



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO (ISSSTE)

HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

**‘SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN TRATAMIENTO CON
SUNITINIB EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS EN EL HOSPITAL
REGIONAL 1º DE OCTUBRE.’**

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICINA INTERNA

REGISTRO INSTITUCIONAL: 095.2016

PRESENTA:

DRA. MARÍA DEL CARMEN PINEDA PÁEZ

ASESOR DE TESIS:

DR. NOE FLORES ANAYA
HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE

Ciudad de México, junio de 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA

JEFE DE INVESTIGACION
DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DR. JESÚS ALEJANDRO IBARRA GUILLÉN

ASESOR DE TESIS
DR. NOÉ FLORES ANAYA

PRESENTA
DRA. MARÍA DEL CARMEN PINEDA PÁEZ
MÉDICO SUSTENTANTE

Correspondencia:
Av. Instituto Politécnico Nacional 1669 Col. Magdalena de Las Salinas Del.
Gustavo A. Madero. 06770 México, DF.

**'SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN EN TRATAMIENTO CON
SUNITINIB EN CÁNCER RENAL DE CÉLULAS CLARAS EN EL HOSPITAL
REGIONAL 1º DE OCTUBRE.'**

DR. RICARDO JUÁREZ OCAÑA
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. JOSÉ VICENTE ROSAS BARRIENTOS
JEFE DE INVESTIGACION

DR. JESÚS ALEJANDRO IBARRA GUILLÉN
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. NOÉ FLORES ANAYA
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

Gracias a los médicos que me apoyaron para realizar y terminar este trabajo:

Dr. Noé Flores Anaya.

Dr. José Vicente Rosas Barrientos.

Dra. Laura Elena Sánchez Escobar.

Dra. Silvia Munguía Lozano.

Dr. Luis Beltrán Lagunes.

Dr. Daniel López.

A mis familiares, amigos y seres queridos: les agradezco infinitamente por ser, estar y existir, por su incondicionalidad, por creer, por no desistir.

Al resto, gracias también. Mi fortaleza es más grande que ayer, incluso de la hostilidad se pueden obtener buenas cosas.

Perfectible e ininteligible, siempre.

I run and I run, I'm still running away...

María del Carmen Pineda Páez.

*"Y adelante, por un camino de sabiduría con paso firme,
con enérgica confianza, seas como seas se tu propia fuente de
experiencias, desaste del descontento de tu propia naturaleza,
perdónate a ti mismo, lo tienes en tu poder mezclado con lo
que has vivido tus comienzos en falso, errores, engaños,
pasiones, tus amores y tus esperanzas, se tu propia meta sin
sobrarte nada".*

Friedrich Nietzsche.

INDICE

• RESUMEN	7
• MARCO TEÓRICO	9
• ANTECEDENTES	9
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	35
• JUSTIFICACIÓN	35
• HIPOTESIS	36
• OBJETIVO GENERAL	36
• OBJETIVOS ESPECIFICOS	36
• MATERIAL Y METODOS	37
DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO	37
POBLACIÓN DE ESTUDIO	37
UNIVERSO DE TRABAJO	37
TIEMPO DE EJECUCIÓN	37
ESQUEMA DE SELECCIÓN	37
DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL	37
DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR	37
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	37
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	38
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	38
TIPO DE MUESTREO	38
MUESTREO PROBABILÍSTICO	38
MUESTREO NO PROBABILÍSTICO	38
METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA	39
DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES	39
TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR	41
PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO	41
• ASPECTOS ÉTICOS	41
• RESULTADOS	42
• DISCUSIÓN	55
• CONCLUSIONES	57
• REFERENCIAS	59

RESUMEN

Introducción: El cáncer renal comprende del 2 al 3% de todas las neoplasias, con predominio 1.5:1 de los varones sobre las mujeres y la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad. Sunitinib es un inhibidor de la oxindol tirosina cinasa (TC). Inhibe selectivamente PDGFR, VEGFR, c-KIT y FLT-3 y tiene actividad antineoplásica y antiangiógena. En un ensayo en fase III reciente de tratamiento en monoterapia de primera línea en el que se comparó sunitinib con IFN-alfa, sunitinib logró una mayor supervivencia sin progresión que el IFN-alfa (11 frente a 5 meses, $p < 0,000001$).

Objetivo: Reportar la supervivencia libre de progresión en pacientes que se encuentra en tratamiento con sunitinib como medicamento de primera línea, con cáncer renal de células claras metastásico, en el Hospital Regional 1° de Octubre.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal. Se revisaron expedientes de 23 pacientes con cáncer renal estadio IV tratados con sunitinib como medicamento de primera línea, del Hospital Regional 1° de Octubre. Se construyó la base de datos en SPSS V20 para el análisis de resultados por medio de estadística descriptiva.

Resultados: De los 23 pacientes incluidos en nuestro estudio, 16 de ellos presentaron progresión de la enfermedad. Dentro de estos, encontramos que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11 meses, en comparación a los 11 meses que se describe en la literatura, en base a los estudios que se han realizado.

Conclusiones: La mediana de supervivencia libre de progresión en nuestra población fue de 11 meses, igual a la reportada en los estudios internacionales.

Palabras clave: cáncer de células renales, sunitinib, supervivencia libre de progresión.

ABSTRACT

Introduction: Kidney cancer comprises around 2 to 3% of all the neoplasias, with predominance 1.5:1 of men over women, and the highest incidence occurs between 60 and 70 years old. Sunitinib is an inhibitor of tyrosine kinase oxindole

(TC). It inhibits selectively PDGFR, VEGFR, c-KIT and FLT-3, and it has anti-neoplastic and anti-angiogenic activity. In a recent phase III trial treatment on first-line monotherapy in which sunitinib was compared with IFN-alpha, sunitinib achieved better survival without progression than IFN-alpha (11 vs 5 months, $p < 0,000001$).

Objective: To report progression-free survival in patients undergoing treatment with Sunitinib as first-line therapy with metastatic renal clear-cell cancer, at "Hospital Regional 1° de Octubre".

Material and methods: Observational, retrospective and cross-sectional study. Records were reviewed from 23 patients with kidney cancer stage IV, treated with sunitinib as first-line therapy from "Hospital Regional 1° de Octubre". A database was built in SPSS V20 for the results analysis through descriptive statistics.

Results: From 23 patients included in our study, 16 of them showed disease progression. Among these, we found that median progression-free survival was 11 months, compared to 11 months described in the literature, based on the studies that have been carried out.

Conclusions: Median progression-free survival in our population was 11 month, equal as the reported in international studies.

Key Words: renal cell cancer, sunitinib, progression-free survival.

1. MARCO TEÓRICO

1.1 ANTECEDENTES

El cáncer renal comprende del 2 al 3% de todas las neoplasias, con predominio 1.5:1 de los varones sobre las mujeres y la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad¹; cerca del 90% de los tumores localizados a ese nivel son carcinomas de células renales (CCR) y de ellos el 85% corresponde a carcinoma de células claras, encontrándose otras histologías menos comunes que incluyen el papilar, cromóforo y de los conductos colectores.

EPIDEMIOLOGÍA

A nivel mundial, el CCR es el noveno cáncer más común, con unos 337.860 nuevos casos diagnosticados en 2012.

En 2006 se calculó que, en la Unión Europea, se produjeron 63.300 casos nuevos de CCR y 26.400 muertes relacionadas con esta patología.

En 2012 la Organización Mundial de Salud Europea estimó 121,629 nuevos casos de CCR, de los cuales 75,676 se diagnosticaron en hombres. Se estima que en 2013, el cáncer renal ocurrió en 65,150 pacientes en Estados Unidos, lo que ocasionó 13,680 muertes. La incidencia de esta neoplasia varía geográficamente (figura 1), con mayor incidencia en países desarrollados. La razón de la mayor incidencia en dichas zonas y específicamente en hombres no es del todo clara, aunque es sabido que la genética, la ocupación laboral y factores ambientales se encuentran implicados. Con el uso de estudios de imagen, ha aumentado la detección de los CCR de manera incidental.²

La mortalidad por CCR ha disminuido en las últimas décadas. Un reciente análisis mostró una disminución en las tasas de mortalidad de 4,8/100,000 en 1990-1994 a 4,1/100,000 en 2000-2004 en hombres³. Este descenso en la mortalidad es atribuido, como ya se comentó previamente, al diagnóstico incidental por estudios de imagen. Las tasas de mortalidad varían entre los diferentes países europeos sin una explicación clara al día de hoy (Figura 2).⁴

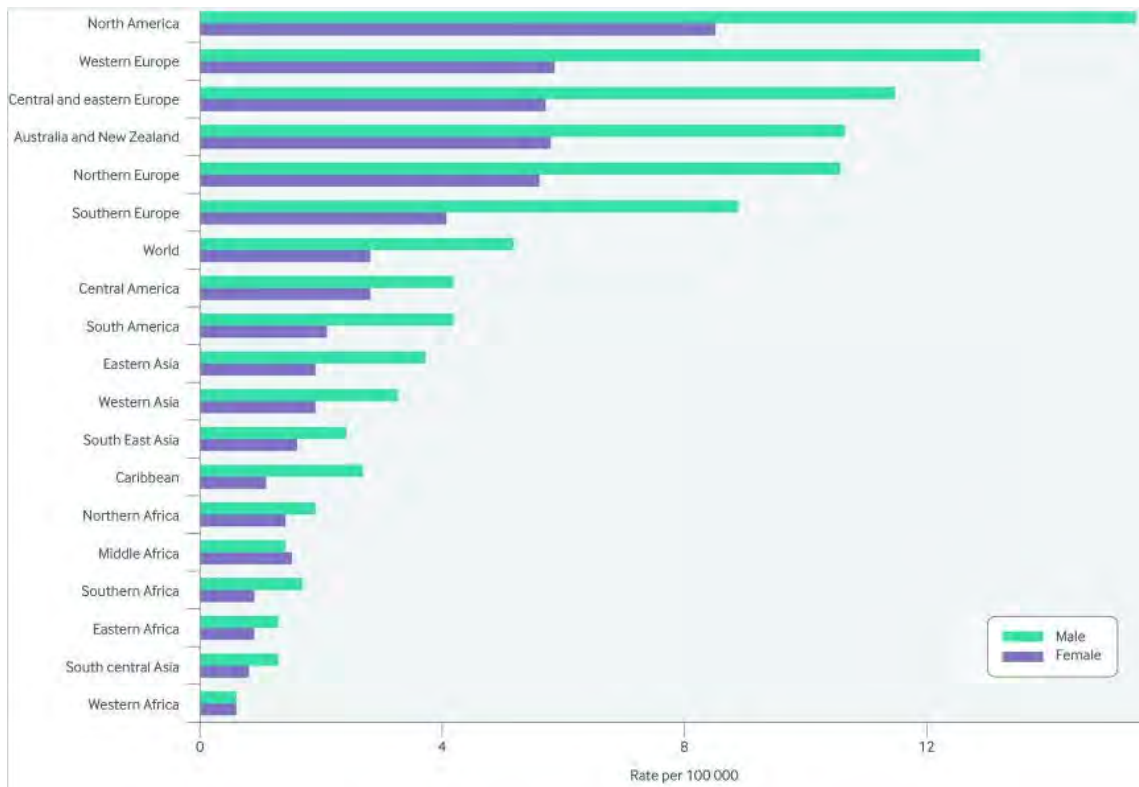


Fig. 1. Incidencia del carcinoma de células renales en diversas regiones geográficas.²

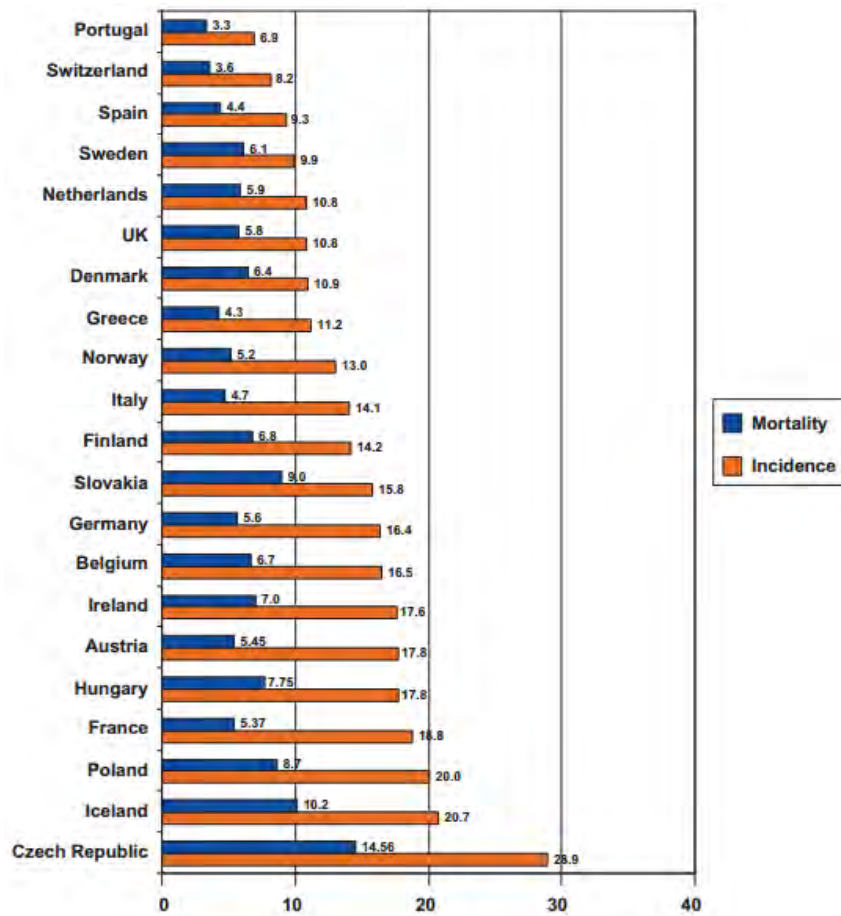


Fig. 2. Incidencia del carcinoma de células renales en diversas regiones geográficas.⁴

En México, el INEGI reportó 74,685 muertes por cáncer en 2010 (13% muertes en México) de las cuales 2,193 (2.5%) son por cáncer renal, ubicándose en el 12º lugar en nuestro país, con un índice de fatalidad de 0.52, es decir, el 50% de los pacientes muere a causa de este padecimiento al año.⁵

ETIOLOGÍA

Es poco entendido el por qué las personas desarrollan CCR. Algunos factores han sido clínicamente identificados como de riesgo para dicha neoplasia.

Factores demográficos/ambientales

- Edad avanzada.
- Género masculino.
- Tabaquismo. 20–30% relacionado directamente. RR 1.6.
- Exposición ocupacional (tricloroetileno) RR 2

Factores Biológicos

- Enfermedad quística secundaria a diálisis por IRC RR 100
- Obesidad RR 1.9
- Hipertensión arterial sistémica RR 2.1

Factores Hereditarios

- Von Hippel–Lindau.
- CR Papilar Hereditario.
- Birt–Hogg–Dubé
- CR Leiomiomatoso Hereditario.
- CR Succinil Deshidrogenasa Familiar.
- Complejo Esclerosis Tuberosa.

Factores demográficos

La edad, el sexo y la raza son factores importantes en el desarrollo de CCR. La incidencia del carcinoma renal se relaciona con la edad y la incidencia más alta se encuentra entre la sexta y séptima décadas de la vida. Alrededor del 80 % de todos los pacientes con CCR tienen entre 40 y 69 años⁶.

El CCR es menos común en Asia que en Europa o Norteamérica. Poblaciones asiáticas que habitan en Estados Unidos también muestran un menor riesgo de desarrollar esta neoplasia.⁷ Aunque la tasa de incidencia de CCR reportada en África también es relativamente baja, los afroamericanos que habitan en Estados

Unidos tienen una mayor incidencia en comparación con la población blanca estadounidense. Esto bien puede ser multifactorial y probablemente esté relacionado con el menor uso de estudios de imágenes y por consecuencia de diagnósticos tempranos.

