

SUPLEMENTO 2024 / N° 4

**Pautas de Cáncer Renal 2024**  
**Sociedad Argentina de Urología**  
**Capítulo de Oncología**

SAU 2024

SAU



## AUTORES

- Federico Ferraris (Coordinador)
- Ignacio Pablo Tobia Gonzalez
- Laura Jufe
- Luisina Bruno
- Christian Gonzalez,
- Paola Corona
- Demian Frasnado
- Matias Lopez
- Juan Manuel Alvarez
- Gabriel Moncalvo
- Fabián Yaber
- Patricio Garcia Marchiñena
- Federico Ortiz
- Marcelo Sandoval
- Mauricio Fernandez Lazzaro
- Augusto Ferreyra Camacho
- Hernan Cutuli
- Gonzalo Taetti,
- Soledad Bermudez,
- Mariano Gonzalez Morales,
- Alberto Jurado
- Jose Rozanec.

## TEMAS

1. EPIDEMIOLOGIA
  - 1.1 Epidemiología
  - 1.2 Etiología
2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO
  - 2.1 Clasificación
  - 2.2 Tipos Histológicos
  - 2.3 Angiomiolipomas
    - 2.3.1 Generalidades
    - 2.3.2 Tratamiento
3. CÁNCER RENAL HEREDITARIO
  - 3.1 Generalidades
  - 3.2 Síndromes hereditarios con susceptibilidad a cáncer renal
  - 3.3 Criterios de derivación para evaluación genética especializada
  - 3.4 Implicancias terapéuticas y seguimiento
4. ESTADIFICACIÓN Y SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN
  - 4.1. Estadificación
  - 4.2 Sistemas de clasificación anatómica
5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA
  - 5.1 Examen Físico
  - 5.2 Hallazgos de Laboratorio
  - 5.3 Diagnostico por Imágenes en CCR
    - 5.3.1 Presencia de Realce
    - 5.3.2 Tomografía Computada y Resonancia Magnética
    - 5.3.3 Otros Métodos Diagnósticos
    - 5.3.4 Métodos Diagnósticos para evaluar Metástasis en CCR
    - 5.3.5 Clasificación de Bosniak de Tumores Quísticos Renales

## 6. FACTORES PRONÓSTICOS

6.1 Factores Anatómicos

6.2 Factores Histológicos

6.3 Factores Clínicos

6.4 Factores Moleculares

6.5 Modelos Pronósticos

6.5.1 Modelos de pronóstico para enfermedad clínicamente localizada

6.5.2 Modelos de pronóstico para enfermedad metastásica

## 7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR LOCALIZADO

7.1 Generalidades

7.2 Ganglios Linfáticos Regionales

7.3 Adrenalectomía

7.4 Tipos de Abordaje

7.4.1 Nefrectomía Radical

7.4.2 Nefrectomía Parcial

7.4.3 Nefrectomía Mínimamente Invasiva

7.5 Márgenes quirúrgicos positivos histológicos

7.6 Embolización

## 8. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS AL ABORDAJE QUIRÚRGICO

8.1 Biopsia de tumores renales

8.2 Vigilancia Activa y Conducta Expectante

8.3 Terapias Termo Ablativas

8.4 Otras Terapias Ablativas

## 9. RECURRENCIA LOCAL LUEGO DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA.

## 10. CÁNCER RENAL LOCALMENTE AVANZADO

10.1 Linfadenectomía en CCR localmente avanzado

10.1.1 Manejo de ganglios clínicamente negativos (cN-) en Carcinoma de Células Renales localmente avanzado

10.1.2 Manejo de cN+ en Carcinoma de Células Renales localmente avanzado

10.2 Adrenalectomía en CCR localmente avanzado

10.3 Manejo del CCR localmente avanzado irreseccable

10.4 Manejo del CCR avanzado con trombo venoso tumoral

## 11. TERAPIAS NEOADYUVANTES Y ADYUVANTES EN CCR AVANZADO

11.1 Neoadyuvancia

11.2 Adyuvancia

## 12. TRATAMIENTO LOCAL DE METÁSTASIS

## 13. CÁNCER RENAL METASTÁSICO

13.1 Primera Línea de Tratamiento

13.1.1 Riesgo Favorable

13.1.2 Riesgo Intermedio y Pobre

13.2 Líneas Subsecuentes de Tratamiento Sistémico

13.3 Tratamiento Sistémico para CCR no Células Claras

13.4 Nefrectomía Citorreductiva

## 14. SEGUIMIENTO

## 1- EPIDEMIOLOGÍA

### 1.1 Epidemiología.

El cáncer de riñón representa el 3% de las muertes de causa oncológica a nivel global y se estima que este porcentaje irá en aumento<sup>1</sup>. A nivel mundial aproximadamente 403.000 personas son diagnosticadas con esta patología cada año, representando el 5,5% de todos los diagnósticos oncológicos<sup>2</sup>. Se estima una tasa de incidencia cruda en Latinoamérica de 224,8 casos por cada 100.000 habitantes/año, la cual se halla por debajo de Europa y Norteamérica y por encima de Asia y África<sup>2</sup>. En Argentina se constituye como el quinto cáncer en incidencia detrás del de mama, próstata, colorrectal y pulmón, representando el 3,9% de los casos oncológicos diagnosticados al año 2020 y un 3,5% de las muertes por causas oncológicas en el mismo período.<sup>3</sup>

