B), Pazopanib (V,C), Everolimus (II,C).

CCR Cromóforo:

Sunitinib (II,C), Pazopanib (IV, C), Everolimus (II,C)

CCR Medular/tubos colectores:

Sunitinib(V,C), Pazopanib(V,C), Cisplatino (IV,C)

CCR Sarcomatoide:

Sunitinib(II,B), Pazopanib(V,C), Nivolumab + Ipilimumab (IV,A)

Quimioterapia

Ya que el CCR se desarrolla a partir de los túbulos proximales, existe una alta expresión de proteínas que lo hace resistente a múltiples drogas, por lo que no es sensible a la mayoría de las formas de

quimioterapia. El 5-Fluorouracilo (5-FU) ha demostrado una efectividad moderada cuando es combinado con agentes inmunoterapéuticos, mostrando una efectividad similar a la monoterapia con interferón-alfa⁽⁴⁷⁾.

Inmunoterapia

Dr. Rodrigo Canales R.

La historia natural de la enfermedad en pacientes con CCR avanzado o metastásico puede variar ampliamente de unos pocos meses a muchos años, dependiendo de las características clínicas, patológicas, de laboratorio y radiográficas de la enfermedad, así como de la respuesta a las terapias. La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario (*inhibidores de checkpoints*) se ha convertido en una modalidad importante para el tratamiento del CCR de células claras, tanto como terapia inicial, como después de la terapia antiangiogénica.

La inmunología y la oncología se han vinculado desde finales del siglo XIX, cuando el cirujano William Coley informó que una inyección de bacterias muertas en sitios de sarcoma podría conducir a la reducción del tumor, así como también gracias al uso de la BCG intravesical para el manejo del tumor vesical. Desde entonces, avances exponenciales en la comprensión de la intersección entre la vigilancia inmunológica y el crecimiento y desarrollo tumoral han conducido a amplios avances terapéuticos que ahora se están estudiando en todos los tipos de cánceres. Gracias a su importante aporte, el 2018, se otorga el Premio Nobel de Medicina a James P. Allison por sus trabajos en el desarrollo de anticuerpos que bloquean la acción de la proteína CTL-4 ubicada en la superficie de los linfocitos T (Figura 1) y cuya actividad inhibe la respuesta inmunitaria antitumoral; y a Tasuku Honjo, por sus investigaciones enfocadas en la proteína PD-1 presente en la superficie de los linfocitos T, que también frena la activación de los linfocitos, y cuyo bloqueo mediante anticuerpos favorece la respuesta antitumoral.

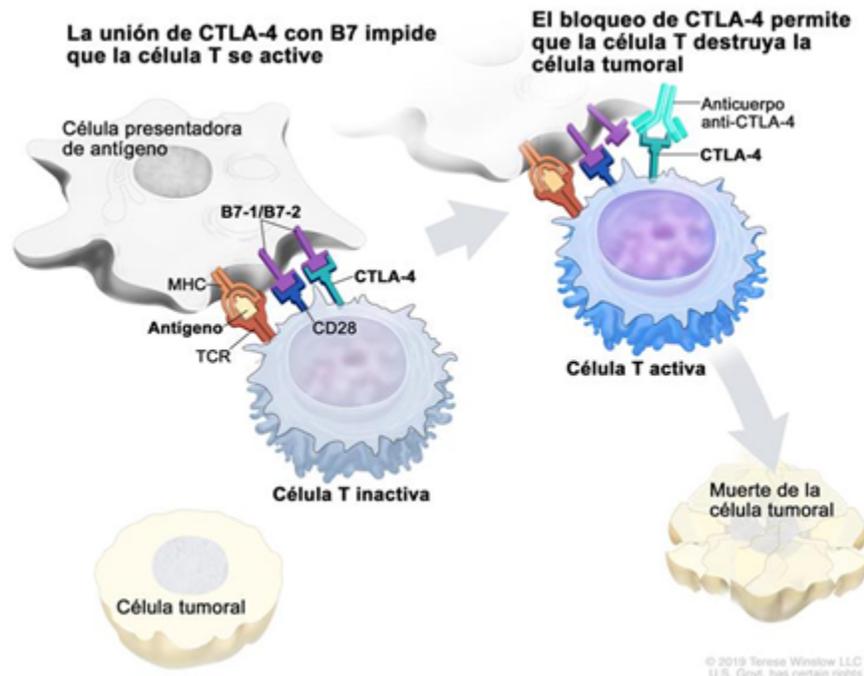


Fig. 1. Mecanismo de Acción del bloqueo de CTLA-4 que traduce muerte celular

En los últimos años, los anticuerpos anti PD-1 y PD-L1 se han postulado como la gran promesa en el ámbito de la inmunoterapia contra el cáncer. Cada vez son más los ensayos clínicos con anticuerpos monoclonales con resultados que, aún lejos de ser la terapia definitiva, son esperanzadores para avanzar en el tratamiento de esta enfermedad.

El receptor PD-1 y sus ligandos PD-L1/PD-L2, pertenecen a la familia de proteínas de control inmune y actúan como factores co-inhibidores para modular la respuesta de las células T y evitar una inflamación autoinmune crónica. Cuando los receptores de los linfocitos T reconocen los antígenos de superficie que identifican a una célula como cancerosa, éstos se activan para eliminarla. Pero cuando una célula T es activada, también es necesaria una señal de *stop* que asegure que no se producirá una sobreactivación. Una de las vías por las que se regula esta activación de los linfocitos T es mediante receptores de inhibición como el PD-1 (receptor de muerte celular programada, también conocido como CD279), presente en la superficie de las células T, como ya se mencionó.