Sustancias tóxicas

Se ha demostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de RCC. Un meta-análisis encontró un mayor riesgo entre los fumadores comparados con los no fumadores.⁸ El riesgo de cáncer renal aumentó en un 54% en hombres y 22% en mujeres que fumaban. También se encontró una clara correlación entre más riesgo de CCR a mayores dosis de tabaco.⁸

Diversos estudios realizados en la década de 1990 examinaron los tóxicos relacionados con la actividad laboral. Un estudio internacional de casos y controles demostró un mayor riesgo de CCR en las personas que trabajan en las industrias con cadmio (riesgo relativo [RR]: 2,0), hornos de acero (RR: 1,6), y la gasolina / petróleo (RR: 1,6).^{9, 10}

En cuanto a los pesticidas, un aumento significativo en el riesgo de desarrollar CCR fue reportado en un reciente estudio de casos y controles. En apoyo de esto, un mayor riesgo de CCR fue reportado en agricultores asiáticos.¹¹

Obesidad y factores nutricionales

Varios estudios de cohortes y de casos y controles han demostrado un mayor riesgo de CCR asociado a obesidad. Dicho riesgo aumenta 1.24 en hombres y 1.34 en mujeres por cada 5 kg/m² de incremento en el índice de masa corporal, esto de acuerdo a lo reportado en un meta-análisis de estudios prospectivos.¹²

En cuanto a los factores nutricionales, no se ha encontrado asociación entre el consumo de proteínas y de grasas para desarrollar CCR.¹³ Las vitaminas u otros suplementos tampoco mostraron influencia alguna en la incidencia. Solo un estudio de casos y controles en 2009 reportó un posible papel de un polimorfismo genético del gen receptor de la vitamina D para el riesgo de CCR.¹⁴

Grandes estudios han examinado los hábitos dietéticos. Sólo un estudio informó una asociación inversa entre el consumo de frutas y verduras y la incidencia de CCR.¹⁵ Otros dos estudios no pudieron demostrar tal correlación.^{16, 17} En cuanto

al consumo de carne y pescado y su relación con CCR los datos son insignificantes. El café no se asocia con mayor riesgo. Sin embargo, muchos estudios demostraron una asociación significativa entre el consumo moderado de alcohol y un incremento en el riesgo de CCR.

CLASIFICACIÓN

Actualmente se considera a los carcinomas de células renales como una familia de neoplasias que se originan de regiones específicas del epitelio maduro de los túmulos renales, cada uno de ellos con características morfológicas bien definidas, y se utiliza la clasificación de la OMS (2002) (Cuadro 1).¹⁸ Estudios citogenéticos y moleculares recientes han tenido como resultado una mayor comprensión del espectro clinicopatológico de estos tumores, con una gran relevancia clínica y pronóstica.¹⁹

Benignos:

- Oncocitoma renal
- Adenoma papilar/túbulo papilar
- Adenoma metanéfrico
- Adenofibroma metanéfrico

Malignos:

- Carcinoma renal de células claras
 - Convencional
 - Sarcomatoide
- Carcinoma de células renales papilar
 - Tipo 1
 - Tipo 2
- Carcinoma de células renales cromóforo
 - Clásico
 - Eosinofílico
- Carcinoma de conductos colectores
- Carcinoma medular
- Carcinoma tubular mucinoso y carcinoma de células fusiformes
- Carcinomas asociados con alteraciones cromosómicas (xp11)
- Carcinoma de células renales no clasificable

Tumores de potencial maligno indeterminado:

- Carcinoma de células renales quístico multiloculado

Cuadro 1. Clasificación de los tumores epiteliales renales (OMS, 2000).¹⁹

Se han postulado una gran variedad de factores pronósticos, como la edad del paciente, patrón morfológico, grado nuclear, su extensión en márgenes de resección y la infiltración vascular.

Tamaño del tumor

Los tumores grandes suelen ser más invasivos y con más tendencia a metastatizar; la infiltración en márgenes es un mal factor pronóstico, así como la extensión a la vena renal y las metástasis ganglionares.²⁰

Grado nuclear

Se considera que los tumores con mayor pleomorfismo nuclear tienen más probabilidad de tener invasión local y metástasis al momento del diagnóstico, empeorando por lo tanto el pronóstico. Para valorar el grado nuclear se utiliza actualmente la escala de Fuhrman (Cuadro 2).²¹

Grado	Características del núcleo
1	Núcleo redondo, contorno uniforme, de aproximadamente 10 um de diámetro, con nucleolo ausente.
2	Núcleo redondo con contorno levemente irregular, de aproximadamente 15 um de diámetro, con nucleolo visible a 400x.
3	Contorno nuclear moderada o acentuadamente irregular, núcleo de 20 um de diámetro y nucleolo prominente.
4	Núcleo de más de 20 um de diámetro, contorno multilobulado o multinucleación, con cromatina gruesa y nucleolo prominente.

Cuadro 2. Escala de Fuhrman: estadificación grado nuclear en carcinoma de células renales ²¹

Morfología

El carcinoma de células claras es el más común y frecuentemente es de bajo grado; tiende a diseminarse localmente y a invadir la vena renal, pero raramente afecta los ganglios linfáticos. El pronóstico se correlaciona con el grado histológico y el estadio clínico, con una supervivencia de 76% a los cinco años y 70% a los 10 años, que disminuye a 45% cuando hay metástasis al momento del diagnóstico.²²

El carcinoma papilar tiene un pronóstico más favorable que el de las células claras, con supervivencia que varía de 79% a 92%, aunque frecuentemente hay recurrencias y metástasis.²³

El carcinoma cromóforo tiende a ser de bajo grado y confinado al riñón, por lo que tiene el mejor pronóstico, con una supervivencia de 95% a los cinco años y de 90% a los 10 años.²⁴

El carcinoma de conductos colectores tiende a presentarse en pacientes jóvenes y tiene un comportamiento agresivo: el 50% de los pacientes ya tienen enfermedad metastásica al momento del diagnóstico, y fallecen en un periodo no mayor de 24 meses.²⁵

El carcinoma medular también se observa en pacientes jóvenes, siendo el de peor pronóstico, con una supervivencia de cuatro meses.²⁶ Asimismo, la diferenciación sarcomatoide es un factor adicional de mal pronóstico

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

El sistema de estadificación más utilizado para el CCR es el Comité Conjunto sobre el Cáncer (AJCC), el sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) (fig 3). Este sistema fue revisado por última vez en 2010 y contiene tres componentes: T que indica el tamaño del tumor primario y la extensión de la invasión; N que describe el estado de metástasis a los ganglios linfáticos regionales; M que indica si hay metástasis.²⁷ Números o letras aparecen después de T, N y M, las cuales son subcategorías que corresponden al tamaño del tumor o a la extensión de la enfermedad.

La información de TNM se combina para asignar una etapa de I-IV, que se correlaciona con el pronóstico. Los pacientes en la etapa I, tienen una supervivencia específica de la enfermedad a cinco años de aproximadamente 80-95%; pacientes en el estadio II tienen una supervivencia de 80% a cinco años.²⁸ En los pacientes en etapas I-II, la invasión tumoral del sistema colector urinario se asocia con un peor pronóstico y la supervivencia a cinco años es alrededor del 60% en comparación con el más del 90% en aquellos sin invasión.²⁹ Para los pacientes en estadio III, la supervivencia a 5 años es de 60% aproximadamente.³⁰ Durante la era de las citoquinas, desde finales de 1980 al 2006, los pacientes en estadio IV tenían una supervivencia menor a 10% a 5 años, con una mediana de supervivencia global de 10 a 15 meses.^{31,32} Sin embargo, con el desarrollo de terapias blanco, este tiempo se ha extendido más allá de 2 años.³³

PRIMARY TUMOR (T)	
TX	Tumor cannot be assessed
T0	No evidence of primary tumor
T1	Tumor 7 cm or less, limited to the kidney
T1a	Tumor 4 cm or less, limited to the kidney
T1b	Tumor more than 4 cm but not more than 7cm, limited to the kidney
T2	Tumor more than 7 cm in greatest dimension, limited to the kidney
T2a	Tumor more than 7 cm but less than or equal to 10 cm, limited to the kidney
T2b	Tumor more than 10 cm, limited to the kidney
T3	Tumor extends into major veins or perinephric tissues but not into the ipsilateral adrenal gland and not beyond Gerota's fascia
T3a	Tumor grossly extends into the renal vein or its branches, or tumor invades perirenal and/or renal sinus fat but not beyond Gerota's fascia
T3b	Tumor grossly extends into the vena cava below the diaphragm
T3c	Tumor grossly extends into the vena cava above the diaphragm or invades vena cava wall
T4	Tumor invades beyond Gerota's fascia (including the ipsilateral adrenal gland)

REGIONAL LYMPH NODES (N)	
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed
N0	No regional lymph node metastasis
N1	Metastasis in regional lymph nodes

DISTANT METASTASIS (M)	
M0	No distant metastasis
M1	Distant metastasis

ANATOMIC STAGE

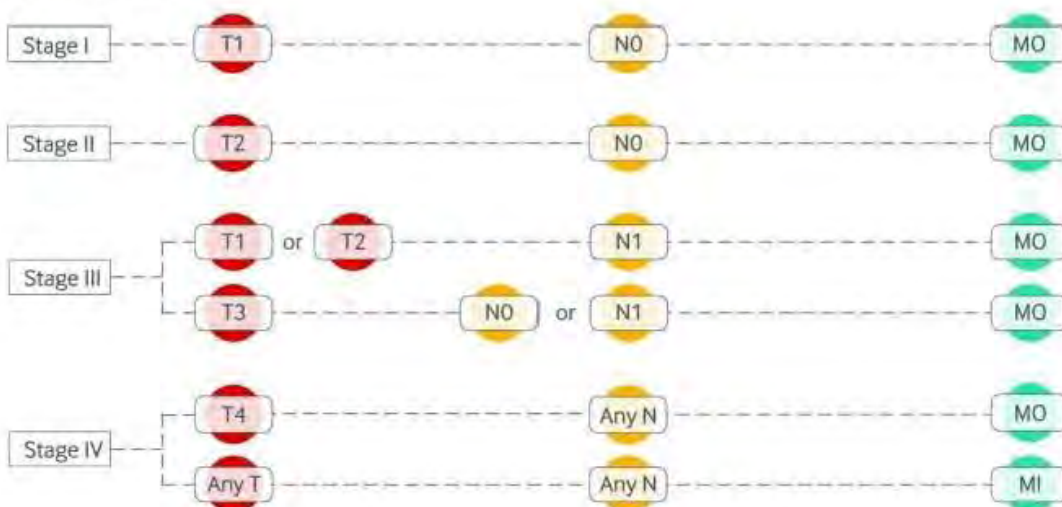


Figura 3. TNM (tumor, nódulo, metástasis) estadificación de CCR (Versión 2010).33

Evaluación del riesgo

El carcinoma de células renales es reconocido por tener una historia natural muy variable. Los modelos de evaluación de riesgo se han desarrollado para proporcionar información sobre el pronóstico de los pacientes e informar a la elegibilidad y el diseño de estratificación de riesgo de los ensayos clínicos.

Enfermedad localizada

Dos sistemas se pueden utilizar para evaluar el riesgo de progresión de los tumores localizados: SSIGN (etapa, tamaño, grado y necrosis) y UISS (sistema de clasificación integrado de la UCLA).³⁴ Estos sistemas se describen en los cuadros 3 y 4. La puntuación SSIGN se compara favorablemente con la puntuación UISS en la exactitud de predicción en una serie de pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente por CCR de células claras. Por otro lado, la UISS proporciona predicciones pronósticas, tanto para la enfermedad localizada como para la metastásica. Otros datos prospectivos estarán disponibles a partir de los ensayos adyuvantes actuales para pacientes con riesgo alto e intermedio.³⁵

Feature		Score
Pathological T category of primary tumor (TNM 2002)	pT1a	0
	pT1b	2
	pT2	3
	pT3a-4	4
Regional lymph node status (TNM 2002)	pNx or pN0	0
	pN1 or pN2	2
Tumor size	<10 cm	0
	≥10 cm	1
Nuclear grade	1 or 2	0
	3	1
	4	3
Histological tumor necrosis	No	0
	Yes	1
Scores	Group	5-year metastasis-free survival (%)
0-2	Low risk	97.1
3-5	Intermediate risk	73.8
≥6	High risk	31.2

Cuadro 3. Sistema SSIGN para CCR localizado ³⁴

Patient group		Prognostic group			
		T stage	Fuhrman's grade	ECOG status	Five-year disease-specific survival (%)
Localised disease (N0, M0)	Low risk	1	1-2	0	91.1
		Intermediate risk	1	1-2	1 or more
	High	1	3-4	Any	
		2	Any	Any	
		3	1	Any	
		3	2-4	Any	
		4	Any	Any	
3	2-4	1 or more	54.7		
Metastatic disease	Low risk	N ₁ M ₀	Any	Any	32
		N ₂ M ₀ /M ₁	1-2	0	
	Intermediate risk	N ₂ M ₀ /M ₁	1-2	1 or more	19.5
			3	0, 1 or more	
			4	0	
	High	N ₂ M ₀ /M ₁	4	1 or more	0

Risk groups and 5-year disease-specific survival.

NB: This is taken from the Oxford Oncology Library.

Cuadro 4. UISS (UCLA sistema de estadificación integrado).³⁴

Enfermedad avanzada

Los primeros modelos pronóstico fueron construídos cuando la inmunoterapia era el tratamiento estándar. El Memorial Sloan- Kettering Cancer Center (MSKCC) o la puntuación Motzer era el sistema estándar.

De acuerdo a los criterios de Motzer existen tres categorías de riesgo:

- Riesgo bajo: ningún factor pronóstico adverso presente. Supervivencia global mediana de 30 meses.
- Riesgo intermedio: uno o dos factores pronósticos adversos presentes. Supervivencia global mediana de 14 meses.
- Riesgo alto: uno o dos factores pronósticos adversos presentes. Supervivencia global mediana de 5 meses.³⁶

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

Cuadro 5. Factores pronósticos de Motzer.³⁶

Escalas de funcionalidad

En la evaluación de la condición física del paciente con CCR se debe aplicar las escalas ECOG o la escala Karnofsky de acuerdo a la preferencia del médico.³⁷

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

Cuadro 6. Estado de actividad de la Escala ECOG. ³⁷

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

Cuadro 7. Estado de actividad de Karnofsky. ³⁷

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

Cuadro 8. Correlación de ambas escalas (ECOG y Karnofsky). ³⁷

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría del CCR en etapas iniciales es asintomático, no palpable y se detecta incidentalmente hasta las últimas fases de la enfermedad, más del 50% se detectan de manera fortuita al utilizar pruebas de imagen.

La triada clásica: dolor en fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable, solo se presenta del 6 al 10% de los casos.

Aunque el cáncer renal en etapas tempranas es asintomático y sólo en un bajo porcentaje se manifiesta clínicamente, se debe descartar patología renal maligna en el paciente que presente: ³⁸

- Dolor en fosa renal, hematuria macroscópica o masa abdominal con o sin factores de riesgo (tabaquismo y obesidad).

Otras manifestaciones clínicas inespecíficas motivo de realización de estudios complementarios que pueden generar sospecha de cáncer renal son: ³⁸

- Dolor abdominal.
- Hematuria macroscópica.
- Masa abdominal palpable.
- Síndromes paraneoplásicos (hipertensión arterial, caquexia, pérdida de peso, fiebre, neuromiopatía, amiloidosis, velocidad de sedimentación globular elevada, anemia, disfunción hepática, hipercalcemia, policitemia).
- Síntomas de enfermedad metastásica (dolor óseo, tos persistente, pérdida de peso, adenopatías no regionales, varicocele, edema de extremidades inferiores bilaterales sugestivas de involucro venoso).