El carcinoma de células renales representa la lesión sólida más frecuente en el riñón, estimándose como el responsable del 90% de los tumores malignos del riñón. Comprende diferentes subtipos de CCR con características histopatológicas y tienden a ser esporádicos reconociéndose una susceptibilidad genética del 2-4% de los casos.<sup>4</sup> Existe un predominio 1,7:1 de hombres sobre mujeres con una mayor incidencia con la edad.<sup>5-6</sup>

En la actualidad no existe evidencia que apoye el screening rutinario de este tipo de cáncer.

### 1.2 Etiología

Entre los factores de riesgo para el cáncer de riñón, la edad, el tabaquismo, obesidad e hipertensión se hallan entre los más remarcables.<sup>5,7,8,9,10</sup> La edad promedio de diagnóstico de CCR es 64 años, con un pico entre los 60 y 70 años.<sup>5,11</sup> Aquellos pacientes con Von Hippel-Lindau se diagnostican a un promedio de edad de 44 años y son propensos a tumores bilaterales.<sup>12</sup> Tener un familiar de primer grado con CCR riñón se asocia con un mayor riesgo de presentar un CCR a lo largo de su vida. El tabaquismo aumenta el riesgo de CCR en un 50 por ciento en los hombres y en un 20 por ciento en las mujeres.<sup>13-14</sup>. Se han sugerido varios otros factores que podrían estar asociados con un aumento o disminución de riesgo de CCR, incluidos los hábitos dietéticos específicos y la exposición ocupacional a carcinógenos específicos, pero la literatura no es concluyente<sup>5,7</sup>. El consumo moderado de alcohol parece tener un efecto protector por razones aún desconocidas, mientras que cualquier nivel de actividad física parece tener un mínimo efecto protector<sup>15-17</sup>. La profilaxis más eficaz es evitar el tabaquismo y reducir la obesidad<sup>5,7,18</sup>.

#### Resumen evidencia para epidemiología y etiología

Resumen de evidencia: Varios factores de riesgo han sido identificados incluyendo tabaquismo, obesidad e hipertensión. Estos son considerados factores de riesgo definitivos para CCR. Nivel de evidencia 2a.

Incrementar la actividad física, eliminar el tabaquismo y en pacientes obesos reducir el peso son las principales medidas preventivas para disminuir el riesgo de CCR. Nivel de recomendación fuerte o alto.

**Bibliografía:**

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
2. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today>. Acceso 16 de junio de 2021.
3. Global cancer observatory: cancer today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/32-argentina-fact-sheets.pdf>. Acceso 16 de junio de 2021.
4. Moch, H., et al. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*, 2016. 70: 93.
5. Capitanio U, Bensalah K, Bex A, Boorjian SA, Bray F, Coleman J, Gore JL, Sun M, Wood C, Russo P. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019 Jan;75(1):74-84. Epub 2018 Sep 19.
6. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020 Jun;11(3):79-87. Epub 2020 May 14.
7. Tahbaz, R., et al. Prevention of kidney cancer incidence and recurrence: lifestyle, medication and nutrition. *Curr Opin Urol*, 2018. 28: 62. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29059103>
8. Bergström A., Hsieh C.C., Lindblad P., Lu C.M., Cook N.R., Wolk A.: Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85: pp. 984-990.
9. Macleod L.C., Hotaling J.M., Wright J.L., et. al.: Risk factors for renal cell carcinoma in the VITAL study. *J Urol* 2013; 190: pp. 1657-1661.
10. Lotan Y., Karam J.A., Shariat S.F., et. al.: Renal-cell carcinoma risk estimates based on participants in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial and national lung screening trial. *Urol Oncol* 2016; 34: 167. e9–16
11. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, SEER cancer statistics review 1975–2016. Natl. Cancer Institute; 2019.
12. Maher ER, Neumann HP, Richard S. von Hippel-Lindau disease: a clinical and scientific review. *Eur J Hum Genet.* 2011;19(6):617–623.
13. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP et al: Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer* 2005; 114: 101.
14. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK: The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; 176: 2353.
15. Behrens G., Leitzmann M.F.: The association between physical activity and renal cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2013; 108: pp. 798-811.
16. Jay R., Brennan P, Brenner D.R., et. al.: Alcohol consumption and the risk of renal cancers in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). Wozniak MB, Brennan P, Brenner DR, Overvad K, Olsen A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Fagherazzi G, Katzke V, Kühn T, Boeing H, Bergmann MM, Steffen A, Naska A, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Saieva C, Grioni S, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Hjartaker A, Weiderpass E, Arriola L, Molina-Montes E, Duell EJ, Santiuste C, Alonso de la Torre R, Barricarte Gurrea A, Stocks T, Johansson M, Ljungberg B, Wareham N, Khaw KT, Travis RC, Cross AJ, Murphy N, Riboli E, Scelo G. *Int J Cancer.* 2015 Oct 15;137(8):1953-66. [Epub 2015 Apr 28]. doi: 10.1002/ijc.29559. *Urol Oncol* 2017; 35: pp. 117.
17. Lew J.Q., Chow W.-H., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Park Y.: Alcohol consumption and risk of renal cell cancer: the NIH-AARP diet and health study. *Br J Cancer* 2011; 104: pp. 537-541.
18. Al-Bayati, O., et al. Systematic review of modifiable risk factors for kidney cancer. *Urol Oncol*, 2019.37: 359. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30685335>