Tras la activación, los linfocitos T aumentan la expresión del receptor PD-1 que les permitirá recibir la señal de desactivado. Esta señal se producirá tras la unión de este receptor a su ligando PD-L1 o PD-L2, que normalmente se expresan en la superficie de células dendríticas y macrófagos, y que

provocará la reducción de la producción de citoquinas y la supresión de la proliferación de las células T. Es precisamente este mecanismo, el que han integrado muchos tumores con el fin de bloquear el reconocimiento de los mismos, mediante la expresión en su superficie de las proteínas PD-L1 y PD-L2, logrando escapar así de la acción del sistema inmune y continuar proliferando. La ruta PD-1/PD-L1 representa, por tanto, un mecanismo de resistencia inmune adaptativa que desarrollan las células tumorales en respuesta a la actividad antitumoral endógena.⁽⁹⁵⁾

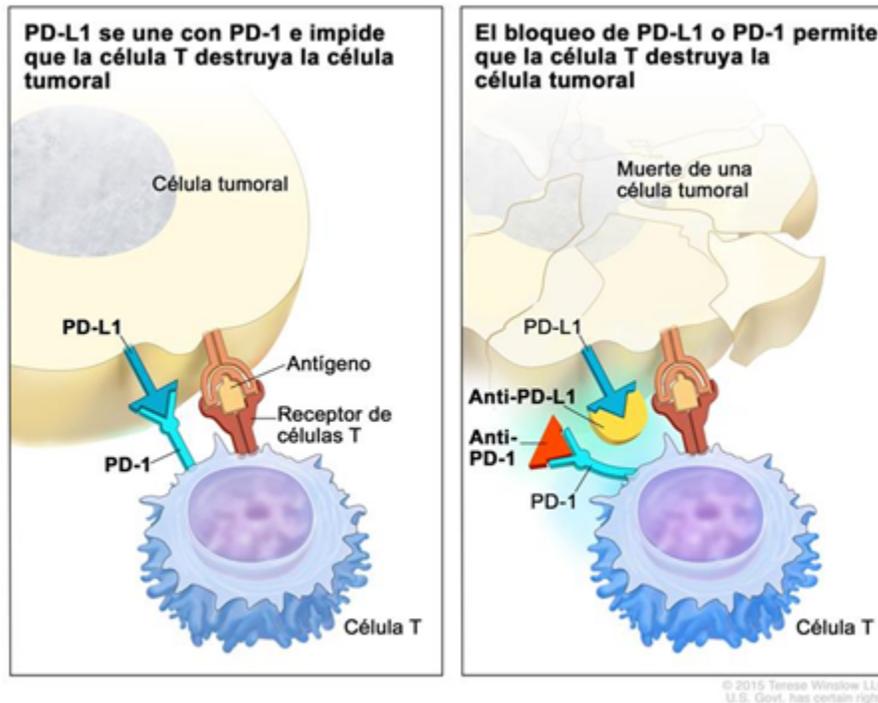


Fig. 1. Mecanismo de Acción del bloqueo de PD-L1 o PD-1 que traduce muerte celular

Inmunoterapia con anticuerpos anti PD-1 y PD-L1

La inmunoterapia contra el cáncer pretende superar la capacidad de las células tumorales para resistir a la respuesta inmune endógena, mediante la estimulación del propio sistema inmune de cada paciente. Así, una molécula capaz de bloquear el receptor PD-1 presente en la superficie de los linfocitos, o bien los ligandos PD-L1 y PD-L2 expresados por las células cancerosas, impediría la unión de ambos y, por lo tanto, no se produciría la señal inmunomoduladora, permitiendo que las células T continúen activas contra el tumor.

Se han desarrollado anticuerpos monoclonales frente a PD-1 (Pembrolizumab, Nivolumab) y PD-L1 (Atezolizumab), además otros en estudio, conocidos como inhibidores de checkpoints inmunológicos, capaces de bloquear esa unión y estimular la respuesta inmune frente a las células tumorales. Prueba de ello son los numerosos ensayos clínicos con anticuerpos anti PD-1 y PD-L1 que se están llevando a cabo con resultados prometedores especialmente en cáncer de pulmón no microcítico, melanoma, carcinoma renal y cáncer de vejiga.