DIAGNÓSTICO

Datos analíticos

Los parámetros analíticos evaluados con más frecuencia son creatinina sérica, filtración glomerular, hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, LDH y calcemia corregida. ^{39, 40, 41}

En las situaciones siguientes ha de calcularse la función renal bilateral aparte:

- Cuando la función renal es clínicamente importante, por ejemplo, en pacientes con un tumor en un solo riñón o con tumores bilaterales.
- Cuando la función renal se encuentra comprometida, como indica una concentración sérica elevada de creatinina.
- En los pacientes con riesgo de futuro deterioro renal por trastornos coexistentes, por ejemplo, diabetes, pielonefritis crónica, enfermedad vasculorrenal, litiasis o poliquistosis renal.

Estudios radiológicos.

La mayoría de los tumores renales se diagnostican mediante ecografía abdominal o TC realizada por diversas razones. Las pruebas de imagen pueden emplearse para clasificar las masas renales en sólidas o quísticas.

Tomografía computada (TC) o Resonancia magnética (RM)

Estos estudios se utilizan para definir una masa renal. Han de obtenerse imágenes antes y después de la administración de un medio de contraste intravenoso para demostrar la presencia de realce. En la TC, el realce de las masas renales se determina comparando los valores de unidades Hounsfield (UH) obtenidos antes y después de la administración del contraste. Una variación en 20 UH o más es un dato sólido de realce.⁴² A fin de optimizar el diagnóstico diferencial y la detección, la evaluación debe incluir imágenes de la fase nefrográfica, ya que esta fase permite una representación óptima de masas renales que normalmente no se realzan en la misma medida que el parénquima renal.

La TC abdominal permite diagnosticar cáncer renal y aporta información sobre:

- Función y morfología del riñón contralateral
- Extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal
- Afectación venosa
- Adenopatías locorregionales
- Estado de las glándulas suprarrenales y el hígado.

La angiografía por TC con contraste abdominal es una herramienta útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre el riego sanguíneo

renal.⁴³ Cuando los resultados de la TC son imprecisos, la RM puede aportar información adicional con el fin de:

- Demostrar realce en masas renales.
- Investigar una neoplasia maligna localmente avanzada.
- Investigar la presencia de afectación venosa cuando en la TC se aprecia una extensión mal definida de un trombo tumoral en la vena cava inferior.

La RM también está indicada en los pacientes con alergia al contraste intravenoso y en el embarazo sin insuficiencia renal. La evaluación de un trombo tumoral también puede realizarse mediante ecografía Doppler.

Otras pruebas complementarias

La arteriografía renal y la flebografía de la vena cava inferior sólo tienen una utilidad limitada en el estudio diagnóstico de pacientes seleccionados con cáncer renal. En los pacientes con cualquier signo de disfunción renal ha de contemplarse la práctica de un nefrograma isotópico y una evaluación de la función renal total para optimizar la decisión relativa al tratamiento, por ejemplo, la necesidad de conservar la función renal. Aún no se ha determinado la verdadera utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento de esta patología, de modo que, actualmente, la PET no es una prueba habitual.^{44, 45}

Pruebas complementarias en el cáncer renal metastásico

La TC de tórax es la prueba complementaria más exacta con fines de estadificación torácica. No obstante, como mínimo, ha de efectuarse una radiografía de tórax habitual, como alternativa menos exacta a la TC de tórax, para evaluar la presencia de metástasis. Hay consenso en que la mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo que normalmente no está indicado efectuar una gammagrafía ósea o TC cerebral sistemática. Sin embargo, en caso de estar indicados por síntomas y signos clínicos o analíticos, pueden utilizarse otros procedimientos diagnósticos, tales como gammagrafía ósea, TC o RM.^{46, 47}

Clasificación de Bosniak de las masas renales quísticas

En cuanto a la evaluación de masas renales quísticas, la clasificación de Bosniak clasifica los quistes renales en cinco categorías en función del aspecto en la TC en un intento de predecir el riesgo de malignidad.⁴⁸ El sistema de Bosniak también ofrece recomendaciones de tratamiento para cada categoría.

Categoría de Bosniak	Características	Actitud
I	Quiste benigno simple con una pared muy fina o delgada que no contiene tabiques, calcificación ni componentes sólidos. Tiene densidad de agua y no se realza con el material de contraste	Benigno
II F	Quiste benigno que puede contener algunos tabiques muy finos o delgados. Puede haber calcificación fina en la pared o los tabiques. Lesiones < 3 cm con una atenuación alta de manera uniforme, de bordes bien definidos y que no se realzan con el contraste	Benigno
III	Estos quistes pueden contener más tabiques muy finos o delgados. Puede observarse un realce mínimo de un tabique muy fino o delgado o de la pared con el contraste. Puede haber un engrosamiento mínimo de los tabiques o la pared. El quiste puede contener calcificación, que puede ser nodular y gruesa, pero no hay realce con el contraste. No hay elementos de tejidos blandos que se realcen con el contraste. En esta categoría también se incluyen lesiones renales ≥ 3 cm totalmente intrarrenales, que no se realzan con el contraste y de atenuación elevada. Estas lesiones presentan, en general, unos bordes bien definidos	Seguimiento. Una pequeña proporción son malignos
IV	Estas lesiones son masas quísticas indeterminadas que presentan paredes o tabiques irregulares engrosados en los que puede observarse realce con el contraste	Cirugía o seguimiento. Malignos en > 50 % de las lesiones
V	Estas lesiones son lesiones quísticas claramente malignas que contienen componentes de tejidos blandos que se realzan con el contraste	Tratamiento quirúrgico recomendado. Tumor maligno en la mayoría de los casos

Cuadro 9. Clasificación de Bosniak de los quistes renales⁴⁸

Biopsia renal

Las biopsias de tumores renales se utilizan cada vez más en el diagnóstico, la vigilancia de seguimiento y las técnicas de ablación. En la mayor parte de las series, una biopsia con aguja gruesa depara una especificidad y sensibilidad elevadas respecto a la presencia de una neoplasia maligna, aunque ha de señalarse que el 10-20 % de las biopsias no son concluyentes. La biopsia tiene la finalidad de determinar la presencia de malignidad, así como el tipo y el grado de la masa renal evaluada. Rara vez se precisa una biopsia percutánea de masas renales grandes en las que se ha programado una nefrectomía. El valor

predictivo positivo de los datos de imagen es tan elevado que un resultado negativo de la biopsia no altera la actitud diagnóstico-terapéutica.⁴⁹ La biopsia también está indicada en los pacientes con metástasis antes de iniciar el tratamiento sistémico.⁵⁰

Diagnóstico histológico

En el cáncer renal, el diagnóstico histológico se establece tras la extirpación quirúrgica de los tumores renales o después del examen de las muestras de biopsia. El sistema de clasificación de Fuhrman del grado nuclear (grado 1, 2, 3 y 4) en esta patología ha sido la clasificación aceptada de forma más general y es un factor pronóstico independiente e importante de esta neoplasia.

Según la OMS⁵¹ hay al menos tres subtipos histológicos principales de CCR:

- De células claras (CRc, 80%-90 %).
- Papilar (CRp, 10 %-15 %).
- De células cromóforas (CRcr, 4 %-5 %).

Estos tipos de cáncer renal pueden diferenciarse mediante los cambios histológicos y de genética molecular. El CRp puede subdividirse en dos subtipos distintos, tipos 1 y 2, con una evolución clínica adversa. (Cuadro 10)

Cuadro 10. Subtipos histológicos principales del CR.⁵¹

Subtipo histológico	Porcentaje de CR	Descripción histológica	Cambios de genética molecular asociados
• De células claras (CRc)	80-90%	La mayor parte del CRc consta principalmente de células que contienen un citoplasma claro, aunque en algunas células predomina un citoplasma eosinófilo. El patrón de crecimiento puede ser tubular sólido y quístico	Identificados por la delección específica del cromosoma 3p y la mutación en el gen VHL. Otros cambios son la duplicación de la banda cromosómica 5q22 y la delección del cromosoma 6q, 8p, 9p y 14q
• Papilar (CRp)	10-15%	La mayor parte de los CRp contienen células pequeñas con un citoplasma escaso, pero también con características basófilas, eosinófilas o de tinción pálida. Predomina un patrón de crecimiento papilar, aunque puede haber disposiciones papilares tubulares y sólidas. Las zonas necróticas son frecuentes. El CRp puede dividirse en dos subtipos distintos: el tipo 1 con células pequeñas y citoplasma pálido y el tipo 2 con células grandes y citoplasma eosinófilo, este último con un peor pronóstico	Las alteraciones genéticas más constantes son las trisomías de los cromosomas 3q, 7, 8, 12, 16, 17 y la pérdida del cromosoma Y
• De células cromóforas (CRcr)	4-5%	Las células del CRcr tienen un citoplasma granular pálido o eosinófilo. El crecimiento se produce generalmente en láminas sólidas	La característica genética es una combinación de pérdida de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17

TRATAMIENTO

El tratamiento recomendado del CCR depende de una variedad de factores tales como: tamaño y localización del tumor, diseminación local o a distancia, función renal, comorbilidades y estado funcional del paciente.

Tratamiento del cáncer renal localizado

La resección quirúrgica es una terapia efectiva para el CCR clínicamente localizado, con opciones que incluyen nefrectomía radical cirugía conservadora de nefronas. Cada una de estas modalidades está asociada con sus propios beneficios y riesgos, aunque la finalidad de estas es optimizar la función renal a largo plazo y la supervivencia libre de cáncer esperada.

Una nefrectomía radical incluye una resección perifascial del riñón, grasa perirrenal, nódulos linfáticos regionales y glándulas adrenales ipsilaterales. La nefrectomía radical es el tratamiento de elección si el tumor se extiende al interior de la vena cava inferior. Aproximadamente la mitad de los pacientes con estos tumores tienen una supervivencia a largo plazo. Las técnicas de cirugía abierta, laparoscópica o robótica pueden ser usadas para realizar nefrectomías radicales. Los resultados a largo plazo indican que las nefrectomías radicales laparoscópicas y abiertas tienen las mismas tasas de supervivencia libre de cáncer.⁵²

La disección de nódulos linfáticos no ha demostrado beneficios terapéuticos pero proporcionan información sobre el pronóstico, porque virtualmente todos los pacientes con nódulos posteriormente recaen al presentar metástasis a pesar de linfadenectomía. En el reciente ensayo fase III de la Organización Europea para la investigación y el tratamiento del cáncer (EORTC) se comparó la nefrectomía radical con disección completa linfática nodular contra la nefrectomía radical. Los resultados no mostraron diferencias significativas en la supervivencia global, en el tiempo de progresión de la enfermedad o en la supervivencia libre de progresión entre los dos grupos de estudio. Sin embargo, las características patológicas del tumor primario como el grado nuclear, el componente sarcomatoide, el tamaño del tumor, la etapa y la presencia de necrosis tumoral son todos los factores que influyen en la probabilidad del involucramiento de nódulos linfáticos regionales al momento de la nefrectomía radical.⁵³

El panel de cáncer renal del NCCN recomienda la disección de nódulos linfáticos para pacientes con nódulos que son palpables o detectados por TC y para obtener información adecuada sobre la estadificación en aquellos con nódulos que parecen normales.

La resección de la glándula adrenal ipsilateral debería ser considerada para pacientes con grandes tumores del polo superior o glándulas adrenales de apariencia anormal que se detectan en la TC. La adrenalectomía no está indicada cuando la imagen muestra una glándula adrenal normal o si el tumor no es de alto riesgo basado en el tamaño y localización.⁵⁴

Originalmente, la nefrectomía parcial (cirugía conservadora de nefronas) estaba indicada solo en aquellos casos en los cuales una nefrectomía radical disminuiría la función renal del paciente, ameritando el uso de diálisis. Estos ajustes incluyen el cáncer renal en pacientes con un solo riñón, CCR en un riñón con inadecuada función renal contralateral y RCC bilateral.

La nefrectomía radical puede dirigir a un incremento en el riesgo de enfermedad renal crónica y está asociada con el incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular, de acuerdo a estudios poblacionales.⁵⁵ Cuando es comparada con la nefrectomía radical, la nefrectomía parcial cumple con preservar la función renal, disminución de la mortalidad global y reducción de los eventos cardiovasculares. Los pacientes con la forma hereditaria de CCR, como el síndrome VHL, también deberían ser considerados para la terapia conservadora de nefronas. Esta técnica, cada vez se utiliza más en pacientes con tumores renales T1a y T1b, y con el riñón contralateral normal, con resultados equivalentes a la nefrectomía radical.⁵⁶ Las nefrectomías radicales no deberían ser empleadas cuando se puede realizar la técnica conservadora de nefronas. Un estudio más reciente mostró en los beneficiarios de Medicare con cáncer renal en etapas tempranas, el tratamiento parcial fue asociado con mejora en la supervivencia.⁵⁷

Los resultados oncológicos para laparoscopia contra la cirugía abierta conservadora de nefronas, parecen ser similares, esto basado en estudios con seguimiento limitado. Las metas de la cirugía conservadora de nefronas deben ser óptimas en el control de tumores locorregionales.⁵⁸

La vigilancia activa o técnicas ablativas como crioablación o radiofrecuencia, son estrategias alternativas para algunos pacientes, particularmente en ancianos y aquellos con riesgos para la salud.⁵⁹

Manejo de la enfermedad en estadio I.

El Panel del NCCN prefiere la escisión quirúrgica de nefrectomía parcial para el manejo de las masas renales en etapa clínica I. La adecuada selección de pacientes cuidadosos y responsables es importante. La nefrectomía parcial es la más apropiada en pacientes con tumores unilaterales pequeños o cuando la preservación de la función renal es fundamental, como en pacientes con un solo riñón o aquellos con insuficiencia renal, con tumoraciones renales bilaterales o con CCR familiar. Tanto la cirugía abierta como laparoscópica son válidas, y se realizan dependiendo del tamaño del tumor, localización del tumor y la experiencia del cirujano.

Algunos tumores renales localizados pueden no ser candidatos a nefrectomía parcial, en cuyo caso la nefrectomía radical está recomendada. Las guías del NCCN también mencionan a la nefrectomía radical como una alternativa para pacientes en estadio I, si la nefrectomía parcial no es técnicamente factible.

Otras opciones en algunos pacientes en estadio I incluyen la vigilancia activa y la ablación termal. La vigilancia activa es una opción para el manejo de tumoraciones renales localizadas y debe ser una consideración básica para pacientes con esperanza de vida disminuida o comorbilidades que provoquen un riesgo excesivo al realizarse intervenciones invasivas. Resultados oncológicos de corto y mediano plazo indican que una estrategia apropiada es, inicialmente, monitorizar las tumoraciones renales pequeñas y si es requerido, tratarlas si hay progresión.⁶⁰

Aunque las tasas de supervivencia libre de recidiva de las técnicas ablativas y cirugía convencional son comparables, las técnicas ablativas han sido asociadas con un incremento en el riesgo de recurrencia local.⁶¹

Manejo de la enfermedad en estadio II y III.

La nefrectomía parcial generalmente no está recomendada en pacientes con tumores en estadios avanzados. En estas situaciones, la terapia curativa continúa siendo la nefrectomía radical,⁶² la cual es el tratamiento preferido para

tumores que se extienden al interior de la vena cava inferior. Es el estándar de oro para pacientes con tumores renales en estadios II y III.

Seguimiento posterior a la escisión quirúrgica de tumores en estadio I – III. Después de la escisión quirúrgica, 20% al 30% de los pacientes con tumores localizados presentan recaída. A nivel pulmonar es el sitio más común para presentar metástasis, ocurriendo en el 50 al 60% de los pacientes. La media de tiempo de la recaída posterior a la cirugía es de 1 a 2 años, presentándose la mayoría dentro de los 3 primeros años.⁶³

Actualmente el tratamiento adyuvante después de la nefrectomía no tiene un papel establecido in pacientes quienes han sufrido una resección completa del tumor. Aún ninguna terapia sistémica ha mostrado reducir las recaídas. Estudios aleatorizados comparan interferón alfa (IFN- α), altas dosis de interleucina 2 (IL-2) o combinación de citosinas con solo observación en pacientes con CCR avanzado a nivel local, completamente resecado, no mostraron retraso en el tiempo de recaídas o mejora en la supervivencia con terapia adyuvante.⁶⁴ La observación sigue siendo el estándar de oro después de la nefrectomía. Hay muchos ensayos clínicos en marcha y ensayos recientemente completados que exploran el papel de terapia blanco adyuvante.