## 2. DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

### 2.1 CLASIFICACIÓN

La clasificación histológica vigente en la actualidad es la que corresponde a la OMS 2016.<sup>1</sup>

De acuerdo a la misma, los tumores de células renales se clasifican de la siguiente manera.

- Carcinoma renal a células claras
- Neoplasia renal quística multilocular de bajo potencial de malignidad
- Carcinoma papilar
- Carcinoma de células renales asociado a la leiomiomatosis hereditaria
- Carcinoma cromóforo
- Carcinoma de los ductos colectores
- Carcinoma medular
- Carcinoma asociado a la traslocación de la familia MiT
- Carcinoma de células renales asociado al déficit de succinato dehidrogenasa
- Carcinoma mucinoso – tubular y de células fusadas
- Carcinoma de células renales túbulo – quístico
- Carcinoma de células renales asociado a la enfermedad quística adquirida
- Carcinoma de células renales papilar de células claras
- Carcinoma de células renales no clasificable
- Adenoma papilar
- Oncocitoma

El diagnóstico histológico, además del tipo histológico (Clasificación OMS 2016), debe incluir el tamaño tumoral, el grado nuclear (valorado según lo establecido por la OMS / ISUP – International Society of Urological Pathology-), la presencia o ausencia de elementos sarcomatoides y/o rabdoídes, la necrosis, embolias neoplásicas vasculares, el compromiso del seno renal, de la grasa perirrenal, de la pelvis renal y de los márgenes quirúrgicos cuando se trata de tumorectomía o nefrectomía parcial.

Debe consignarse también la ubicación del tumor (polar o mesorrenal), si se trata de un tumor único o múltiple, y las lesiones asociadas en el resto del órgano.

Cuando la resección incluye glándula suprarrenal, se debe consignar el estado de la misma.

El grado nuclear se establece en función de la valoración del nucléolo:

Grado 1: Nucléolos invisibles o pequeños y basófilos aún a alto aumento (400x).

Grado 2: Nucléolos sólo visibles a alto aumento (400x).

Grado 3: Nucléolos eosinófilos claramente visibles a bajo aumento (100x).

Grado 4: Núcleos pleomórficos con macronúcleolos y grumos cromatínicos. Dentro del grado 4 se ubica la diferenciación rabdoide o el patrón sarcomatoide.

El grado nuclear sólo se aplica al Carcinoma de células claras y al Carcinoma papilar.

Estos, junto con el Carcinoma cromóforo, son las variantes histológicas más frecuentes.