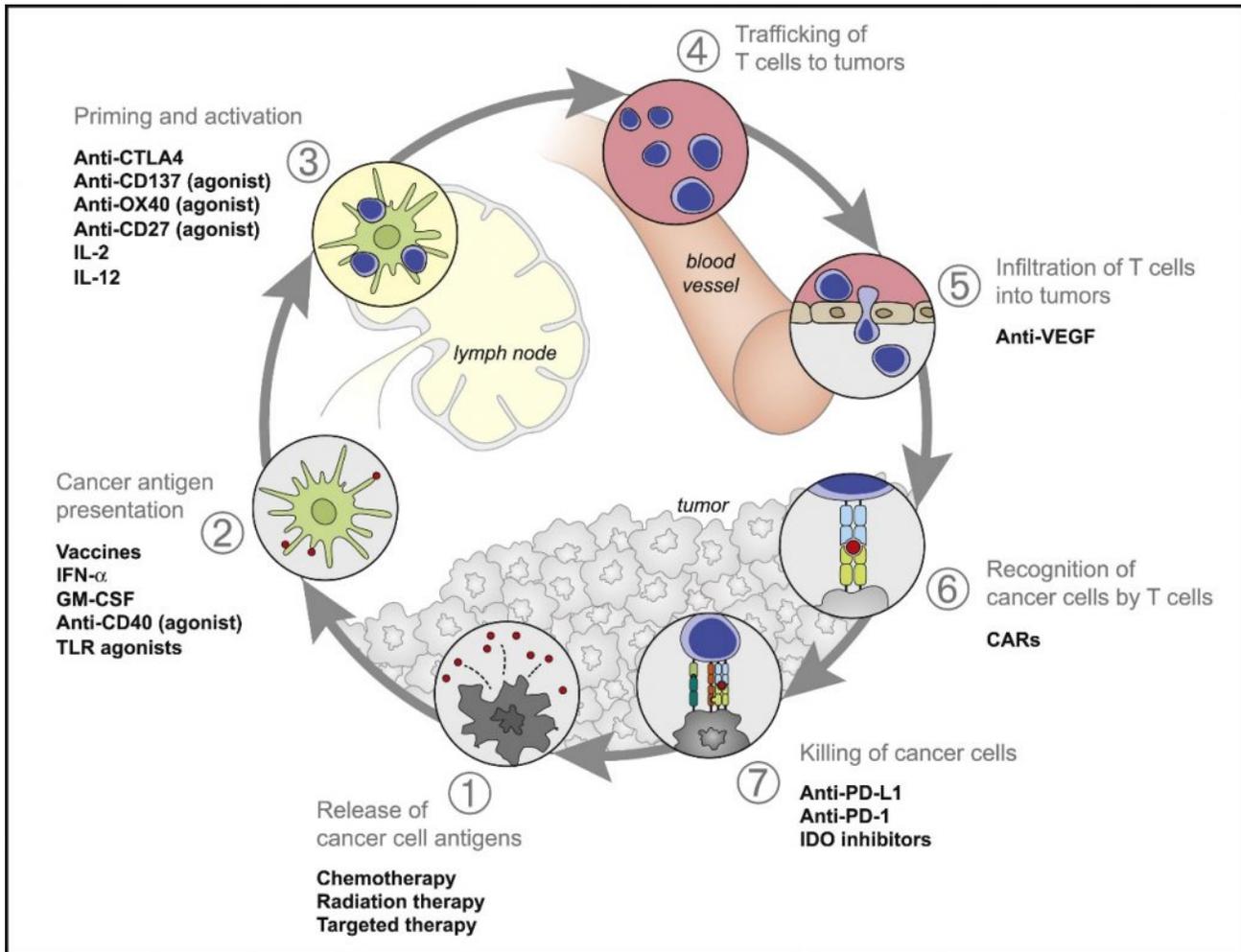


Fig. 3. Terapias que pueden afectar el ciclo de inmunidad al cáncer. Tomado de Daniel S. Chen and Ira Mellman: Oncology Meets Immunology: The Cancer-Immunity Cycle. *Immunity*, 2013 Jul 25;39(1):1-10. doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.

Estos hallazgos ahora se han extendido a CCR avanzado y han reemplazado a la inmunoterapia más

antigua.

Elección de la terapia

El papel de la inmunoterapia en el tratamiento del CCR y su integración con la terapia dirigida molecularmente discutidos en este capítulo, son consistentes con las guías clínicas actualizadas de la Asociación Europea de Urología (AEU).⁽⁹⁶⁾

Inhibidores de *checkpoints* inmunológicos

El nivolumab, un inhibidor de la muerte celular programada 1 (PD-1) de los linfocitos T, ha sido aprobado como segunda línea de terapia después del tratamiento dirigido antiangiogénico para CCR avanzado basado en mejoras en la supervivencia general (SG) en un ensayo de fase III, y la combinación de nivolumab más ipilimumab en pacientes sin tratamiento previo, se han incorporado a las guías clínicas, basadas en los resultados de otro ensayo de fase III.⁽⁹⁷⁾ Ipilimumab corresponde a un anticuerpo monoclonal antitumoral de tipo IgG1κ frente al antígeno 4 del linfocito T citotóxico (CTLA-4), obtenido mediante tecnología de ADN recombinante humano. La unión del CTLA-4 a sus ligandos (CD80 y CD86, o B7.1 y B7.2) se traduce como una inhibición de la activación del linfocito T. Ipilimumab, al promover la activación y proliferación de los linfocitos T, así como su infiltración en los tumores, lleva por tanto a la muerte de las células tumorales.

Estratificación de riesgo

La elección del tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada debe considerar los factores de riesgo pronóstico sobre carcinoma metastásico de células renales del *International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC).⁽⁹⁸⁾ El modelo de pronóstico integra seis factores adversos. Los pacientes con ninguno de estos factores de riesgo se consideran con *bajo riesgo*, aquellos con uno o dos se consideran de *riesgo intermedio*, y aquellos con tres o más factores se consideran de *alto riesgo*.

Factores de riesgo

1. Índice de Karnofsky (KPS) <80%
2. Tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento <1 año
3. Concentración de hemoglobina <límite inferior de lo normal
4. Calcio sérico > límite superior de lo normal
5. Recuento de neutrófilos > límite superior de lo normal
6. Recuento de plaquetas > límite superior de lo normal.

En general, la terapia sistémica se inicia rápidamente cuando la enfermedad es avanzada. Sin embargo, para muchos pacientes asintomáticos con una carga de enfermedad limitada y sin características de mal pronóstico, la vigilancia activa estrecha puede representar una alternativa para quienes desean diferir el inicio de la terapia y su toxicidad concomitante, hasta que se documente una progresión de la enfermedad más convincente.