La radiación después de la nefrectomía no ha mostrado beneficios, incluso en pacientes con involucro de ganglios o resección incompleta del tumor.

No existe un plan de seguimiento apropiado para todos los pacientes; por lo tanto, debe ser desarrollado un seguimiento individual que tome en cuenta el tamaño, el estadio y el grado para estimar el riesgo relativo de recaída. El Panel de cáncer renal del NCCN recomienda que los pacientes sean vistos cada 6 meses durante los primeros 2 años posterior a la cirugía y después de eso anualmente, y cada visita deberá incluir historia clínica, exploración física, marcadores metabólicos (BUN, creatinina sérica, niveles de calcio, pruebas de funcionamiento hepático) y estudios de imagen (toracoabdominal y opcionalmente pélvico).

Programas de vigilancia alternada han sido propuestos, como el protocolo de vigilancia basado en el Sistema de Puntuación Integrados de la Universidad de California de los Ángeles (UISS).⁶⁵ El uso de este protocolo puede permitir el uso selectivo de imágenes y la orientación adecuada en aquellos pacientes que necesitan vigilancia estrecha.

Manejo de la enfermedad avanzada o en estadio IV.

Los pacientes con etapa IV también pueden ser beneficiados quirúrgicamente, como es en el caso de nódulos sospechosos de enfermedad metastásica con TC, hiperplasia que no involucra el tumor, presencia de mínimos ganglios regionales.

La terapia dirigida es el tratamiento preferido de acuerdo a varios parámetros: resecabilidad, metástasis, estado clínico y tratamiento previo o inicial.

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

En pacientes con tumores renales irresecables y viables para terapia sistémica se puede considerar biopsia renal.

En tumores aislados potencialmente resecables con metástasis aislable, se debe de realizar nefrectomía y metastasectomía quirúrgica.

Estudios clínicos controlados mostraron un beneficio de la nefrectomía citorreductiva antes del tratamiento sistémico en CCR etapa IV.

En tumores primarios potencialmente resecables con múltiples metástasis se debe de realizar nefrectomía citorreductiva en pacientes seleccionados antes de la terapia sistémica.

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

Pacientes con tumores renales potencialmente resecables y metástasis única resecable, pueden recibir el beneficio de la nefrectomía radical más la metastasectomía.

En pacientes con tumores no resecables, el tratamiento recomendado es quimioterapia. La quimioterapia combinada tiene como fin aumento en la supervivencia global. Este tratamiento parece moderadamente eficaz tan sólo cuando se combina 5-fluorouracilo (5FU) con medicamentos inmunoterápicos.⁶⁶

La radioterapia puede emplearse en pacientes sintomáticos seleccionados con lesiones cerebrales u óseas irresecables que no responden a tratamientos sistémicos.^{67, 68}

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

El tratamiento médico de cáncer renal varía de acuerdo a la estirpe histopatológica, es decir, si es de células claras o de un patrón diferente.

Inmunoterapia

- *Interferón alfa en monoterapia y combinado con bevacizumab.* En estudios aleatorizados se ha demostrado que el IFN-alfa es superior en cuanto a supervivencia al tratamiento hormonal en los pacientes con CRm.⁶⁹ El IFN-alfa deparó una tasa de respuesta del 6 %-15 %, junto con una disminución del 25 % del riesgo de progresión tumoral y un efecto beneficioso modesto sobre la supervivencia de 3-5 meses en comparación con un equivalente de placebo.^{70,71} El efecto positivo del IFN-alfa es especialmente importante en los pacientes con CRm con una histología de células claras, con criterios de riesgo favorable de Motzer y exclusivamente con metástasis pulmonares.⁷¹ En un estudio aleatorizado prospectivo, el IFN-alfa fue equivalente en cuanto a eficacia a la combinación de IFN-alfa + IL2 + 5FU.⁷²

Una combinación de bevacizumab + IFN-alfa ha deparado recientemente mayores tasas de respuesta y supervivencia sin progresión en el tratamiento de primera línea en comparación con la monoterapia con IFN-alfa.⁷³ Todos los estudios aleatorizados recientes en que se han comparado medicamentos antiangiogénicos en un contexto de primera línea con la monoterapia con IFN-alfa han demostrado la superioridad de sunitinib, bevacizumab + IFN-alfa o temsirolimus.⁷³⁻⁷⁶

- *Interleucina-2.* La interleucina-2 (IL-2) se ha utilizado para tratar el CRm desde 1985 con tasas de respuesta variables entre el 7 % y 27 %.⁷⁶⁻⁷⁸ El régimen óptimo de IL-2 no está claro, pero se han logrado respuestas completas a largo plazo (>10 años) con bolos de IL-2 en dosis altas.⁷⁹ La toxicidad de IL-2 es mucho mayor que la del IFN-alfa. Tan sólo el CR de células claras responde a la inmunoterapia. El uso de IL-2 no se ha validado en estudios aleatorizados y controlados en comparación con el mejor tratamiento sintomático).

Inhibidores de mTOR.

- *Temsirolimus*. Temsirolimus es un inhibidor específico de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos).⁸⁰ Se aleatorizó a pacientes con CRm de alto riesgo a recibir tratamiento de primera línea con temsirolimus o IFN-alfa en monoterapia o en combinación. En el grupo de temsirolimus, la supervivencia global fue de 10,9 meses frente a 7,3 meses en el de IFN-alfa ($p < 0,0069$). Sin embargo, la supervivencia global en el grupo de temsirolimus + IFN-alfa no mejoró significativamente.⁷⁵

- *Everolimus*. Everolimus es un inhibidor de mTOR por vía oral. En un estudio en fase III reciente se comparó everolimus más el mejor tratamiento sintomático (MTS) con placebo más el MTS en pacientes en que había fracasado un tratamiento previo con anti-VEGF-R. La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 4 meses con everolimus y de 1,9 meses con placebo ($p < 0,001$).^{81, 82}

Medicamentos inhibidores de la angiogénesis

Los avances recientes en la biología molecular han conducido al desarrollo de varios medicamentos novedosos para el tratamiento del CRm. En el CR de células claras esporádico, la acumulación de HIF debida a una inactivación del gen VHL (von Hippel Landau) provoca una hiperexpresión de VEGF y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), que estimulan la neoangiogenia).^{81, 83} Este proceso contribuye considerablemente al desarrollo y la progresión del CR. En la actualidad, varios medicamentos dirigidos han sido aprobados en los Estados Unidos y en Europa para el tratamiento del CRm:

- sorafenib (Nexavar)
- sunitinib (Sutent)
- bevacizumab (Avastin) en combinación con IFN-alfa
- pazopanib (Votrient)
- temsirolimus (Torisel)
- everolimus (Afinitor).

Varios medicamentos nuevos más dirigidos contra la angiogenia se encuentran en fase de investigación, así como combinaciones de estos medicamentos nuevos entre sí o con citocinas.

- *Sorafenib*. Sorafenib es un inhibidor de varias cinasas por vía oral con actividad frente a Raf 1 serina/treonina cinasa, B-Raf, receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), tirosina cinasa afín a FMS 3 (FLT-3) y c-KIT. En un ensayo en fase III se comparó sorafenib con placebo después del fracaso de una inmunoterapia sistémica previa o en pacientes que no eran aptos para recibir inmunoterapia. En dicho ensayo se comunicó una mejora de la supervivencia sin progresión de 3 meses a favor de sorafenib.⁸⁴ Parece que la supervivencia mejora en los pacientes que pasaron de recibir placebo al tratamiento con sorafenib.⁸⁵

- *Bevacizumab en monoterapia y bevacizumab + interferón-alfa*. Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. Bevacizumab, 10 mg/kg cada 2 semanas, en pacientes resistentes a la inmunoterapia aumentó la respuesta global (10 %) y la supervivencia sin progresión en comparación con placebo.⁸⁶ En un reciente ensayo en fase III doble ciego (n = 649) en el CRm se comparó bevacizumab + IFN-alfa con la monoterapia con IFN-alfa.⁷³ La mediana de la respuesta global fue del 31 % en el grupo de bevacizumab + IFN-alfa y del 13 % en el tratado exclusivamente con IFN-alfa (p < 0,0001). La mediana de la supervivencia sin progresión aumentó significativamente de 5,4 meses con IFN-alfa a 10,2 meses con bevacizumab + IFN-alfa (p < 0,0001), pero sólo en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. No se observó ningún efecto beneficioso en los pacientes de alto riesgo. Aún no se dispone de datos maduros en relación con la supervivencia global.

- *Pazopanib*. Pazopanib es un inhibidor de la angiogenia por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT. En un ensayo aleatorizado prospectivo de pazopanib comparado con placebo en pacientes con CRm no tratados previamente y pacientes tratados con citocinas se constató una mejora

significativa de la supervivencia sin progresión y la respuesta del tumor (9,2 frente a 4,2 meses).⁸⁶

- *Sunitinib*. Sunitinib es un inhibidor de la oxindol tirosina cinasa (TC). Inhibe selectivamente PDGFR, VEGFR, c-KIT y FLT-3 y tiene actividad antineoplásica y antiangiogénica. En ensayos en fase II con sunitinib en monoterapia de segunda línea en pacientes con CRm se constató una respuesta parcial en el 34 %-40 % de ellos y una enfermedad estable > 3 meses en el 27 %-29 %.¹⁸ En un ensayo en fase III reciente de tratamiento en monoterapia de primera línea en el que se comparó sunitinib con IFN-alfa, sunitinib logró una mayor supervivencia sin progresión que el IFN-alfa (11 frente a 5 meses, $p < 0,000001$). Los resultados indicaron que la monoterapia con IFN-alfa fue inferior a sunitinib en los pacientes de riesgo bajo e intermedio con CRm.⁸⁸ La supervivencia global fue de 26,4 y 21,8 meses en los grupos de sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ($p = 0,05$). En los pacientes que pasaron de IFN-alfa a sunitinib ($n = 25$), la mediana de la supervivencia fue de 26,4 en comparación con 20,0 meses con sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ($p = 0,03$). En los pacientes que no recibieron tratamiento después del estudio, la mediana de la supervivencia global fue de 28,1 meses en el grupo de sunitinib en comparación con 14,1 meses en el de IFN-alfa ($p = 0,003$).

Tratamiento	Riesgo o tratamiento previo	Medicamento recomendado	
• Tratamiento de primera línea	Riesgo bajo o intermedio	Sunitinib	
		Bevacizumab + IFN-alfa	
		Pazopanib	
• Tratamiento de segunda línea	Riesgo alto	Temsirolimus	
	Citocina previa	Sorafenib	
		Pazopanib	
		VEGFR previo	Everolimus
		mTOR(-) previo	Ensayos clínicos

Cuadro 11. Recomendaciones basadas en datos científicos de la EAU de 2010 en relación con el tratamiento sistémico de primera y segunda línea en el CRm.⁸³

Perfil de riesgo	Tratamiento	Vigilancia						
		(6 meses)	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Después de 5 años
• Bajo	NR/NP exclusivamente	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	Alta
• Intermedio	NR/NP/crio/ARF	TC	RT y ECO	TC	RT y ECO	RT y ECO	TC	RT y ECO anuales
• Alto	NR/NP/crio/ARF	TC	TC	TC	TC	TC	TC	RT/TC a años alternos

NR = nefrectomía radical; NP = nefrectomía parcial; RT = radiografía de tórax; ECO = ecografía de los riñones y el lecho renal; TC = TC de tórax y abdomen; crio = crioterapia; ARF = ablación por radiofrecuencia.

Cuadro 12. Algoritmo propuesto de vigilancia tras el tratamiento del cáncer renal, teniendo en cuenta el perfil de riesgo del paciente y la eficacia del tratamiento.⁸⁹

La supervivencia libre de progresión (SLP) se define como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la progresión tumoral o muerte por cualquier causa, con la censura de los pacientes que se perdieron durante el seguimiento.⁹⁰

La supervivencia global se define como el tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por cualquier causa.

La supervivencia libre de enfermedad se define como el tiempo desde el diagnóstico hasta la recurrencia de tumor o muerte por cualquier causa.⁹¹

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El estudio fase III que comparó sunitinib 50 mg al día administrado durante 4 semanas con dos semanas de descanso entre cada ciclo vs interferón en 750 pacientes con carcinoma renal de células claras metastásico no tratados previamente. Las tasas de respuesta fue del 37% para sunitinib y 9% para interferón ($p < 0,001$). El 10% de los pacientes tratados con sunitinib progresó durante el tratamiento en comparación con 34% en los pacientes tratados con interferón. La mediana de tiempo a progresión fue de 11 meses con sunitinib y de 5 meses con interferón ($p < 0,001$). Observándose así una clara tendencia e incremento de supervivencia en los pacientes tratados con sunitinib.

¿La supervivencia libre de progresión es similar a la reportada en el estudio de aprobación?

1.3 JUSTIFICACION

La cirugía radical es el único tratamiento potencialmente curativo para el cáncer renal localizado, incluso en estadios localmente avanzados. La intervención más empleada es la nefrectomía radical. El tratamiento adyuvante es el que se administra después de la resección completa del tumor para disminuir el riesgo de recidiva de la enfermedad. El tratamiento con interferón alfa o interleukina-2 a dosis altas por vía intravenosa, no ha demostrado disminuir ni retrasar dicho riesgo en comparación con la realización de observación, por lo que su uso no está recomendado. Se han comunicado los resultados de 4 estudios aleatorios valorando el papel de la radioterapia adyuvante, aunque ninguno de ellos demostró beneficio a favor de la radioterapia. El advenimiento nuevos medicamentos, entre ellos, los inhibidores de la angiogénesis, cambiaron el

paradigma de tratamiento en esta patología. Las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos. Esta es la causa de que múltiples tratamientos antiangiogénicos hayan sido estudiados en el cáncer renal. Recientemente dos fármacos inhibidores de la angiogénesis se han aprobado en Estados Unidos y Europa para el tratamiento del CCR metastásico, el sunitinib y el sorafenib.

Comprobar la eficacia de sunitinib en pacientes con cáncer renal de células claras y comparar la supervivencia libre de progresión mostrada en el H. R. 1° de octubre con el estudio internacional hasta ahora publicado.

1.4 HIPÓTESIS

La supervivencia libre de progresión será de 11 meses en los pacientes tratados con sunitinib en el Hospital Regional 1° de Octubre.

1.5 OBJETIVOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

Reportar la supervivencia libre de progresión en pacientes que se encuentra en tratamiento con sunitinib como medicamento de primera línea, con cáncer renal de células claras metastásico, en el Hospital Regional 1° de Octubre.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Reportar la supervivencia libre de progresión con primera línea de tratamiento a base de sunitinib.
- Reportar la supervivencia libre postprogresión.
- Reportar la supervivencia global en cáncer renal de células claras.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO Y TIPO DE ESTUDIO

Estudio observacional, retrospectivo y transversal.

2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Expedientes clínicos de pacientes.

2.3 UNIVERSO DE TRABAJO

Expedientes clínicos de pacientes con cáncer renal de células claras.

2.4 TIEMPO DE EJECUCIÓN

Revisión de expedientes en 3 meses

2.5 ESQUEMA DE SELECCIÓN

2.5.1 DEFINICIÓN DEL GRUPO CONTROL

Expedientes de pacientes con cáncer renal de células claras que recibieron quimioterapia.

2.5.2 DEFINICIÓN DEL GRUPO A INTERVENIR

Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico histopatológico de cáncer renal de células claras que recibieron terapia biológica de primera línea con tratamientos inhibidores de la angiogénesis.

2.5.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:

- Completo de acuerdo a la NOM 004.
- Sin distinción de sexo.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Con diagnóstico de cáncer renal de células claras.
- Que recibieron tratamiento para cáncer renal de células claras con quimioterapia o terapia biológica.

- Seguimiento a un año.
- Pacientes con cáncer renal en etapa IV.
- Casos que hayan sido diagnosticados y tratados en el Hospital Regional 1º de Octubre.