## 2.2 VARIANTES HISTOLÓGICAS

- **Carcinoma de células claras:** es el más frecuente (60 – 70%). Macroscópicamente es de coloración amarillenta con sectores de hemorragia. Microscópicamente está constituido por células de citoplasma claro o eosinófilo, dispuestas en nidos, planchas o alvéolos, acompañadas por una rica trama vascular. Pueden acompañarse de pérdida del cromosoma 3p y de mutaciones del gen Von Hippel-Lindau. Pueden dar metástasis en cualquier sitio del organismo.
- **Carcinoma papilar:** es el segundo tipo en frecuencia (10 – 15%). Macroscópicamente tienen un aspecto pardo granular. Histológicamente se caracterizan por la presencia de papilas. Se reconocen dos variantes, que presentan diferencias tanto clínicas como biológicas: tipo 1, a la que se le atribuye mejor pronóstico, y tipo 2 que serían más agresivos. El tipo 1 está asociado con la activación de mutaciones de la línea germinal de MET, y el tipo 2 está asociado con la activación de la línea NRF2-ARE. El CCR tipo 2 es un grupo heterogéneo de tumores, y es probable que en el futuro surjan subclasificaciones.
- **Carcinoma cromóforo:** Son el 5 – 7% de todos los carcinomas de células renales. En general son grandes, circunscriptos, pero no capsulados, de coloración parda a marrón, frecuentemente con una cicatriz central. La intensa atipia nuclear es una característica intrínseca, por lo que no se les debe realizar el grado nuclear. Otra característica histológica es la fuerte delimitación del contorno celular (borde celular prominente). En general tienen buen pronóstico, con una tasa de supervivencia a 5 años de 78-100%. Desde un punto de vista genético suelen tener pérdida cromosómica (Y, 1, 2, 6, 10, 13, 17 y 21), aunque esto puede no evidenciarse en la variante eosinofílica. El síndrome de Birt-Hogg-Dubé se asocia con una mayor incidencia de carcinoma cromóforo, especialmente en los tumores híbridos oncocitoma / cromóforo.
- **Carcinoma de Células Renales Asociado al Síndrome de Leiomiomatosis Hereditaria y Carcinoma de Células Renales:** Es un tumor muy agresivo en el cual se recomienda el tratamiento quirúrgico inmediato. Está asociado con mutaciones en el gen de la Fumarato Hidratasa localizado en el cromosoma 1q42. Los pacientes presentan tumores de músculo liso y carcinomas de células renales. Morfológicamente tienen un llamativo y característico nucléolo prominente, eosinofílico y con un halo alrededor
- **Carcinoma de los ductos colectores:** Tiene una baja incidencia (1 al 2%). Se origina en los conductos colectores de Bellini. Es muy agresivo y con frecuencia se lo diagnostica en estadio avanzado.
- **Carcinoma medular:** se origina en la zona central del riñón. Predomina en adultos jóvenes. Es poco frecuente en nuestro país. Se asocia a anemia falciforme. El pronóstico es adverso.
- **Carcinoma asociado a la traslocación de la familia MiT:** El carcinoma de células renales se produce cuando hay fusión de genes que involucran a dos miembros de la subfamilia de factores de transcripción MiT (TFE3, TFEB, TFEC y MiT). Se reconocen dos tipos tumorales distintos pero relacionados: a. Carcinoma asociado a Translocación Xp11 Este tumor se asocia a distintas translocaciones que involucran el locus Xp11.2 y que resultan en fusiones que involucran el gen TFE3. Es más frecuente en pacientes pediátricos, pero aparece también en adultos jóvenes. b. Carcinoma asociado a translocación t (6;1) que resulta en fusión del gen MALAT1-TFEB.
- **Carcinoma de células renales asociado al déficit de succinato dehidrogenasa:** muy raro (0.05 – 0.2%). Se debe demostrar por IHQ la pérdida de la expresión de SDBH (marcador de disfunción del complejo mitocondrial). Microscópicamente tiene células claras o eosinofílicas vacuoladas.
- **Carcinoma mucinoso-tubular y de células fusadas:** tiene predilección por sexo femenino. Representa menos del 1% del total de las neoplasias renales. Es bien circunscripto. Las metástasis no son frecuentes.
- **Carcinoma de células renales túbulo-quístico:** en general es de curso indolente. Es una masa circunscripta multiquística. Representa menos del 1% del total de las neoplasias renales

- Carcinoma de células renales asociado a la enfermedad quística adquirida: es el tumor renal más frecuente en los pacientes que tienen enfermedad quística terminal, la mayoría de las veces con diálisis de larga data. Los patrones tumorales son variados, pero en general se asocian al depósito de cristales de oxalato.
- Carcinoma de células renales papilar de células claras: es una neoplasia indolente caracterizada por la formación de túbulos y papilas revestidas por una capa de células de citoplasma claro y núcleo de ubicación apical, con un inmunofenotipo característico. Representa el 1 – 4% de todos los tumores renales resecados.
- Carcinoma de células renales no clasificable: es un diagnóstico de exclusión, cuando no es posible arribar a un diagnóstico de una entidad definida. Por tal razón, puede ser tanto de alto como de bajo grado. Constituyen menos del 5% de los tumores reportados.

Adenoma papilar: es una entidad de bajo grado nuclear, cuyo tamaño no excede los 15 mm de diámetro, y que está constituida por elementos tubulares y papilares. Es más frecuente en pacientes con enfermedad quística terminal. Se encuentra hasta en el 40% de las autopsias de personas mayores de 70 años.

Oncocitoma: es un tumor epitelial benigno, sólido, raramente con cambios quísticos compuesto por células de abundante citoplasma eosinofílico rico en mitocondrias. Su principal diagnóstico diferencial es con el carcinoma cromóforo. Constituye entre el 5 – 9% de todas las neoplasias renales.

## 2.3 ANGIOMIOLIPOMA

### 2.3.1 Generalidades

De los tumores MESENQUIMALES cabe destacar por su frecuencia al Angiomiolipoma. Su prevalencia general es del 0,44%, con un 0,6% en las mujeres y un 0,3% en hombres. Es un tumor benigno compuesto por proporciones variables de tejido adiposo, células fusadas, células epitelioides y elementos vasculares con paredes engrosadas<sup>4</sup>. Pertenecen a la familia de los tumores derivados de las células epitelioides perivasculares (PEComas), que se caracterizan por la proliferación de elementos epitelioides perivasculares. Pueden desarrollarse tanto en la corteza como en la médula y en sólo el 5% se presentan como múltiples<sup>3</sup>. Tienen una frecuente asociación con esclerosis tuberosa<sup>2</sup>. Son bien delimitados, aunque no son capsulados. Existe una variante Epiteliode, en la cual el 80% de las células que lo componen son epitelioides y expresan marcadores melanocíticos con IHQ<sup>4</sup>. Esta variante suele plantear el diagnóstico diferencial con tumores epiteliales por su aspecto morfológico y en algunos casos son potencialmente malignos<sup>5</sup>.