Pacientes previamente no tratados

Para aquellos con enfermedad de riesgo intermedio o bajo, las opciones preferidas incluyen *nivolumab más ipilimumab* o *pembrolizumab más axitinib*, aunque se desconoce si estas combinaciones mejoran las tasas de respuesta completas y tienen la capacidad de proporcionar una supervivencia sin tratamiento, que es típica de las inmunoterapias efectivas.

Los datos convincentes sobre el papel de la inmunoterapia en pacientes no tratados previamente provino de un ensayo de fase III que demostró un beneficio en sobrevida global (SG) con la combinación de nivolumab más ipilimumab sobre sunitinib.⁹⁷ Posteriormente, la combinación de pembrolizumab más axitinib demostró una supervivencia libre de progresión (SLP) y beneficios en SG sobre sunitinib.⁹⁹ Dado el beneficio en SG visto con pembrolizumab más axitinib sobre sunitinib, se considera una opción apropiada de primera línea para aquellos pacientes con CCR avanzado que no tienen contraindicación para tratamiento.

Mientras avelumab más axitinib es una opción alternativa de primera línea, no es uno de los actuales regímenes preferidos ya que no se demostró un beneficio de SG en ensayos aleatorizados.

La combinación de *nivolumab e ipilimumab* está aprobada por la FDA para el tratamiento de riesgo intermedio y de bajo riesgo, sin tratamiento previo, para pacientes con CCR avanzado, y se incorpora a las pautas clínicas de la AEU.

Nivolumab más ipilimumab: En pacientes con CCR avanzado, la combinación de nivolumab más ipilimumab demostró un beneficio de supervivencia y una toxicidad favorable en relación con sunitinib. En el ensayo de fase III CheckMate 214, 1096 pacientes con CCR metastásico de células claras con tratamiento previo, avanzado o sin tratamiento previo, se asignaron aleatoriamente a nivolumab más ipilimumab versus sunitinib. Pacientes con metástasis cerebrales y exposición previa a terapia dirigida o a un inhibidor de punto de control fueron excluidos. La combinación de nivolumab (3 mg / kg) más ipilimumab (1 mg / kg) se administró cada tres semanas para cuatro dosis, seguidas de nivolumab (3 mg / kg) cada dos semanas. Sunitinib se administró a 50 mg por día durante cuatro semanas de cada ciclo de seis semanas. En una mediana de seguimiento de 25 meses,

los resultados incluyeron lo siguiente: para toda la población de estudio por intención de tratar, la SG aumentó significativamente con nivolumab más ipilimumab (mediana no alcanzada versus 32.9 meses, HR 0.68, 99.8%CI 0,49-0,95). La tasa de respuesta objetiva también aumentó significativamente (39 versus 32 por ciento), pero no hubo diferencias en la SLP (mediana 12.4 versus 12.3 meses, HR 0,98). Para los 847 pacientes con enfermedad de riesgo intermedio o alto, hubo una significativa mejoría en la SG con nivolumab más ipilimumab, en comparación con sunitinib (mediana no alcanzada versus 26 meses, HR 0.63, IC 95% 0.44-0.82) y en la respuesta objetiva (42 versus 27 por ciento). La mediana de SLP también aumentó, pero no alcanzó significación estadística (11.6 versus 8.4 meses, HR 0.82, IC 95% 0.64-1.05). Sin embargo, la SLP y el beneficio de respuesta parecieron mejorar en pacientes con tumores con expresión de PD-L1 ≥ 1 por ciento.^{97,100}

Los efectos secundarios y los datos de calidad de vida también favorecieron la combinación de nivolumab más ipilimumab sobre sunitinib.

Sólo hay datos limitados sobre la actividad de la monoterapia con nivolumab (es decir, administrada sin ipilimumab) en pacientes sin tratamiento previo con CCR avanzado.

Axitinib más pembrolizumab: Se ha demostrado que el agente antiangiogénico axitinib se puede combinar de manera efectiva y segura con el inhibidor de punto de control pembrolizumab. Esta combinación no se ha comparado directamente con nivolumab más ipilimumab o axitinib más avelumab y, dadas las diferencias en las poblaciones estudiadas, el período de estudio, los centros participantes y los distintos *endpoints* de los estudios, son difícilmente comparables, a pesar de sus brazos de control comunes. En el ensayo fase III KEYNOTE-426, 861 pacientes con CCR de células claras avanzado, sin tratamiento previo, fueron asignados aleatoriamente a pembrolizumab más axitinib versus sunitinib solo. Después de una mediana de seguimiento de 13 meses, el pembrolizumab más axitinib mostró beneficios independientemente de la expresión de PD-L1 e independientemente de la clasificación internacional de riesgo.⁹⁹

Otras estrategias. *Axitinib más avelumab* : también se ha demostrado que Axitinib se combina de forma segura y mejora la SG (90 versus 78 por ciento a los 12 meses, HR 0.53, IC 95% 0.38-0.74); con una SLP más larga (mediana 15.1 versus 11.1 meses, HR 0.69, IC 95% 0.57-0.84) y tasas de respuesta objetiva superior (59 versus 36 por ciento); pero con tasas numéricamente más altas de eventos adversos de grado 3 o superiores (76 frente a 71 por ciento).¹⁰¹ Es una opción para la terapia de primera línea; sin embargo, se prefiere nivolumab más ipilimumab o axitinib más pembrolizumab, para pacientes sin contraindicaciones para la inmunoterapia.

En ausencia de comparaciones directas de nivolumab más ipilimumab versus pembrolizumab más axitinib, cualquiera de estas opciones es apropiada.