2.5.4 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expediente clínico de pacientes con las siguientes características:
- Incompletos, de acuerdo a la NOM 004.
- Pacientes menores de 18 años.
- Con diagnóstico de cáncer renal de estirpe distinta al de células claras.
- Pacientes con cáncer renal en etapa I, II o III.
- Casos que no hayan sido diagnosticados ni tratados en el Hospital Regional 1º de Octubre.

2.5.5 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Expedientes clínicos de pacientes con las siguientes características:

- Ilegible.

2.6 TIPO DE MUESTREO

2.6.1 MUESTREO PROBABILÍSTICO

Se analizarán dos puntos finales en este estudio. La supervivencia libre de enfermedad (DFS) que se define como el tiempo desde la fecha de la asignación del tratamiento hasta la fecha de primera recaída (local, regional, contralateral o metastásica), segunda neoplasia maligna primaria, o muerte por cualquier causa (lo que ocurra primero). La supervivencia global (SG) fue definida como el tiempo desde la fecha de inicio de tratamiento hasta la fecha de la muerte como resultado de cualquier causa. Los pacientes que estaban vivos (para el sistema operativo) y la enfermedad gratuitas (por DFS) fueron censurados en la fecha del último contacto. Se utilizará estimaciones de Kaplan-Meier para producir DFS y curva de Cox.

2.6.2 MUESTREO NO PROBABILÍSTICO

Se incluirán todos los casos

2.7 METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TAMAÑO DE LA MUESTRA.

De acuerdo al HR la probabilidad de respuesta por un poder de 80, la muestra es de 843 pacientes, debido a que en nuestro centro no contamos con el número de pacientes necesarios, se realizara inclusión por conveniencia para determinar la supervivencia en la población atendida.

$$d = \frac{[2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2]}{(\ln \delta)^2}$$

Muestreo por conveniencia. Se incluirán todos los expedientes revisados durante 3 meses.

2.8 DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variables independientes			
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico, medido en años.	Cuantitativa	Discreta
Sexo	Apariencia fenotípica escrita en expediente.	Cualitativa	Nominal
Tipo histológico	Definición operativa: En el reporte histopatológico del expediente clínico.	Cualitativa	Nominal
Tabaquismo	Adicción al tabaco, provocada principalmente por la nicotina.	Cualitativa	Nominal.
Obesidad	Enfermedad crónica de origen multifactorial prevenible, caracterizada por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo.	Cualitativa	Nominal.

Hipertensión arterial sistémica	Enfermedad crónica caracterizada por incremento continuo de las cifras de la presión sanguínea en las arterias.	Cualitativa	Nominal.
Terapia de primera línea	Primer tratamiento que se administra para una enfermedad.	Cualitativa.	Nominal.
Variable dependiente			
Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Supervivencia Global (SG)	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la muerte del paciente.	Cuantitativa.	Discreta.
Supervivencia libre de enfermedad (DFS)	Se define como el tiempo desde la fecha de la asignación del tratamiento hasta la fecha de primera recaída (local, regional, contralateral o metastásico), segunda neoplasia maligna primaria, o muerte por cualquier causa (lo que ocurra primero).	Cuantitativa.	Discreta.
Supervivencia Libre de Progresión (SLP)	Tiempo que transcurre desde el inicio del tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o muerte.	Cuantitativa.	Discreta.
Supervivencia post-progresión (SPP)	Tiempo que transcurre desde la progresión de	Cuantitativa.	Discreta.

	la enfermedad hasta la muerte del paciente.		
--	---	--	--

2.9 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR.

- Revisión de expedientes de pacientes
- Hoja de recolección de datos.

2.10 PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Estadística descriptiva
- Estadística inferencial
- Para variables cuantitativas, promedios y desviación estándar.
- Para variables cualitativas, frecuencias y porcentajes.
- Para analizar la supervivencia se utilizará Kaplan Meier y para comparación de curva de supervivencia prueba Log Rank.

3. ASPECTOS ÉTICOS

- Protección de datos personales según el IFAI
- Principios de autonomía, beneficencia, no maleficencia, justicia
- Nivel de riesgo de acuerdo a Ley General de Salud en Reglamento (artículo 17) para investigación en seres humanos

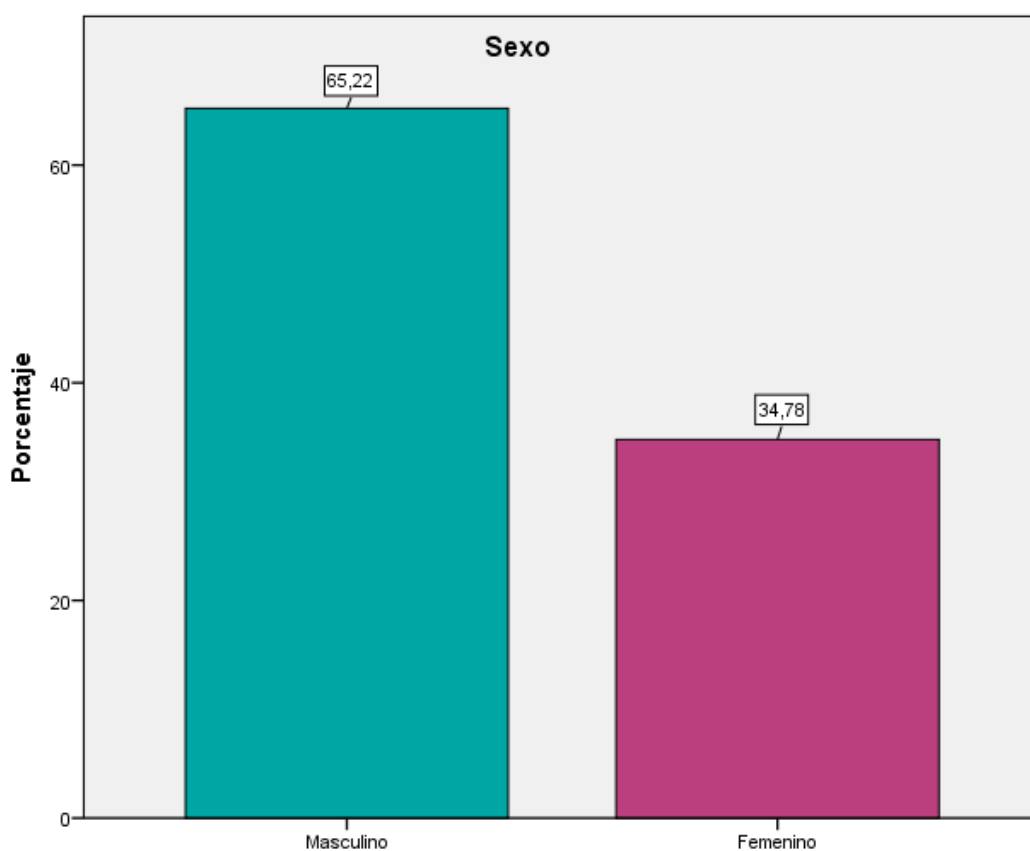
Con relación a la protección de los datos personales se guardara la confidencialidad de los mismos, así como desvincular estos de acuerdo a lo reglamentado por el IFAI. De acuerdo a la ética de los principios, en el presente protocolo la autonomía no se ve dañada dado que la unidad de investigación es el expediente clínico. El principio de beneficencia se aplica, dado que los resultados que se esperan podrán orientarnos a evaluar el beneficio de este tratamiento en nuestra población. La no maleficencia se aplica, ya que los resultados obtenidos en ningún momento serán alterados o sesgados. La justicia se incluirá en todos los expedientes de pacientes que cumplan los criterios de inclusión, y el trato de los mismos será sin desigualdad

4 . RESULTADOS

Se revisaron 30 expedientes de los cuales se tomaron datos solo de 23 pacientes, por ser quienes cumplían con los criterios de inclusión.

De ellos, el 65.2% (15) fueron del sexo masculino y 34.8% (8) del sexo femenino.

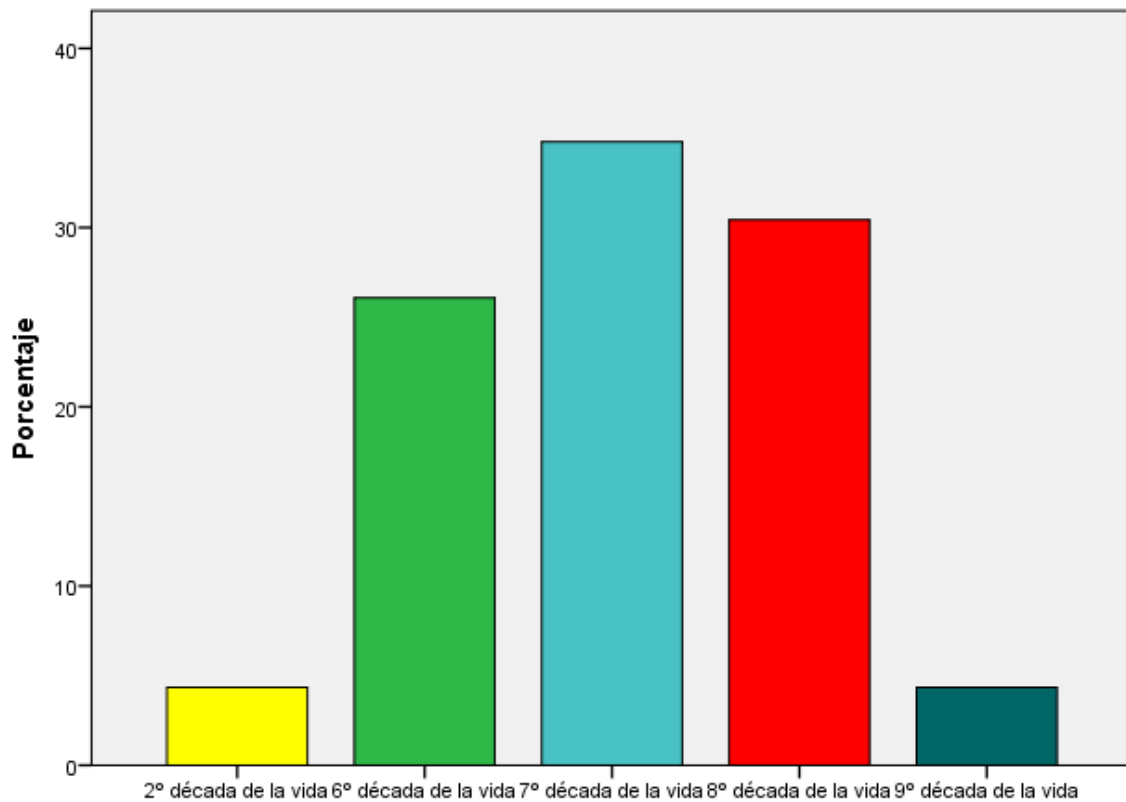
Gráfico 1. Sexo del paciente



* Se reporta porcentaje

En lo que a edad se refiere, la mínima fue de 19 años y la máxima de 86 años, con una media de 63 años. Cabe destacar que en nuestra población, el cáncer renal predominó en los pacientes de entre la 6ta y la 8va década de la vida, lo cual es similar a lo reportado en la bibliografía.

Gráfico 2. Edad del paciente



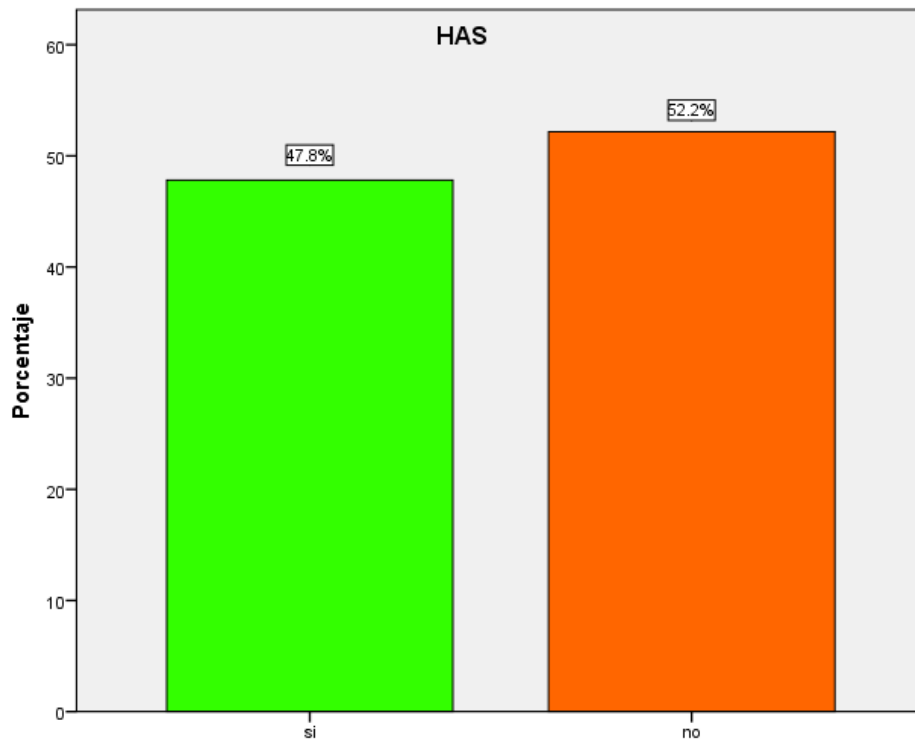
* Se reporta porcentaje.

Referente a los factores de riesgo, en la literatura se describen algunos como obesidad, hipertensión y tabaquismo, principalmente. La obesidad no es algo que se pueda valorar en nuestra población estudiada, debido a datos faltantes en el expediente. Sin embargo, si contamos con los antecedentes de hipertensión y tabaquismo.

En cuanto a hipertensión arterial, 11 de los pacientes (47.8%), tenían este antecedente, lo cual representa casi la mitad de la población estudiada.

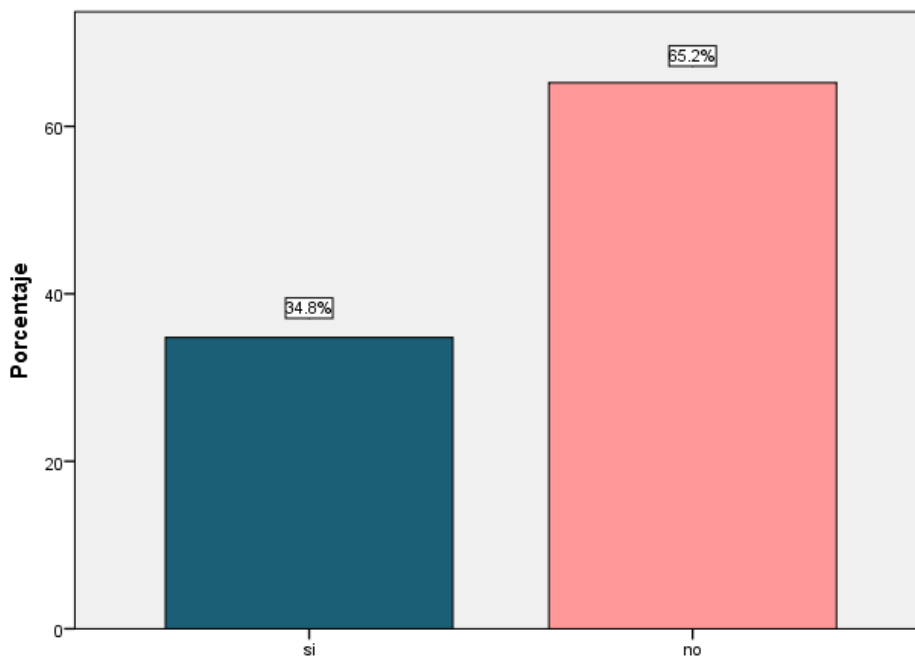
El 34.8% (8 pacientes) tenían antecedente de tabaquismo, lo cual representa aproximadamente la tercera parte de dicha población.

Gráfico 3. Factor de riesgo: hipertensión arterial sistémica



* Se reporta porcentaje.