La ecografía, la Tomografía computada (TC) y la Resonancia Magnética (RMN) a menudo conducen al diagnóstico del AML debido a la presencia de tejido adiposo; sin embargo, en los AML pobres en grasas como la variante epiteliode recién nombrada, los métodos diagnósticos no pueden identificar de forma precisa estas lesiones. La biopsia percutánea rara vez es útil. Los tumores renales que no pueden ser claramente identificados como benignos durante el diagnóstico inicial deben tratarse de acuerdo con las recomendaciones previstas para el tratamiento del CCR en estas pautas. En la Esclerosis Tuberosa, el AML se puede encontrar en ganglios linfáticos (GL), que no representa una diseminación metastásica sino una diseminación multicéntrica de los AML. En raros casos, se puede encontrar una extensión de un trombo no maligno en la vena renal o en la vena cava inferior, asociado con un crecimiento de tipo angiotrófico del AML. Los AML, en general, tienen una tasa de crecimiento lenta y constante y una morbilidad mínima<sup>6</sup>.

En algunos casos, los AML más grandes pueden causar dolor local. La principal complicación de los AML es el sangrado espontáneo. Este sangrado se produce en el retroperitoneo o en el sistema colector y es potencialmente mortal. Los principales factores de riesgo de hemorragia son el tamaño del tumor, el grado de angiogénesis, la composición del AML y la presencia de Esclerosis Tuberosa<sup>6,7</sup>.

### 2.3.2 Tratamiento

La vigilancia activa (VA) es la opción más adecuada para la mayoría de las AML (48%). En un grupo de pacientes en (VA), solo el 11% de AML mostró crecimiento y se informó sangrado espontáneo en 2%, lo que resultó en tratamiento activo en 5% de pacientes (nivel de evidencia: 3). La asociación entre el tamaño del AML y el riesgo de hemorragia sigue sin estar clara y el corte de 4 cm utilizado tradicionalmente no debería desencadenar por sí mismo un tratamiento activo. Cuando está indicada la cirugía, la cirugía conservadora de nefronas es la opción preferida, si es técnicamente factible. La otra opción terapéutica es la embolización arterial selectiva (EAS). Sus principales desventajas son la presencia de un mayor número de recurrencias y la necesidad de tratamiento secundario (0,85% para cirugía frente a 31% para EAS). Con respecto a la ablación térmica sólo se dispone de datos limitados y esta opción se utiliza con menos frecuencia. Debe instaurarse un tratamiento activo en caso de dolor persistente, ruptura AML (hemorragia aguda o repetida) o en caso de un AML de gran tamaño. Las circunstancias específicas del paciente pueden influir la opción de ofrecer un tratamiento activo; como pacientes con alto riesgo de traumatismo abdominal, mujeres en edad fértil y pacientes en los que el seguimiento o el acceso a la atención de emergencia puede ser inadecuado. La embolización arterial selectiva es una opción en caso de hemorragia por AML potencialmente mortal. En pacientes diagnosticados con Esclerosis Tuberosa, se puede inducir la reducción del tamaño de AML a menudo bilaterales inhibiendo la vía mTOR utilizando Everolimus, como se demostró en un estudio controlado aleatorizado (ECA)<sup>8,9</sup>. En un pequeño ensayo de fase II (n = 20), también se demostró la eficacia de Everolimus en la AML esporádica. Una reducción del 25% o más en el volumen tumoral a los 4 y 6 meses se demostró en el 55,6% y el 71,4% de los pacientes, respectivamente. En este estudio entre 20 y 40% de los pacientes lo abandonaron por efectos secundarios.

#### Bibliografía:

1. Moch, H.; Humphrey, P.; Ulbright, T.; Reuter, V. WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. 4th Ed. IARC. Lyon 2016
2. Bhatt, J.R., et al. Natural History of Renal Angiomyolipoma (AML): Most Patients with Large AMLs >4cm Can Be Offered Active Surveillance as an Initial Management Strategy. *Eur Urol*, 2016. 70: 85. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26873836>
3. Fittschen, A., et al. Prevalence of sporadic renal angiomyolipoma: a retrospective analysis of 61,389 in- and out-patients. *Abdom Imaging*, 2014. 39: 1009. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24705668>
4. Nese, N., et al. Pure epithelioid PEComas (so-called epithelioid angiomyolipoma) of the kidney: A clinicopathologic study of 41 cases: detailed assessment of morphology and risk stratification. *Am J Surg Pathol*, 2011. 35: 161. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263237>
5. Tsai, H.Y., et al. Clinicopathologic analysis of renal epithelioid angiomyolipoma: Consecutively excised 23 cases. *Kaohsiung J Med Sci*, 2019. 35: 33. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30844148>
6. Ramon, J., et al. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol*, 2009. 55: 1155. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18440125>
7. Nelson, C.P., et al. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol*, 2002. 168: 13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1235238>
8. Bissler, J.J., et al. Everolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis: extension of a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*, 2016. 31: 111. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23312829>
9. Bissler, J.J., et al. Everolimus long-term use in patients with tuberous sclerosis complex: Four-year update of the EXIST-2 study. *PLoS One*, 2017. 12: e0180939.