Pembrolizumab: La inmunoterapia con con pembrolizumab como agente único, se está estudiando en el ensayo KEYNOTE-427. En la cohorte A de ese estudio, 110 pacientes con CCR de células claras avanzado o metastásico fueron tratados con pembrolizumab (200 mg cada tres semanas). Todos los pacientes tenían una enfermedad medible y no habían recibido previamente terapia sistémica. Los resultados preliminares se presentaron en la ASCO 2018. En una mediana de seguimiento de 12 meses, la tasa de respuesta objetiva general fue del 38 por ciento, que incluyó tres pacientes con una respuesta completa y 39 pacientes con una respuesta parcial; la tasa de control de la enfermedad fue del 69 por ciento. La tasa de respuesta fue mayor en pacientes con enfermedad de riesgo intermedio / alto, en comparación con aquellos con enfermedad de riesgo favorable (42 versus 32 por ciento), y la tasa de respuesta fue mayor en aquellos con una expresión de PD-L1 ≥ 1 por ciento versus aquellos con expresión de PD-L1 < 1 por ciento.¹⁰²

Atezolizumab más bevacizumab: Hasta ahora sin evidencia sólida que sustente su uso.¹⁰³

Alternativas en pacientes previamente tratados con antiangiogénicos

Para aquellos pacientes que progresan al tratamiento inicial con un inhibidor de VEGF sin exposición previa a la inmunoterapia con inhibidores de punto de control, existe evidencia que respalda el tratamiento con nivolumab. El nivolumab mejora la sobrevida general (SG) en comparación con everolimus en esta población. La dosis de nivolumab como monoterapia es 240 mg cada dos semanas ó 480 mg cada cuatro semanas. En el ensayo de fase III CheckMate 025, 821 pacientes fueron asignados aleatoriamente a nivolumab (3 mg / kg cada dos semanas) o everolimus (10 mg / día). Todos los pacientes habían recibido una o dos terapias antiangiogénicas previas. El ensayo se detuvo temprano en función de la SG en un análisis provisorio planificado.¹⁰⁴

Opciones ante la falla a la inmunoterapia

Para los pacientes que progresan después de la inmunoterapia, los estudios sugieren terapia dirigida al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) en lugar de un inhibidor de mTOR. Así, para quienes progresan después de la inmunoterapia inicial y que no han recibido previamente terapia antiangiogénica, las opciones incluyen axitinib, cabozantinib, sunitinib,

pazopanib o lenvatinib con everolimus.⁹⁵

Al respecto, existe un primer informe sobre resultados con TKI, después del fracaso de nivolumab-ipilimumab como primera línea en CCR metastásico, como parte del ensayo Checkmate 214. La mediana de SLP con TKI de primera generación (sunitinib / pazopanib) y de segunda generación (axitinib / cabozantinib) fue de 8 meses y 7 meses, respectivamente. Estas medianas de SLP sugiere un beneficio sostenido de TKI y respalda los ensayos que investigan la secuencia óptima.¹⁰⁵

Por último, cabe mencionar el estudio fase I/II CALYPSO, de un solo brazo, que evalúa la eficacia y seguridad de la combinación de durvalumab (anti PDL-1) más savolitinib (inhibidor del protoncogen MET, que codifica para un receptor tirosinkinasa) en pacientes con carcinoma metastásico de células renales variante papilar. Sus avances han sido recientemente presentados en la ASCO GU 2020. En este ensayo, la tasa de respuesta objetiva de durvalumab más savolitinib fue del 27% con una mediana de supervivencia libre de progresión de 5,3 meses. El estudio reclutó a pacientes con carcinoma metastásico de células renales papilares, independientemente de si habían recibido tratamiento previo o no.¹⁰⁶

Anticuerpos monoclonales

Inhibidores de checkpoints inmunológicos

Diana terapéutica	Anticuerpo
PD-1	Pembrolizumab
PD-1	Nivolumab
PD-L1	Atezolizumab
PD-L1	Avelumab
PD-L1	Durvalumab

Tabla 11 Anticuerpos monoclonales utilizados para inmunoterapia en cáncer renal

Inmunoterapia en cáncer renal avanzado

Subgrupo

Esquema

Pacientes sin tratamiento previo

Riesgo IMDC moderado y alto

Nivolumab + Ipilimumab

Todos los riesgos IMDC

Pembrolizumab + Axitinib

Riesgo IMDC moderado y alto

Pembrolizumab* (Si PD-L1>1%)

Pacientes previamente tratados con TKI Nivolumab

Falla a inmunoterapia primaria *Axitinib, cabozantinib, pazopanib, sunitinib*

Tabla 12 Principales esquemas de inmunoterapia actualmente propuestos (*En estudio)

Creemos que los avances con el uso de la inmunoterapia para el tratamiento del carcinoma metastásico de células renales son esperanzadores, por lo que debemos seguirlos atentamente con la idea de determinar con aún mayor precisión qué opciones terapéuticas serán las más adecuadas y cuáles financiar por nuestros sistemas de salud.