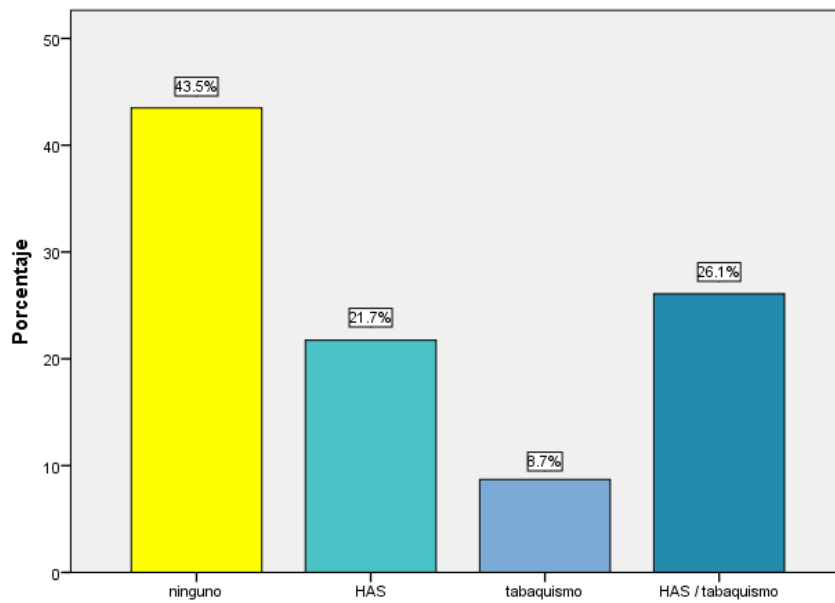
Gráfico 4. Factor de riesgo: tabaquismo



* Se reporta porcentaje.

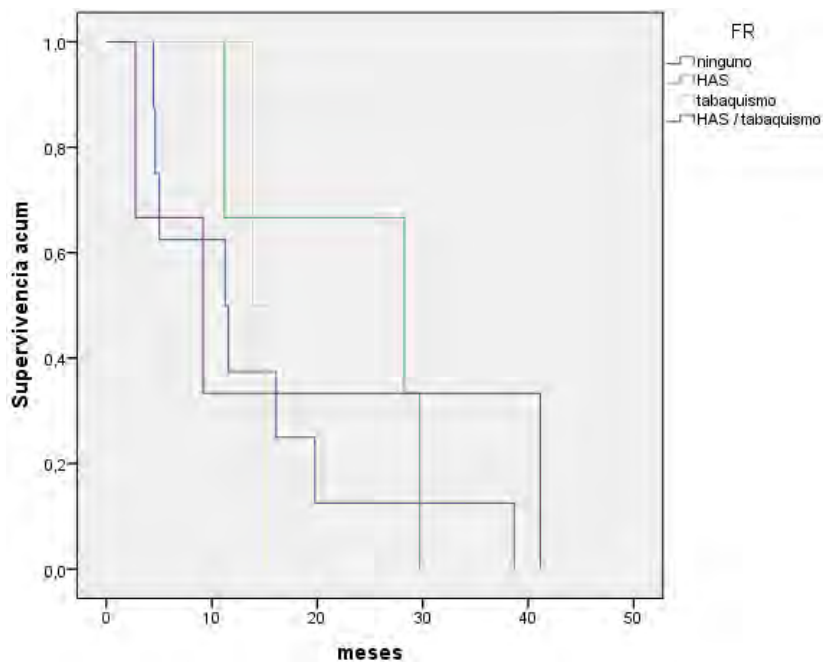
Comparando a los pacientes con y sin factores de riesgo, tenemos lo siguiente: el 43.5% (10) de los pacientes no presentaron factor de riesgo conocido. 21.7% (5) tuvieron antecedente de hipertensión arterial sistémica aislada, 8.7% (2) presentaron solamente tabaquismo como antecedente y 26.1% (6) presentaron ambos factores, tanto hipertensión arterial sistémica como tabaquismo. Al contabilizar el total de los paciente que tuvieron factores de riesgo, tenemos a un 56.5% (13) contra un 43.5% (10) que no tuvieron factor de riesgo alguno.

Gráfico 5. Factores de riesgo



* Se reporta porcentaje.

Gráfico 6. Funciones de supervivencia en base a factores de riesgo



En esta curva de Kaplan Meier observamos la supervivencia de los pacientes con cáncer renal metastásico que presentaron progresión, en base a los factores de riesgo registrados. Los pacientes con antecedente solo de tabaquismo tuvieron una menor supervivencia; aunque llama la atención que los pacientes que tenían tanto hipertensión como tabaquismo tiene registrada mayor supervivencia. En la siguiente tabla observamos las medianas y medias de cada uno de los factores de riesgo:

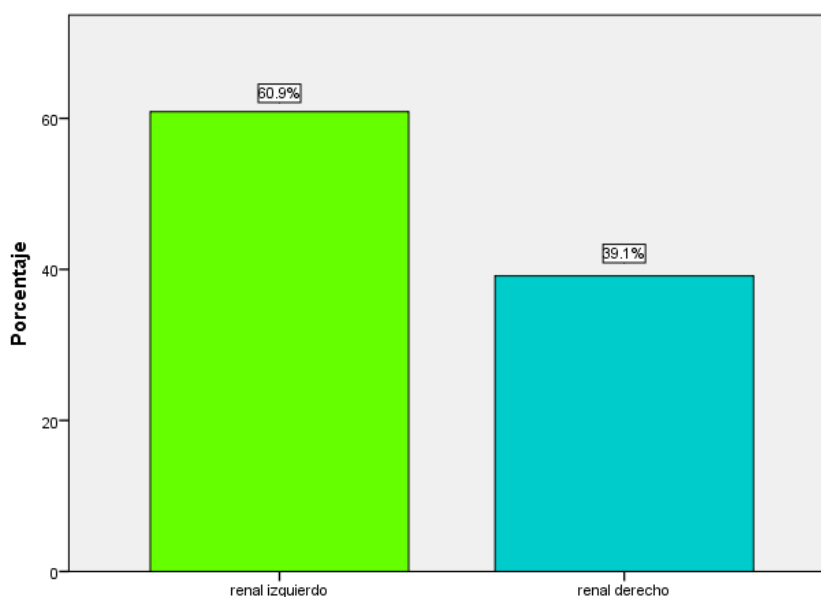
Cuadro 1. Medias y medianas del tiempo de supervivencia: Factores de riesgo.

FR	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
ninguno	13,938	4,050	6,000	21,875	11,267	4,620	2,212	20,321
HAS	23,067	5,948	11,408	34,726	28,267	13,935	,954	55,579
tabaquismo	14,517	,650	13,243	15,791	13,867	.	.	.
HAS / tabaquismo	17,689	11,867	,000	40,948	9,167	5,226	,000	19,409
Global	16,425	3,007	10,531	22,319	11,567	2,600	6,471	16,663

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Acerca de la localización anatómica más frecuente del cáncer renal de células claras en nuestra población, se reportó 60.9% (14 pacientes) con cáncer renal izquierdo y 39.1% (9 pacientes) con cáncer renal derecho.

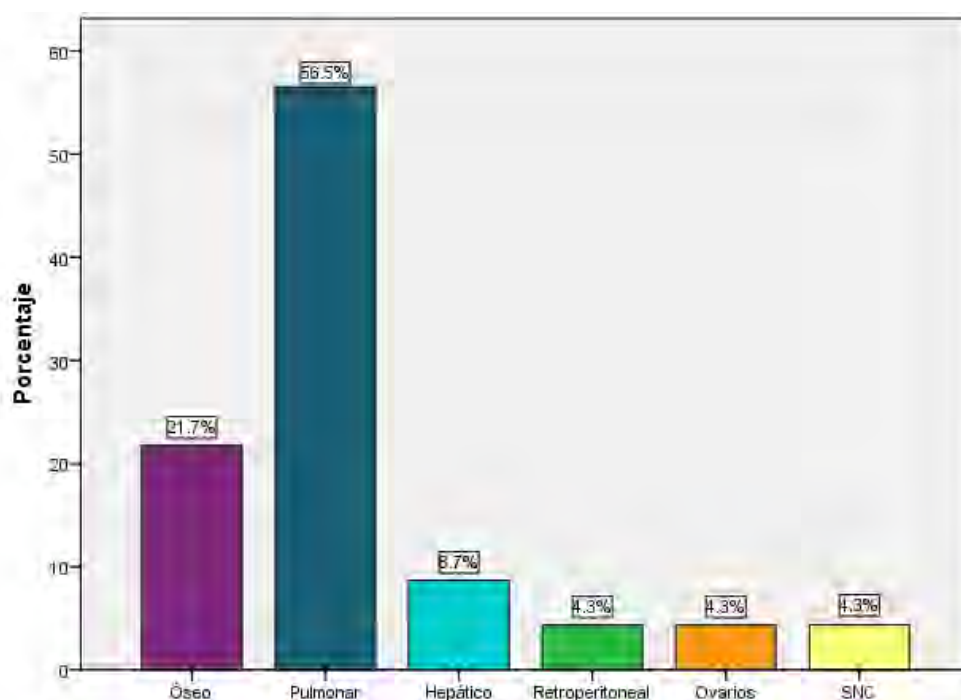
Gráfico 7. Localización anatómica del cáncer renal



* Se reporta porcentaje.

Uno de los criterios de inclusión de este estudio era que presentaran cáncer renal en estadio IV, ya que es en esta etapa cuando se emplea sunitinib como medicamento de primera línea. De acuerdo a la literatura, tanto a nivel óseo como a nivel pulmonar, son los principales sitios de metástasis de esta neoplasia. Los resultados en nuestra población fueron los siguientes: 13 pacientes (56.5%) tenían metástasis a nivel pulmonar; 5 pacientes (21.7%) presentaban metástasis a nivel óseo; 2 pacientes (8.7%) tenían metástasis a nivel hepático. También se presentaron metástasis a nivel retroperitoneal, a nivel ovárico y a nivel de sistema nervioso central, con un paciente (4.3%) cada una de estas.

Gráfico 8. Localización anatómica de metástasis

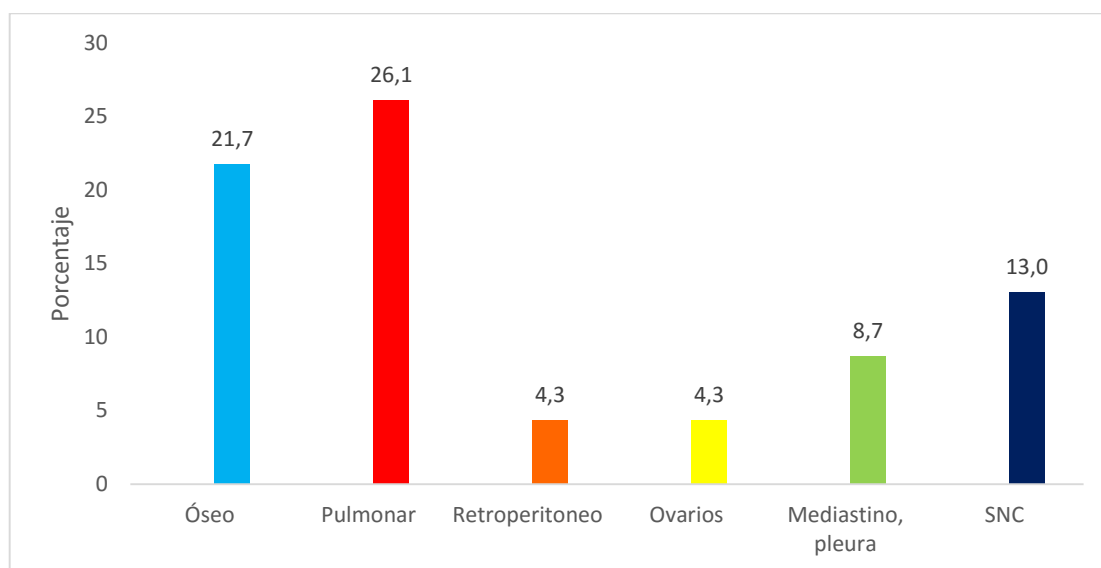


* Se reporta porcentaje

Se habla de progresión de la enfermedad cuando posterior a la instauración de tratamiento con sunitinib se presentan nuevas metástasis, cuando fallecen o bien cuando se pierde el seguimiento del paciente. En cuanto a las regiones anatómicas en las que se presentaron metástasis, una vez que hubo progresión de la enfermedad, fueron las siguientes:

Se reportaron 5 pacientes (21.7%) con metástasis óseas, 6 pacientes (26.1%) con metástasis pulmonares, 3 pacientes (13%) con metástasis a nivel de sistema nervioso central, 2 pacientes (8.7%) con metástasis a nivel de mediastino y pleura, 1 paciente (4.3%) con metástasis a nivel retroperitoneal y 1 paciente (4.3%) con metástasis a nivel de ovario.

Gráfico 9. Sitios de metástasis al haber progresión de la enfermedad



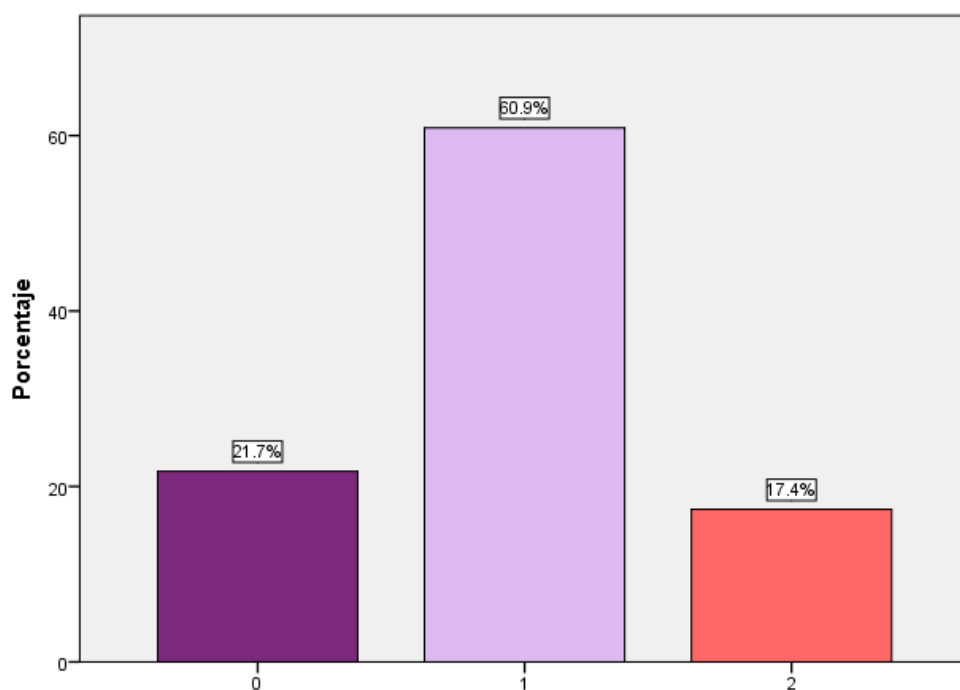
* Se reporta porcentaje

La escala ECOG es una forma práctica de medir la calidad de vida de un paciente con cáncer. Dentro de nuestra población, se obtuvieron los siguientes resultados respecto a esta escala:

21.7% (5 pacientes) se encontraban con ECOG 0, lo que significa que el paciente se encuentra totalmente asintomático y es capaz de realizar un trabajo y actividades normales de la vida diaria. 60.9% (14 pacientes) tenían un ECOG 1, es cuando el paciente presenta síntomas que le impiden realizar trabajos arduos, aunque se desempeña normalmente en sus actividades cotidianas y en trabajos ligeros. 17.4% (4 pacientes) se registraron con un ECOG 2, que es cuando el paciente no es capaz de desempeñar ningún trabajo, se encuentra con síntomas que le obligan a permanecer en la cama durante varias horas al día, además de las de la noche, pero que no superan el 50% del día. El individuo satisface la mayoría de sus necesidades personales solo.