## 3. CÁNCER RENAL HEREDITARIO

### 3.1 Generalidades

La incidencia general de cáncer renal en la Argentina es de 4889 casos/ año. Se estima que aproximadamente un 2-4% (entre 100 y 200 casos/año) se deben a genes de susceptibilidad hereditaria identificables a través de tests genéticos, aunque posiblemente este porcentaje este subestimado<sup>1</sup>. Además, un 10% (aproximadamente 500 casos/año) cumplen la definición operativa de “cáncer de riñón familiar” dado que presentan al menos 2 casos de cáncer renal en la misma rama familiar.

Identificar pacientes portadores de síndromes hereditarios permite evaluar a sus familias por el riesgo de que presenten portadores sanos y de esta forma implementar programas de vigilancia para cáncer renal y los tumores extra-renales asociados a cada síndrome. Además, hoy en día contar con este diagnóstico puede tener implicancias terapéuticas respecto al tratamiento quirúrgico, sistémico o permitir el ingreso a ensayos clínicos<sup>2,3</sup>.

### 3.2 Síndromes hereditarios con susceptibilidad a cáncer renal

Existen al menos 8 síndromes bien definidos con un riesgo aumentado de cáncer renal (tabla 1) y se han reportado otros síndromes, que se encuentran en estudio, que también podrían presentar este riesgo aumentado. La mayoría de tienen herencia autosómica dominante y varios de ellos incluyen hallazgos benignos en otros órganos que pueden orientar a su diagnóstico.

La penetrancia es variable, por lo que puede haber portadores que no desarrollen cáncer renal. Por otra parte, se suma a esta situación, el hecho que hasta un 20% de los pacientes portadores de un síndrome hereditario vinculado a cáncer renal presentan mutaciones “de novo” (no presentes en otros familiares y sólo presentes en el consultante) que pueden hacer dificultosa la identificación de estos pacientes.

La histología puede orientar la sospecha del gen involucrado, sobre todo en histologías infrecuentes<sup>5</sup>, pudiendo motivar la derivación genética especializada de forma más temprana.

Los síndromes más frecuentes y sus características más relevantes se detallan en la tabla 1.<sup>2,3,6,7,8</sup>

### 3.3 Criterios de derivación para evaluación genética especializada

- 1) Edad temprana (menor o igual a 46 años)
- 2) Tumores múltiples o bilaterales
- 3) Antecedentes familiares:
  - a. Antecedente familiar de cáncer de riñón de 1° o 2° grado
  - b. Síndrome hereditario que incluya cáncer de riñón en el fenotipo
  - c. Familiar cercano portador de variante patogénica o probablemente patogénica en gen de susceptibilidad a cáncer renal
- 4) Características histológicas sugestivas de síndromes hereditarios:
  - a. papilar multifocal
  - b. déficit de fumarato hidratasa o succinato deshidrogenasa por inmunohistoquímica
  - c. características clínicas de leiomiomatosis uterina y papilar tipo 2
  - d. angiomiolipomas y al menos una característica de síndrome de esclerosis tuberosa
  - e. histología vinculable a Birt. Hogg Dubé (oncocitoma, cromóforo múltiple u oncocítico híbrido<sup>2,9</sup>)

5) Escenario metastásico, dado que estudios recientes demuestran que el porcentaje de síndromes hereditarios es mayor que el reportado previamente y ascendiendo al 9- 16% en este subgrupo<sup>4,5</sup>

El momento ideal para la derivación es al diagnóstico inicial o lo antes posible y no se recomienda limitar el estudio a los pacientes recaídos<sup>2</sup>.

Tabla 1

Síndrome	Gen Mutado	Histología más frecuente	Lesiones benignas	Otros tumores Asociados
Sme. Von-Hippel- Lindau	VHL	Ca. Células Claras	Quistes renales y hepáticos, quiste de epidídimo o ligamentos anchos	Hemangioblastomas (retina, cerebro o médula espinal) Feocromocitoma, Paragangliomas, Angiomas retinianos, Tumor Saco Endolinfático, Tumor Neuroendócrino de páncreas
Sme. de Cowden	PTEN	Ca. Células Claras	Pápulas mucocutáneas, Lipomas, Hamartomas, Macrocefalia	Cáncer de mama, Endometrio, Colon y Tiroides
BAP1	BAP1	Ca. Células Claras, Cromóforo	Tumores de Spitz	Melanoma, Melanoma uveal, Mesotelioma
Cáncer papilar renal (tipo 1) HRPC	MET	Papilar tipo 1 (multifocal y bilateral)	--	--
Leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal papilar (tipo 2) HLRCC	FH	Papilar tipo 2 (unilateral, solitario y agresivo)	Leiomiomas cutáneos y uterinos, Adenomas adrenales con avidéz por FDG	Potencial Leiomiosarcoma uterino
Birt Hogg Dubé	FLCN	Oncocítico híbrido, Cromóforo, Papi-lares	Fibrofoliculoma, bullas, neumotórax	--
Smes. de complejo SDH o Sme. Feocromocitoma/paraganglioma hereditario	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD	Ca. Células Claras, Cromóforos. Oncocitomas	--	Paraganglioma Feocromocitoma GIST
Complejo esclerosis tuberosa	TSC1 y TSC2	Angiomiolipoma (AML), Ca. Células Claras	Angiofibromas faciales, rabdomioma cardíaco, fibromas ungueales, linfangioleiomiomatosis	Astrocitoma de células gigantes subpene-dimal (SEGA), Astrocitomas