Bibliografía

1. Mostofi F., et al. Histologic typing of kidney tumors: International Histological Classification of Tumours, N° 25. World Health Organization, Geneva, 1981.
2. Thoenes W., et al. Histopathology and classification of renal cell tumors (adenomas, oncocitomas and carcinomas). The basic cytological and histomorphological elements and their use for diagnostics. *Pathol Res Pract* 181:125-43, 1986.
3. Kovacs G., et al. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183:131-3, 1997.
4. Störkel S., et al. Classification of renal cell carcinoma. *Cancer* 80:987-9, 1997.
5. Moch H., Humphrey PA., Ulbright TM., Reuter VE (Eds): WHO Classification of Tumors of The Urinary System and Male Genital Organs (4° Ed) LARC: Lyon 2016.
6. Campbell – Walsh Urology 10th Edition 2012. Chapter 49 Malignant Renal Tumors Chapter 51 Benign Renal Tumors.
7. European Association of Urology 2012 Edition. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. Epidemiology, Etiology and Pathology.
8. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Kidney Cancer. Version 3.2014.
9. Lara P., Jonasch N. Kidney Cancer Principles and Practice. Springer 2012. 70-75.
10. Garnick M. Primary neoplasms of the kidney. In: Therapy in Nephrology and Hypertension: A Companion to Brenner and Rector's the Kidney, Brady H., Wilcox C. (Eds), W. Saunders, Philadelphia 1998.
11. DeKernion J. Real numbers. In: Campbell's Urology, Walsh P., Gittes R., Perlmutter A. (Eds), W. Saunders, Philadelphia 1986. p.1294.
12. Pinals R., Krane S. Medical aspects of renal carcinoma. *Postgrad Med J* 1962; 38:507.
13. David Y., Chen T., Uzzo R. Evaluation and Management of the Renal Mass. *Med Clin N* 2011. Am 95, 179 – 189.
14. Gold P., Fefer A., Thompson J. Paraneoplastic manifestation of RCC. *Semin Urol Oncol*

- 1996;14:216-22.
15. Sacco E. et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies. *Urol Int* 83, 1-11 (2009).
 16. Ding, G., et al. Is there an association between advanced stage of renal cell carcinoma and paraneoplastic syndrome? *Med Princ Pract* 2012; 21, 370-4.
 17. Kawai Y. et al. Preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in Japanese patients with localized clear cell renal cell carcinoma. *Urol Int* 2009;83, 306-10.
 18. Sengupta S. et al. The preoperative erythrocyte sedimentation rate is an independent prognostic factor in renal cell carcinoma. *Cancer* 2006; 106, 304-12.
 19. Kim H., Han K., Zisman A., Figlin R., et al. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized t1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004; 171, 1810-3.
 20. Blay J., Rossi J., Wijdenes J., et al. Role of interleukin-6 in the paraneoplastic inflammatory syndrome associated with renal-cell carcinoma. *Int J Cancer* 1997;72:424 –30
 21. Kim H., Belldegrun A., Freitas D., et al. Figlin. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell Carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6
 22. [Ding](#)[HYPERLINK](#)
"http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ding%20GX%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22237047" G., [Song](#)[HYPERLINK](#)
"http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Song%20NH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22237047" N., [Feng C.](#), [Xia G.](#), [Jiang](#)[HYPERLINK](#)
"http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Jiang%20HW%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=22237047" H., et al. Is there an association between advanced stage of renal cell carcinoma and paraneoplastic syndrome? [Med](#)[HYPERLINK](#)
"<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237047>" [HYPERLINK](#)
"<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237047>" [Princ](#)[HYPERLINK](#)
"<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237047>" [HYPERLINK](#)
"<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237047>" [Pract](#)[HYPERLINK](#)
"<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22237047>". 2012;21(4):370-4
 23. Ding G., Feng C., Song N., Fang Z., et al. [Paraneoplastic symptoms: cachexia, polycythemia, and hypercalcemia are, respectively, related to vascular endothelial growth factor \(VEGF\) expression in renal clear cell carcinoma.](#) *Urol Oncol.* 2013 Nov;31(8):1820-5
 24. Janik J. E., Sznol M., Urba W. Figlin R., et al. Erythropoietin production. A potential marker for interleukin-2/interferon-responsive tumors. *Cancer*, 72: 2656, 1993
 25. Weiss R., Lin P. Renal cell carcinoma: identification of novel targets for therapy. *Kidney Int* 2006; 69: 224–232

26. Handler J. Renal cell carcinoma and hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7: 249–251
27. Kirkali Z., Esen A., Kirkali G., Guner G. Ferritin: a tumor marker expressed by renal cell carcinoma. *Eur Urol* 1995; 28:131–134.
28. Loughlin K., Gittes R., Partridge D., Stelos P. The relationship of lactoferrin to the anemia of renal cell carcinoma. *Cancer* 1987; 59:566–571
29. Wang Y., Yang S., Tzen C., Lin C. Renal cell carcinoma producing granulocyte colony-stimulating factor. *J Formos Med Assoc* 2006;105:414–417
30. Ramírez et al, Lo que puede esconder una meralgia parestésica: Tumor Renal como causa infrecuente; *Reumatol. Clin.* 2013 (5): 319-321.
31. Motzer R., Bacik J., Murphy B., et al. Interferon alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Oncol* 2002; 20 (1):289-96
32. David Y., Chen T., Uzzo R. Evaluation and Management of the Renal Mass. *Med Clin N* 2011. Am 95, 179-189.
33. Lane B., Demirjian S., Weight C., et al. Performance of the chronic Kidney disease-epidemiology study equations for estimating glomerular filtration rate before and after nephrectomy. *J Urol* 2010; 183(3):896-901.
34. Tada S., Yamagishi J., Kobayashi H., Hata Y., et al. The incidence of simple renal cyst by computed tomography. *Clin Radiol*, 1983; 34:437-439
35. Cleo K., Stuart G., Ronilda L., Ramin K. Renal Masses Detected At Abdominal CT: Radiologists' Adherence to Guidelines Management Recommendations and Communications of Critical Result. *AJR* 2014; 203:828-834
36. Bazan F., Busto M. Radiología del carcinoma renal. *Radiología* 2013
37. Zagoria R. Imaging of small renal masses: a medical success history. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175(4):945-955.
38. Kutikov A., Fossett L., Ramchandani P., Tomaszewski J., et al. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *BJU Int* 2008; 68: 737.
39. Israel G., Casalino D., Beland M., et al. Appropriateness criteria: indeterminate renal masses. Reston, VA: American College of Radiology: 2010.
40. Malaeb B., Martin D., et al. The utility of Screening renal ultrasonography: identifying renal cell carcinoma in an elderly asymptomatic population. *BJU Int* 2005;95:977-81.
41. Jamis-Dow P., Leening S. Small (<3cm) renal masses: Detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*, 198: 785, 1996
42. Lane B., Samplaski M., Herts B., et al. Renal mass biopsy--a renaissance? *J Urol* 2008; 179:20.
43. Tomaszewski J., Uzzo R., Smaldone M.. Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its