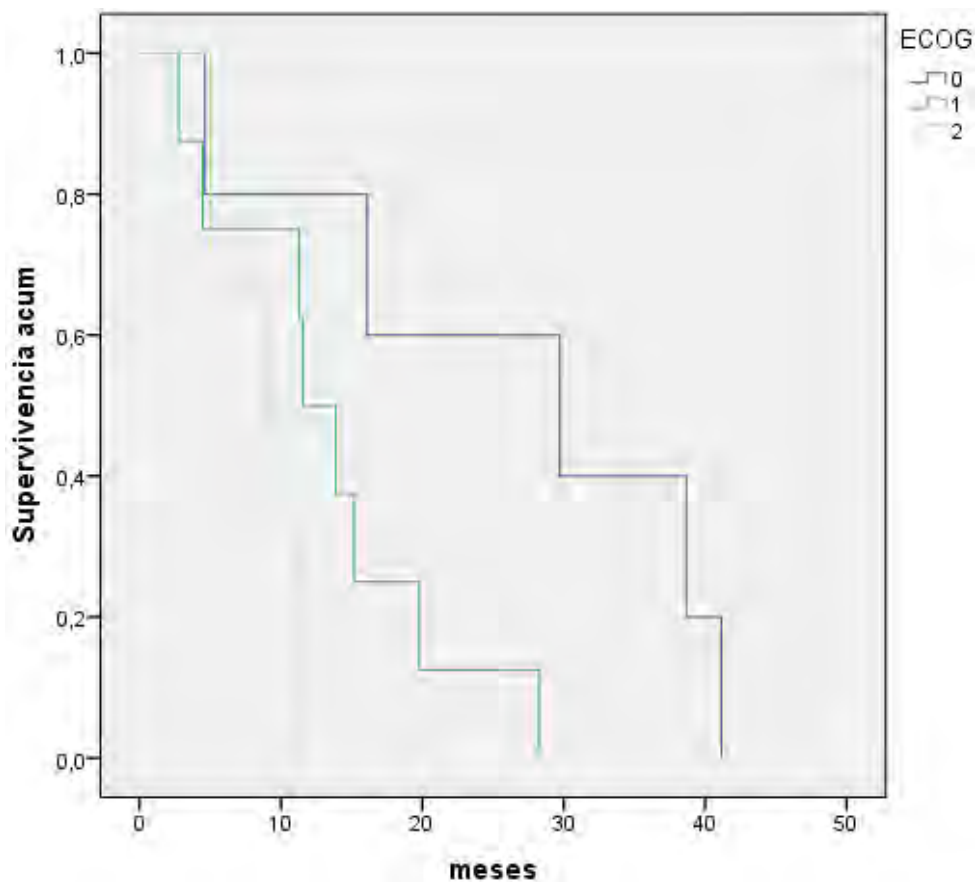
Cabe mencionar que no hubo pacientes que tuvieran mayor limitación (al menos no durante el tiempo que se les dio seguimiento), que ameritara una puntuación mayor de la escala ECOG.

Gráfico 10. Puntuación de la escala ECOG



* Se reporta porcentaje

Gráfico 11. Funciones de supervivencia escala ECOG



La previa curva de Kaplan Meier nos muestra la supervivencia de los pacientes con cáncer renal en base a la escala ECOG, en donde observamos que la supervivencia es menor en pacientes con un ECOG 2, mientras que es mayor en los que obtuvieron un ECOG 0.

ECOG 0, media 26 meses y mediana 29 meses; ECOG 1, media 13 meses y mediana 11 meses; ECOG 2, media 8 meses y mediana 9 meses, como se muestra a continuación:

Cuadro 2. Medias y medianas del tiempo de supervivencia: escala ECOG.

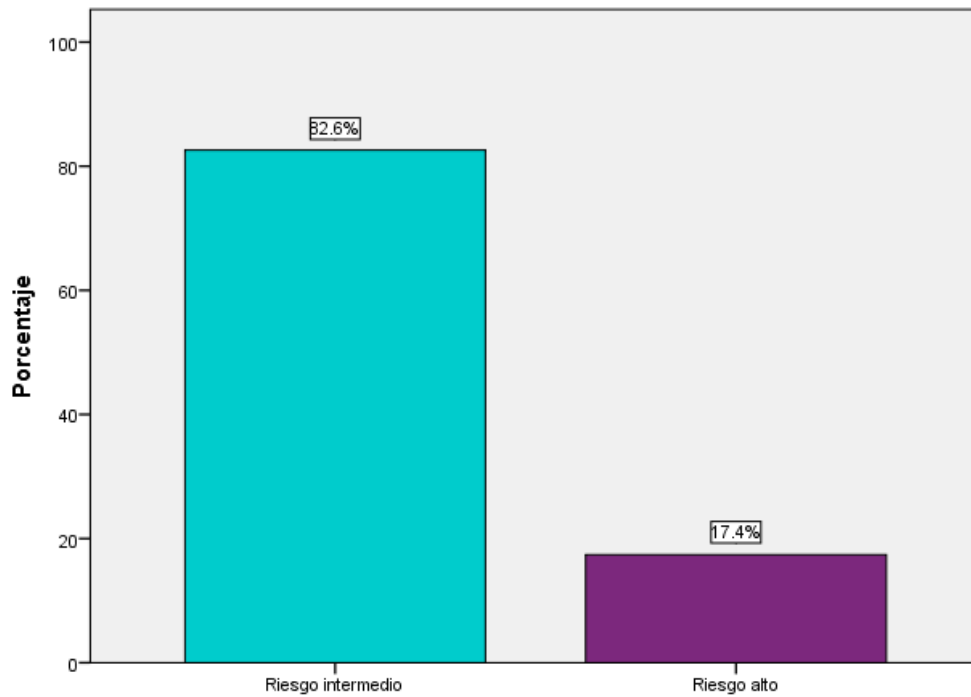
ECOG	Media ^a				Mediana			
	Estimación n	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación n	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
0	26,053	6,921	12,489	39,618	29,733	14,935	,462	59,005
1	13,392	2,884	7,740	19,044	11,567	1,838	7,963	15,170
2	8,467	1,814	4,911	12,023	9,167	3,375	2,552	15,781
Glob al	16,425	3,007	10,531	22,319	11,567	2,600	6,471	16,663

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Los criterios de Motzer se utilizan para la estratificación del riesgo. Se toman en cuenta algunos parámetros: estado funcional de Karnofsky (< 80), tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio de tratamiento (< 12 meses), hemoglobina (< normal), lactato deshidrogenasa (> 1,5 por límite superior normal) y calcio sérico corregido (> 10). Se considera riesgo bajo: 0 factores; riesgo intermedio: 1 o 2 factores y riesgo alto > 3 factores.

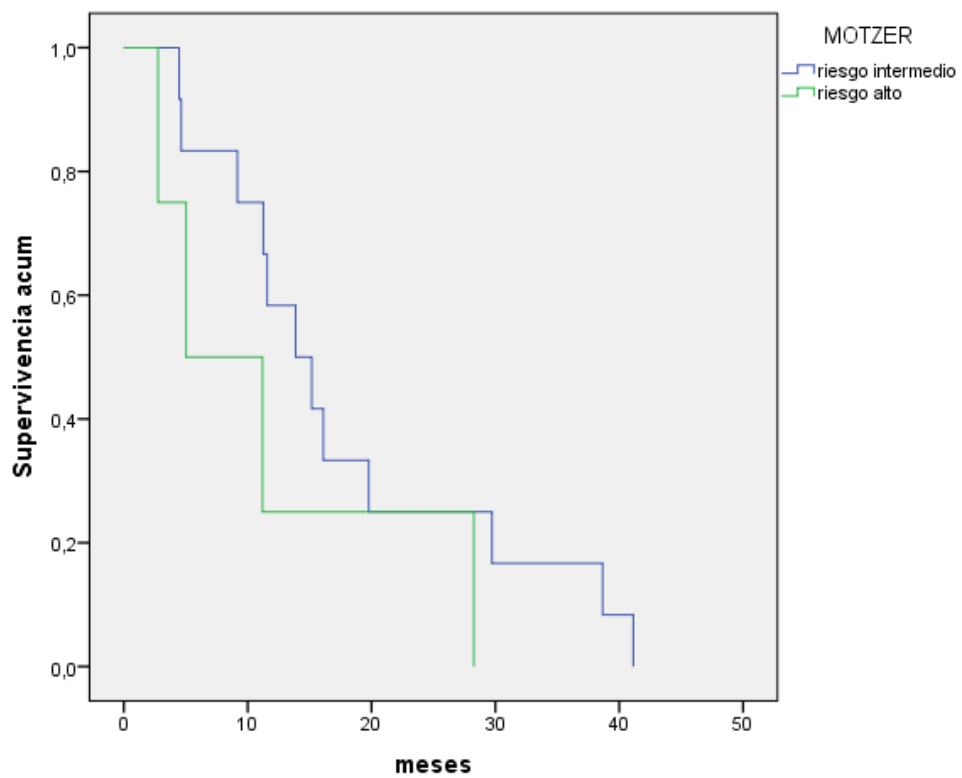
En nuestra población se obtuvo lo siguiente: no hubo pacientes sin factores de riesgo, lo cual les hubiera conferido un bajo riesgo, con una supervivencia global de 30 meses. 19 pacientes (82.6%) se encontraron con 1 o 2 factores de riesgo, lo que les da un riesgo intermedio con una supervivencia global de 14 meses. 4 pacientes (17.4%) tenían 3 o más factores de riesgo, lo que les otorga un riesgo alto con una supervivencia global de 5 meses.

Gráfico 12. Puntuación criterios de Motzer



* Se reporta porcentaje

Gráfico 13. Funciones de supervivencia: criterios de Motzer



En la población estudiada ningún paciente fue de riesgo bajo, en la curva de supervivencia en base a los criterios de Motzer, se obtuvo una menor supervivencia en aquellos pacientes clasificados como de alto riesgo, con una media de 11 meses y mediana de 5 meses. En cuanto a los pacientes clasificados como de riesgo intermedio su supervivencia fue mayor, con una media de 17 meses y mediana de 13 meses. Se ejemplifica en el siguiente cuadro:

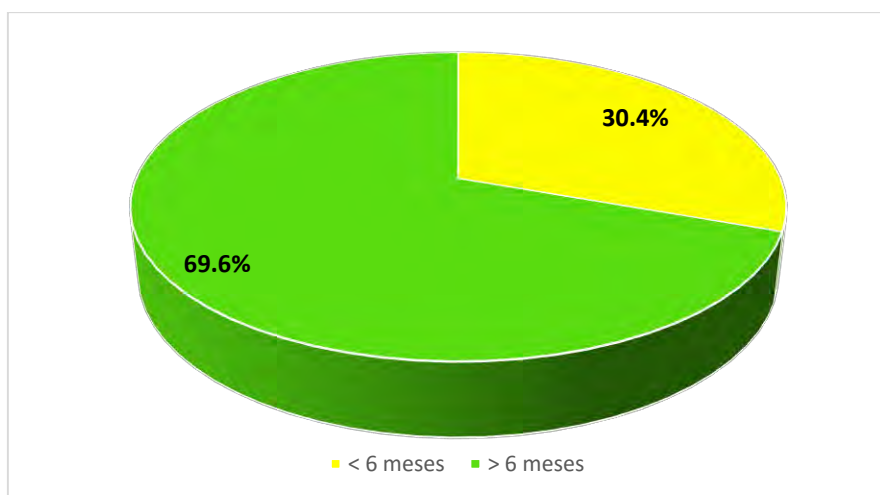
Cuadro 3. Medias y medianas del tiempo de supervivencia: criterios de Motzer.

MOTZER	Media ^a				Mediana			
	Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
			Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
	riesgo intermedio	17,961	3,544	11,014	24,908	13,867	3,118	7,756
riesgo alto	11,817	5,766	,516	23,117	5,033	4,217	,000	13,298
Global	16,425	3,007	10,531	22,319	11,567	2,600	6,471	16,663

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

En la siguiente gráfica se observa la distribución respecto a los pacientes que comenzaron el tratamiento con sunitinib antes y después de 6 meses realizado el diagnóstico de cáncer renal. Este dato forma parte de los factores de mal pronóstico en el paciente.

Gráfico 14. Pacientes que iniciaron sunitinib antes y después de 6 meses del diagnóstico.



* Se reporta porcentaje

Como se describió previamente, la supervivencia libre de progresión (el tema central de este trabajo), se describe como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la progresión tumoral o muerte por cualquier causa, con la censura de los pacientes que se perdieron durante el seguimiento.

Así pues, tenemos que de los 23 pacientes incluidos en nuestro estudio, 16 de ellos presentaron progresión de la enfermedad.

Cuadro 4. Resumen del procesamiento de los casos

Nº total	Nº de eventos	Censurado	
		Nº	Porcentaje
16	16	0	0,0%

Cuadro 5. Tabla de supervivencia

	Tiempo	Estado	Proporción acumulada que sobrevive hasta el momento		Nº de eventos acumulados	Nº de casos que permanecen
			Estimación	Error típico		
1	2,767	Progresión	,938	,061	1	15
2	4,467	Progresión	,875	,083	2	14
3	4,633	Progresión	,813	,098	3	13
4	5,033	Progresión	,750	,108	4	12
5	9,167	Progresión	,688	,116	5	11
6	11,200	Progresión	,625	,121	6	10
7	11,267	Progresión	,563	,124	7	9
8	11,567	Progresión	,500	,125	8	8
9	13,867	Progresión	,438	,124	9	7
10	15,167	Progresión	,375	,121	10	6
11	16,100	Progresión	,313	,116	11	5
12	19,767	Progresión	,250	,108	12	4
13	28,267	Progresión	,188	,098	13	3
14	29,733	Progresión	,125	,083	14	2
15	38,667	Progresión	,063	,061	15	1
16	41,133	Progresión	,000	,000	16	0

En esta tabla podemos apreciar el tiempo en meses de manera creciente con relación a la supervivencia acumulada. Por ejemplo, tenemos que a los 5 meses 75% de dicha muestra no habrá presentado progresión de la enfermedad; mientras que a los 29 meses solo el 12,5% de ellos se mantendrán sin haber progresado.

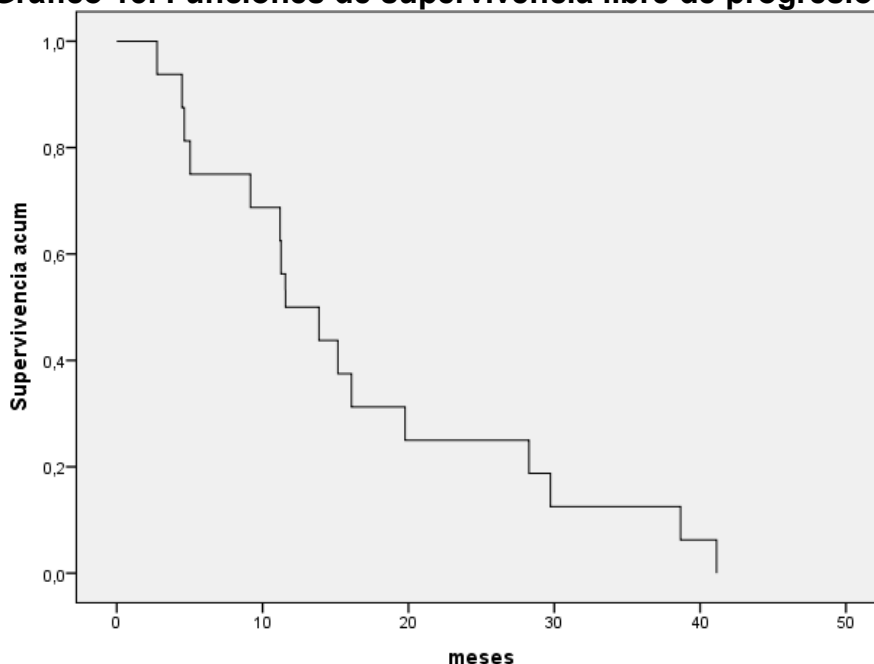
Cuadro 6. Medias y medianas del tiempo de supervivencia

Media ^a				Mediana			
Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%		Estimación	Error típico	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior			Límite inferior	Límite superior
16,425	3,007	10,531	22,319	11,567	2,600	6,471	16,663

a. La estimación se limita al mayor tiempo de supervivencia si se ha censurado.