**Sistemática de estudios genéticos:**

Para la evaluación de un caso sospechoso, se sugiere la derivación a médicos especialistas en genética médica o médicos asesores genéticos en oncología. La evaluación incluye la valoración de antecedentes personales, examen físico dirigido, la confección de un familigrama que abarque al menos 3 generaciones, la solicitud del estudio genético germinal en sangre o saliva, la interpretación de los resultados y el estudio de los familiares sanos para la detección de portadores y el ingreso en programas de vigilancia multidisciplinarios que abarcan el espectro de las características clínicas asociadas.

Dado que hay superposición de fenotipos, la estrategia más costo-efectiva para el estudio genético es un panel multigenético dirigido que incluya los genes VHL, MET, FH, BAP1, FLCN, SDHA, SDHB,

SDHC, SDHD, TSC1, TSC2, TP53, MTF. Por asociaciones recientes y dado el criterio de oportunidad se sugiere considerar agregar al panel multigenético los genes BRCA1 y 2, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, MUTYH, CHEK2, APC, BARD1, ATM, RAD51C, RECQL4 y PALB2<sup>4,5</sup>

### 3.4 Implicancias terapéuticas (cirugía, tratamientos sistémicos) y seguimiento<sup>2</sup>

Síndrome	Gen Mutado	Consideraciones quirúrgicas	Consideraciones para tratamiento sistémico	Especialidades involucradas
Sme. Von-Hippel-Lindau	VHL	Descartar feocromocitoma pre-cirugía Nefrectomía parcial Regla de los 3 cm <sup>12</sup>	Belzutifan (preferido, pero no disponible en Argentina <sup>13</sup> Pazopanib <sup>10</sup>	Neurocirugía Oftalmología Otorrinolaringología (Audiometría) Endocrinología Cirugía
BAP1	BAP1	Sin recomendaciones específicas aún	Sin recomendaciones específicas aún	Dermatología Oftalmología Cirugía de tórax
Ca papilar renal (tipo 1) HPRC	MET	Cirugía conservadora de nefronas Podría considerarse regla de los 3 cm Técnicas ablativas si contraindicación de cirugía	Potencial utilidad de Cabozantinib	Nefrología
Leiomiomatosis hereditaria y cáncer renal (tipo 2) HLRCC	FH	No aplicar regla de los 3 cm Nefrectomía total o parcial con margen y linfadenectomía	Eroltinib + Bevacizumab <sup>11</sup>	Ginecología Dermatología
BHD	FLCN	Cirugía conservadora de nefronas Regla de los 3 cm Técnicas ablativas si contraindicación de cirugía	Sin recomendaciones específicas aún	Neumonología Dermatología Nefrología
Smes. de complejo SDH	SDHA, SDHB, SDHC, SDHD	Descartar feocromocitoma pre-cirugía Nefrectomía parcial Si histología de mal pronóstico nefrectomía total	Sin recomendaciones específicas aún	Endocrinología Cirugía
Complejo esclerosis tuberosa	TSC1 y TSC2	Cirugía conservadora de nefronas Técnicas ablativas si contraindicación de cirugía	Everolimus para disminuir tamaño de SEGA y AML	Dermatología Neurología Cardiología

Regla de los 3 cm: Se ha consensuado en el escenario de VHL confirmado por test genético (y extrapolado a los otros síndromes que tienen chance de cáncer renal multifocal y bilateral de lento crecimiento) la vigilancia cada 6 meses de los tumores menores a 3 cm, debido al bajo potencial metastásico de lesiones de este tamaño. Además, se debe considerar la velocidad de crecimiento que debe ser menor al 50% año.<sup>14,15</sup>

**Bibliografía:**

1. Instituto Nacional del Cáncer (INC) Argentina <https://www.argentina.gob.ar/salud/inc>
2. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines, Kidney Cancer, Hereditary Renal Cell Carcinoma version 2.2022: 17-25
3. Gayun-Chan Smutko MS: Cancer J 2012;18: 343Y349
4. Carlo MI, JAMA Oncol. 2018;4(9):1228-1235
5. Carlo MI JCO Precision Oncology - published online April 28, 2019
6. Schmidt LS et al: Semin Oncol. 2016, 43(5): 566-574
7. Sattler EC et al: GeneReviews University of Washington 1993-2020.
8. Peña-Lopis S et al: Nature Genetics 2012, 44:751-759
9. Lui ST, Such B: European Urology Focus 2019, 5: 973-976.
10. Jonasch E et al: Lancet Oncology 2018, 19:1351-1359
11. Srinivasan R et al; JCO 38, no. 15\_suppl (May 20, 2020) 5004-5004.
12. Byler TK, Bratslavsky G (2014) World J Urol 32:623-630
13. Deeks ED, Drugs. 2021 Oct 6. doi: 10.1007/s40265-021-01606-x. Online ahead of print.
14. Steinbach F, Novick AC, Zincke H, Miller DP, Williams RD, Lund G, et al. Treatment of renal-cell carcinoma in von Hippel-Lindau disease - a multicenter study. J Urol. 1995; 153:1812-6.
15. Walther MM, Choyke PL, Glenn G, Lyne JC, Rayford W, Venzon D, et al. Renal cancer in families with hereditary renal cancer: prospective analysis of a tumor size threshold for renal parenchymal sparing surgery. J Urol. 1999; 161:1475-9.