- role and reliability. *Cancer Biol Med* 2014; 11:162.
44. Lin W., Yang Y., Wen Y., Chang C. Outpatient versus inpatient renal biopsy: a retrospective study. *Clin Nephrol* 2006; 66:17.
 45. William L., Stephen M., Indications for and complications of renal biopsy, UpToDate 2015, Glassok J., Rovin H. (Ed). Disponible en www.uptodate.com
 46. Nabi G., Cleves A., Shelley M. Surgical management of localised renal cell carcinoma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 3. Art. No.: CD006579. DOI: 10.1002/14651858.CD006579.pub2
 47. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. Update 2018.
 48. American Urological Association (AUA) Guideline: Guideline for Management of the Clinical Stage 1 Renal Mass. Reviewed and validity confirmed 2010.
 49. Huang C., Levey A., Serio A., Snyder M., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006; 7: 735.
 50. Becker F., Siemer S. Elective nephron sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: Long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006; 49: 308-313.
 51. Van Hoppel H., Becker F. Treatment of Localized Renal Cell Carcinoma. *European Association of Urology*. 2011; 60: 662-672.
 52. Domínguez E. Nefrectomía parcial abierta. Experiencia del Hospital Universitario 12 de Octubre. *Actas Urológicas Españolas* ;2009;33(5):526-533
 53. Subotic S., Wyler S. Surgical Treatment of Localised Renal Cancer; *European Association of Urology supplements* 11; 2012: 60-65
 54. Marió C., Chacón R., Sepúlveda S., Figueroa A, et al. [Resultados perioperatorios de la nefrectomía parcial abierta versus laparoscópica. Experiencia del Hospital Militar de Santiago.](#) *Rev Chil Urol* 2014; 79:17-21
 55. Fleck D., Campos D., Oyanedel F., Fulla J., et al. [Nefrectomía Parcial Laparoscópica: Experiencia de 135 casos](#)". *Rev Chil Urol* 2013; 78: 61-65
 56. Bermudez H., Fernandez M., Segebre J., Bustamante A., et al. Resultados de Nefrectomía Parcial Robótica: 51 Casos. *Rev Chil Urol* 2014; 79: 42
 57. Castillo O., Rodríguez-Carlin A., Vidal-Mora I., Schatloff O., et al. Nefrectomía Parcial Robótica: Resultados Perioperatorios en 95 casos consecutivos. *Rev Chil Urol* 2014; 79: 28
 58. Masson-Lecomte A., Bensalah K., Seringe E., et al. A prospective comparison of surgical and pathological outcomes obtained after robot-assisted or pure laparoscopic partial nephrectomy in moderate to complex renal tumours: results from a French multicentre collaborative study. *BJU Int* 2013 Feb; 111(2):256-63.
 59. Aboumarzouk O., Stein R., Eyraud R, et al. Robotic vs. laparoscopic partial nephrectomy: a

- systematic review and meta-analysis. *Eur Urol* 2012 Dec; 62(6):1023-33.
60. Bi L, Zhang C, Li K, et al. Robotic partial nephrectomy for renal tumors larger than 4 cm: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013 Oct; 8(10):e75050.
 61. Gutierrez M., Estebanez J., Linazasoro I., et al. Interés de la Morfometría renal en tumores renales tratados por nefrectomía parcial. *Donostia Oncology*. 2013; 1: 11-21
 62. Hew M., Baseskioglu B., Barwari K., De La Rosette C., et al. Critical Appraisal of the PADUA Classification And Assessment Of the R.E.N.A.L. Nephrometry Score in Patients Undergoing Partial Nephrectomy. *J Urol* 2011;186, 42-46.
 63. Dindo D., Demartines N., Clavien P., Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6.336 patients and results a survey. *Ann Surg*. 2004; 240: 205-13.
 64. Ficarra V., Bhayani S., Porter J., et al. Predictors Of warm ischemia time and perioperative complications in a multicenter international series of robot-assisted partial nephrectomy. *Eur Urol* 2012; 61:395-402
 65. Escudier B., Eisen T. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. *Annals of Oncology*. 2012; 23(7): 65-71.
 66. Heldwein F., Casey T. Localized Renal Cell Carcinoma Management: An Update. 2008; 34 (6): 676-690.
 67. Blom J., Van Poppel H., Maréchal J., Jacqmin D., et al. EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009 Jan; 55(1):28-34.
 68. Richi J., et al. Definitive surgical management of renal cell carcinoma. 2014. Up to Date.
 69. Clayman R., Kavoussi L., and Soper N. Laparoscopic nephrectomy: Initial case report. *J Urol* 1991; 146: 278.
 70. Aguilera A., et al. Nefrectomía radical laparoscópica. Técnica, resultados y complicaciones. *Act Urol Esp*.2009.
 71. Jeingfei T., Yi G. Prognostic Value of Clinical and Pathological Factors for Surgically Treated Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *Chinese Medical Journal*. 2014; 127 (9): 1640-1644.
 72. Clark J., Atkins M. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with highrisk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (16): 3133- 40.
 73. Forauer A., Kent E., Cwikiel W., Esper P., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
 74. American Urological Association (AUA) Guideline. Follow-up for Clinically Localized Renal Neoplasms. 2013
 75. Lam J., Shvarts O., Leppert J., et al. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1853-62.