Dentro de los pacientes que tuvieron progresión de la enfermedad, encontramos que la mediana de supervivencia libre de progresión fue de 11 meses, en comparación a los 11 meses que se describe en la literatura, en base a los estudios que se han realizado. En cuanto a la media de tiempo esta fue de 16 meses.

Gráfico 15. Funciones de supervivencia libre de progresión



Aquí tenemos la supervivencia acumulada en relación al tiempo en meses. Cabe señalar que la supervivencia es inversamente proporcional al tiempo. Por ejemplo, a los 10 meses de haber iniciado el tratamiento con sunitinib, solo el 65% continuarán sin tener progresión de la enfermedad. Mientras que a los 20 meses, aproximadamente el 24% persistirá sin progresión.

5 . DISCUSIÓN

En 2009 se realizó un estudio fase III (Motzer et al, 2009)⁹² en el cual se demostró que el uso de sunitinib en pacientes con cáncer renal de células claras metastásico, ocasionó una mejora significativa en la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP: 11 vs 5 meses; $P < 0.001$) en comparación con el uso de interferón alfa; mientras que la supervivencia global fue a penas significativa (26.4 vs 21.8 meses; $P = 0.051$). La finalidad principal de este trabajo es para valorar a nuestra población con CCR, que se encuentren bajo tratamiento con sunitinib y determinar si la supervivencia libre de progresión es similar a la reportada en dicho estudio.

De acuerdo a los resultados alcanzados, tenemos que la mediana de SLP es de 11 meses, siendo la misma obtenida en los estudios internacionales.

Cabe señalar que la muestra con que contamos es muy pequeña (23 pacientes), lo cual se puede explicar por diversas causas, tales como la falta de datos en los expedientes y fallas en el archivo de los mismos.

En cuanto a otros resultados, se encuentran más similitudes de acuerdo a lo descrito en la literatura. Por ejemplo, en cuanto a la edad, aunque hay variaciones de una literatura a otra, todas coinciden en que el cáncer renal se relaciona con edades avanzadas. En la Guía Clínica sobre el carcinoma renal de la Asociación Europea de Urología, se describe que la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad. Mientras que en un artículo de epidemiología del cáncer renal, Pascual D y cols.,⁶ encontraron que alrededor del 80% de todos los pacientes con CCR tienen entre 40 y 69 años. En nuestro estudio las edades predominantes fueron entre la 6ª y 8ª década de la vida (50 a 79 años), con una incidencia máxima en la 7ª década de la vida (60 a 69 años). Referente al sexo, en la Guía Clínica sobre el carcinoma renal de la Asociación Europea de Urología, reportan un predominio de 1.5:1 de los varones sobre las mujeres. En nuestro trabajo también se encontró un mayor número de hombres (65%) en comparación al número de mujeres (35%), con una relación de 1.8:1.

En la literatura se describen factores de riesgo para cáncer renal, tales como obesidad, hipertensión arterial sistémica y tabaquismo. En un artículo del Hospital General de México,⁶ se menciona que la hipertensión arterial sistémica tiene un Riesgo Relativo de 2.1, para cáncer renal; en nuestra población un 47.8% de los pacientes con esta patología tienen el antecedente de hipertensión arterial sistémica. Se ha demostrado que el tabaquismo es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de cáncer renal, con un RR 1.6. Un meta-análisis encontró un mayor riesgo entre los fumadores comparados con los no fumadores.⁸ El riesgo de cáncer renal aumentó en un 54% en hombres y 22% en mujeres tenían el hábito del tabaquismo. También se encontró una clara correlación entre más riesgo de CCR a mayores dosis de tabaco.⁸ En esta investigación, a diferencia de lo descrito en la literatura, solo el 35% de la población estudiada tenía antecedente de tabaquismo, 46.6% en hombres y 37.5% en mujeres.

En un artículo del Hospital General de México,⁶ se reporta que del 10 – 30% de los pacientes con cáncer renal presentan enfermedad metastásica: pulmón 75%, hueso 20%, hígado 18%, piel 8% y sistema nervioso central 8%, encontrando ciertas similitudes con nuestro estudio, ya que se reportan los siguientes datos: pulmonar 56.5%, óseo 21.7%, hepático 8.7%, retroperitoneal 4.3%, ovarios 4.3% y sistema nervioso central 4.3%.

En lo que se refiere a los objetivos planteados, el objetivo principal si logra cumplirse, ya que pudimos reportar la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer renal de células claras en tratamiento con sunitinib. Sin embargo, los objetivos específicos no pueden verificarse, como es el caso de la supervivencia libre postprogresión y la supervivencia global, debido a la falta de antecedentes en el expediente y a otros datos más censurados a causa de la pérdida del seguimiento de los pacientes.

A pesar de las limitaciones ya descritas, este trabajo marca un precedente, debido a que no se habían realizado estudios de esta índole en nuestra unidad Hospitalaria.

El sunitinib es el medicamento de primera línea más empleado en cáncer renal metastásico en nuestro hospital.

Con estos resultados se avala la efectividad de dicho tratamiento, ya que al conferir una supervivencia libre de progresión de 11 meses contra 5 meses que ofrece el interferón y 3 meses sin tratamiento alguno, ayuda al paciente en muchos ámbitos, no solo en referencia al estado de salud, sino a mantener un estado funcional adecuado y en el aspecto psicosocial: resolución de problemas legales, familiares, aceptación de la enfermedad, llevar mejor el duelo, entre otras.

Considero que en un futuro podría hacerse un estudio más completo respecto a este tema, para lo cual se requiere llevar un seguimiento estrecho de los pacientes y la terapéutica empleada.

6 . CONCLUSIONES

En este estudio observacional, retrospectivo y transversal muestra que los pacientes con cáncer renal no tratados previamente en nuestra institución, que reciben sunitinib, tienen una supervivencia libre de progresión igual a la reportada en el estudio de aprobación, de 11 meses, con lo que se cumple la hipótesis planteada.

La supervivencia libre post progresión y la supervivencia global no pueden ser reportadas por falta de datos censurados, por lo que se requiere un seguimiento estrecho y valorar la secuenciación de tratamiento que mayor beneficie a los pacientes, de acuerdo a los recursos hospitalarios.

Se corrobora que los pacientes con mayor deterioro clínico al inicio del tratamiento de acuerdo a la escala ECOG, menor probabilidad de supervivencia.

En lo que respecta a factores pronósticos, como son los criterios de Motzer, a mayor número de factores, menor probabilidad de supervivencia libre de progresión.

Este estudio es de utilidad, quedando como antecedente para poder realizar trabajos de seguimiento, toxicidad, calidad de vida y en un futuro estudios moleculares.

7 . REFERENCIAS

1. Ljungberg B, Cowan N, Hanbury DC, Hora M, Kuczyk MA, Merseburger AS, Mulders PFA, Patard JJ, Sinescu IC. Guía clínica sobre el carcinoma renal. European Association of Urology 2010. Pág. 208.
2. Jonasch E, Gao J, Rathmell WK. Renal cell carcinoma. *BMJ* 2014;349:g4797.
3. Lungberg BC, Campbell SC, Choi HY, Kirkali Z, Mulders P et al. Etiology and epidemiology In *Kidney cancer*. Paris, France: International Consultation on Urological Diseases–European Association of Urology; 2011.
4. Epidemiology, Aetiology, and Pathogenesis of Renal Cell Carcinoma Chris Protzel, Matthias Maruschke, Oliver W. Hakenberg. *EUROPEAN UROLOGY SUPPLEMENTS* 11(2012)52–59.
5. Aldaco F. Mortalidad por cáncer en México 2000–2010: el recuento de los daños. *Gaceta Mex Onc* 2012; 11(6):371–379.
6. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol* 2008, 782381.
7. Gupta K, Miller JD, Li JZ, Russell MW, Charbonneau C. Epidemiologic and socioeconomic burden of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a literatura review. *Cancer Treat Rev* 2008;34:193–205.
8. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-92.
- 9 Mandel JS, McLaughlin JK, Schlehofer B, et al. International renal cell cancer study. IV. Occupation. *Int J Cancer* 1995;61:601–5.
- 10 Boffetta P, Dosemeci M, Gridley G, Bath H, Moradi T, Silverman D. Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in Swedish men and women. *Cancer Causes Control* 2001;12: 365–74.
- 11 Karami S, Boffetta P, Rothman N, et al. Renal cell carcinoma, occupational pesticide exposure and modification by glutathione S-transferase polymorphisms. *Carcinogenesis* 2008;29:1567–71.
- 12 Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni Jr JF. Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA* 1999;281:1628–31.
- 13 Lee JE, Spiegelman D, Hunter DJ, et al. Fat, protein, and meat consumption and renal cell cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:1695–706.

- 14 Karami S, Brennan P, Rosenberg PS, et al. Analysis of SNPs and haplotypes in vitamin D pathway genes and renal cancer risk. *PLoS One* 2009;4:e7013.
- 15 Grieb SM, Theis RP, Burr D, Benardot D, Siddiqui T, Asal NR. Food groups and renal cell carcinoma: results from a case-control study. *J Am Diet Assoc* 2009;109:656–67.
- 16 Weikert S, Boeing H, Pischon T, et al. Fruits and vegetables and renal cell carcinoma: findings from the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118:3133–9.
- 17 George SM, Park Y, Leitzmann MF, et al. Fruit and vegetable intake and risk of cancer: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:347–53.
- 18 Storkel S, Eble JN, Adlakha K, et al. Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 1997; 80: 987-9.
- 19 Fleming S. The impact of genetics on the classification of renal carcinoma. *Histopathol* 1993; 22: 89-92.
- 20 Delahunt B. Histopathologic prognostic indicators of renal cell carcinoma. *Semin Diag Pathol* 1998; 15: 2-20.
- 21 Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982; 6: 655-63.
- 22 Amin MB, Tamboli P, Javidan J, et al. Prognostic impact of histologic subtyping of adult renal epithelial neoplasm: an experience of 405 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 281-91.
- 23 Renshaw AA, Corless CL. Papillary renal cell carcinoma, histology and immunohistochemical. *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 842-9.
- 24 Akhtar M, Tulbach A, Kardar AH, Ali MA. Sarcomatoid renal cell carcinoma: the chromophobe connections. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 1188-95.
- 25 Mc Lennan GT, Farrow GM, Bostwick DG. Low grade collecting duct carcinoma of the kidney: report of 13 cases of low grade mucinous tubulocystic renal carcinoma of possible collecting duct origin, *Urology* 1997; 50: 679-84.
- 26 Swarts MA, Karth J, Schneider DT, Rodríguez R, et al. Renal medullary carcinoma: clinical pathologic, immunohistochemical and genetic analysis with pathogenetic implications. *Urology* 2002; 60: 1083-89.
- 27 Edge S, Bird DR, Compton CC, Fritz AG, Greene, FL, Trotti A, eds. *Kidney*. In: American Joint Committee on Cancer Staging manual. 7th ed. Springer, 2010.

- 28 Elmore JM, Kadesky KT, Koeneman KS, Sagalowsky AI. Reassessment of the 1997 TNM classification system for renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;98:2329-34.
- 29 Verhoest G, Avakian R, Bensalah K, Thuret R, Ficarra V, Artibani W, et al. Urinary collecting system invasion is an independent prognostic factor of organ confined renal cell carcinoma. *J Urol* 2009;182:854-9.
- 30 Motzer RJ, Bander NH, Nanus DM. Renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:865-75.
- 31 Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999;17:2530-40.
- 32 Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005;23:832-41.
- 33 Gore ME, Larkin JM. Challenges and opportunities for converting renal cell carcinoma into a chronic disease with targeted therapies. *Br J Cancer* 2011;104:399-406.
- 34 Leibovich BC, Blute M, Chevillet JC et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003; 97: 1663–1671. 7.
- 35 Patard JJ, Kim HL, Lam JS et al. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004; 22(16): 3316–3322
- 36 Motzer Robert J. et al. *Journal of Clinical Oncology*, 20(1)2002: pp 289-296.
- 37 Escudier B, Eisen T, Porta C, Patard JJ, Khoo V, Algaba F, Mulders P, Kataja V. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii65–vii71, 2012.
38. Guía de práctica clínica: Diagnóstico y tratamiento del cáncer renal en el adulto. IMSS-607-13.

39. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565-638.
40. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug;7(3):158-71.
41. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan 1;20 (1):289-96.
42. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008 SepOct;28(5):1325-38.
43. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 2007 May;62(2):295-301.
44. Ruiz Solís S, Rodado Marina S, Soriano Castrejón A, Cortés Romera M, Poblete García VM, García Vicente AM, Talavera Rubio P, Martínez C. [Clinical and prognostic value of X-ray based attenuation correction in post-stress myocardial perfusion SPECT.] *Rev Esp Med Nucl* 2007 Mar- Apr;26(2):77-89.
45. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9.
46. Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6.
47. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-5.
48. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May;95(7):939-42.
49. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006 Jul;240(1):6-22.

50. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, Krygowski M, Strahs A, Feingold J, Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202-9.
51. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004: p. 7.
52. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J. Urol* 2009; 182:2172-2176.
53. Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, et al. A protocol for performing extended lymph node dissection using primary tumor pathological features for patients treated with radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2004;172:465-469.
54. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, et al. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181:2430-2436; discussion 2436-2437.
55. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, et al. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008; 179:468-471; discussion 472-463.
56. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004;171:1066-1070.
57. Tan HJ, Norton EC, Ye Z, et al. Long-term survival following partial vs radical nephrectomy among older patients with early-stage kidney cancer. *JAMA* 2012;307:1629-1635.
58. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T, et al. Ischemic renal damage after nephron-sparing surgery in patients with normal contralateral kidney. *Eur Urol* 2009;55:209-215.
59. Kunkle DA, UzzoRG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a meta-analysis. *Cancer* 2008;113:2671-2680.

60. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, et al. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int* 2009;103:1355-1358.
61. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2009;23:81-83.
62. Luo JH, Zhou FJ, Xie D, et al. Analysis of long-term survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol* 2010;28:289-293.
63. Eggener SE, Yossepowitch O, Pettus JA, et al. Renal cell carcinoma recurrence after nephrectomy for localized disease: predicting survival from time of recurrence. *J Clin Oncol* 2006;24:3101-3106.
64. Smaldone MC, Fung C, Uzzo RG, Hass NB. Adjuvant and neoadjuvant therapies in high risk renal cell carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2011;25:765-791.
65. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005;174:466-472.
66. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5.
67. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1 Suppl):18-24.
68. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8(6):340-2.
69. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. *Lancet* 1999 Jan;353(9146):14-7.

70. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2002 Jan;20(1):289-96.
71. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425.
72. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R, Parmar MK, Royston P, Mulders PF. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/ EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 20;375(9715):641-8.
73. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylik C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11.
74. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):115-24.
75. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81.
76. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang A E, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85):622-32.

77. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1995Mar;13(3):688-96.
78. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith, JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41.
79. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32.
80. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006 Dec;60(3):216-26.
81. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006Dec;12(24):7215-20.
82. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. *Lancet* 2008 Aug;372(9637):449-56.
83. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):633-43.
84. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34.

85. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M; SIOG Taskforce. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72.
86. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. *J Clin Oncol*. 2010 Jan 25. [Epub ahead of print]
87. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.
88. Figlin RA, Hutson TE, Tomczac P, Michaelson MD, Bukowski RM, Négrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. *ASCO Annual Meeting Proceedings* 2008. *J Clin Oncol* 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
89. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrun AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol* 2006 Winter;8(1):1-7.
90. Green S, Benedetti J, Crowley J. *Clinical Trials in Oncology*. London: Chapman & Hall; 1997. p. 40.
91. *Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics*. May 2007.
92. Motzer RJ et al., *J Clin Oncol* 2009 Aug 1;27(22):3584-90.