76. Castillo O., et al. Nefrectomía radical laparoscópica, nuestra experiencia en 150 pacientes consecutivos. *Rev Chil Cir*. Vol 60. N°4. Págs.297-302.
77. Pieroraziop M., Allaf M. Quality of life on active surveillance for small renal masses vs. Immediate intervention: interim analysis of the DISSRM (delayed intervention and surveillance for small renal masses) registry. *J Urol* 2013;189(3S):e259
78. Sisul D., Liss M., Palazzi K., et al. RENAL nephrometry score is associated with complications after renal cryoablation: a multicenter analysis. *Urology* 2013 Apr;81(4):775-80.
79. Olweny E., Park S., Tan Y., et al. Radiofrequency ablation vs. Partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. *Eur Urol* 2012 Jun;61(6):1156-61
80. Arnoux V., Descotes J., Sengel C., et al. Perioperative outcomes and mid-term results of radiofrequency ablation and partial nephrectomy in indications of renal tumor treatment and imperative nephron-sparing procedure]. *Prog Urol* 2013 Feb;23(2):99-104.
81. Desai M., Aron M., Gill I. Laparoscopic partial nephrectomy vs. Laparoscopic cryoablation for the small renal tumor. *Urology* 2005 Nov;66(5 Suppl):23-8.
82. O'Malley R., Berger A., Kanofsky J., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007 Feb; 99(2):395-8.
83. Ko Y., Park H., Moon du G., et al. A matched-cohort comparison of laparoscopic renal cryoablation using ultra-thin cryoprobes with open partial nephrectomy for the treatment of small renal cell carcinoma. *Cancer Res Treat* 2008 Dec;40(4):184-9.
84. Klatte T., Mauermann J., Heinz-Peer G., et al. Perioperative, oncologic, and functional outcomes of laparoscopic renal cryoablation and open partial nephrectomy: a matched pair analysis. *J Endourol* 2011 Jun;25(6):991-7.
85. Takaki H., Yamakado K., Soga N., et al. Midterm results of radiofrequency ablation vs. Nephrectomy for T1a renal cell carcinoma. *Jpn J Radiol* 2010 Jul;28(6):460-8.
86. Flanigan R., Mickisch G., Sylvester R., et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar;171(3):1071-6
87. Alt A., Boorjian S., Lohse C., et al. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer* 2011 Jul;117(13):2873-82.
88. Brinkmann O., Semik M., Gosherger G., et al. The role of residual tumor resection in patients with metastatic renal cell carcinoma and partial remission following immunotherapy. *Eur Urol* 2007;Suppl 6:641-5.
89. Kwak C., Park Y., Jeong C., et al. Metastasectomy without systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma: comparison with conservative treatment. *Urol Int* 2007;79(2):145-51.
90. Lee S., Kwak C., Byun S., et al. Metastatectomy prior to immunochemotherapy for metastatic

- renal cell carcinoma. *Urol Int* 2006;76(3):256-63.
91. Petralia G., Roscigno M., Zigeuner R., et al. Complete metastasectomy is an independent predictor of cancer-specific survival in patients with clinically metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol Suppl* 2010;9:162.
 92. Russo P., Synder M., Vickers A., et al. Cytoreductive nephrectomy and nephrectomy/complete metastasectomy for metastatic renal cancer. *Scientificworldjournal* 2007 Feb;7:768-78.
 93. Staehler M., Kruse J., Haseke N., et al. Metastasectomy significantly prolongs survival in patients with metastatic renal cancer. *Eur Urol Suppl* 2009;8:181.
 94. Eggener S., Yossepowitch O., Kundu S., et al. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma. *J Urol* 2008;180:873-8.
 95. George D, Jonasch E. Systemic therapy of advanced clear cell renal carcinoma. UpToDate, Jan 2020.
 96. Powles T, Albiges L, Staehler M, et al. Updated European Association of Urology. Guidelines Recommendations for the Treatment of First-line Metastatic Clear Cell Renal Cancer. *Eur Urol* 2017.
 97. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF et al, for the CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1290. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
 98. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini B, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol.* 2015 Mar;16(3):293-300.
 99. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, et al. KEYNOTE-426 investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16
 100. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1370–1385.
 101. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12):1103–1115.
 102. McDermott DF, Lee JL, Szczylik C, et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma: Results from cohort A of KEYNOTE-427. *J Clin Oncol* 2018; 36S: ASCO #4500.
 103. Rini BI, Powles T, Atkins MB et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 393(10189): 2404–2415.

104. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803. Epub 2015 Sep 25.
105. Auvray M, Auclin E, Barthelemy P, Bono P, et al. Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer* 2019 Feb;108:33-40. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.031. Epub 2019 Jan 5.
106. Rodríguez CS, Larkin J, Patel P, et al. Overall survival results for durvalumab and savolitinib in metastatic papillary renal cancer. *J Clin Oncol* 38, 2020 (suppl 6; abstr 619): ASCO GU 2020 Abstract #:619
107. Renal Mass and Localized Renal Cancer: AUA Guideline, Vol. 198, 520-529, September 2017