## 4. ESTADIFICACIÓN Y SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN

### 4.1. Estadificación.

El sistema de clasificación Tumor, Ganglios y Metástasis (TNM) se recomienda para uso clínico y científico<sup>1</sup>, pero requiere una reevaluación continua<sup>2</sup>. En 2012 se publicó un suplemento y el valor pronóstico se confirmó en estudios uni y multicéntricos<sup>3-4</sup>. Tamaño del tumor, invasión venosa, La invasión capsular renal, la afectación suprarrenal y de ganglios linfáticos y metástasis a distancia se incluyen en el sistema TNM (Tabla 4.1). Sin embargo, persisten algunas incertidumbres:

- La subclasificación de tumores T1 con un punto de corte de 4 cm podría no ser óptima en la cirugía conservadora de nefronas (CCN) para cáncer localizado.
- Se ha cuestionado el valor de la estratificación por tamaño de los tumores T2<sup>5</sup>.
- La invasión de la grasa del seno renal puede tener un peor pronóstico que la invasión de la grasa perirrenal, pero, no obstante, es incluida en el mismo grupo de estadio pT3a<sup>6-8</sup>. (Nivel de evidencia: 3).
- El estadio pT3a es muy heterogéneo respecto al pronóstico de acuerdo a los componentes involucrados en conjunto o en forma individual<sup>9</sup>.
- Los sub-estadios T (pT2b, pT3a, pT3c y pT4) pueden superponerse<sup>10</sup>.
- Para una estadificación M adecuada, se deben realizar imágenes preoperatorias precisas (TC de tórax y abdomen)<sup>11-12</sup> (Nivel de evidencia: 4).

**Tabla 4.1. Sistema de clasificación TNM 2017**

T- Tumor primario
TX El tumor primario no se puede evaluar. T0 Sin evidencia de tumor primario. T1 Tumor <7 cm o menos en su mayor dimensión, limitado al riñón. T1a Tumor <4 cm o menos. T1b Tumor > 4 cm pero <7 cm. T2 Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón. T2a Tumor > 7 cm pero <10 cm limitado a riñón. T2b Tumor > 10 cm, limitado al riñón. T3 El tumor se extiende a las venas principales o los tejidos periféricos, pero no a la glándula suprarrenal ipsilateral y no más allá de la fascia de Gerota. T3a El tumor se extiende hacia la vena renal o sus ramas segmentarias, o invade la pelvis sistema o invade la grasa del seno perirrenal y / o renal, pero no más allá de la fascia de Gerota* T3b El tumor se extiende hacia la vena cava debajo del diafragma T3c El tumor se extiende hacia la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava T4 Tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluida la extensión contigua a la glándula suprarrenal ipsilateral)
N- Ganglios linfáticos regionales
NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales
M- Metástasis a distancia
M0 Sin metástasis a distancia M1 Metástasis a distancia
Estadios Ptnm

Estadio I	T1 N0 M0
Estadio II	T2 N0 M0
Estadio III	T3 N0 M0
	T1, T2, T3 N1 M0
Estadio IV	T4, Cualquier N, M0 o Cualquier T, Cualquier N, M1

\*Adaptado según el Comité Conjunto Estadounidense sobre el Cáncer (AJCC), 8ª edición. 2017<sup>13</sup>.

#### 4.2 Sistemas de clasificación anatómica

Sistemas de clasificación anatómica objetiva, como el PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical), el R.E.N.A.L. (Radium, Exophytic, Nearness to collecting system, Anterior o posterior, Location polar lines), ABC (Arterial Based Complexity), C-index (Circumference) y el sistema de puntuación Zonal NePhRO, se han propuesto para estandarizar la descripción de los tumores renales<sup>14-19</sup>. Estos sistemas incluyen la evaluación del tamaño del tumor, aspecto exofítico /endofítico, proximidad al sistema colector y al seno renal, y localización anterior o posterior y/o polar.

El uso de sistemas de este tipo es útil ya que permite la predicción objetiva de la morbilidad potencial de la cirugía conservadora de nefronas. Estas herramientas proporcionan información para la planificación del tratamiento, el asesoramiento al paciente y comparación de nefrectomía parcial y enucleación. Sin embargo, al seleccionar el mejor tratamiento, las puntuaciones anatómicas deben considerarse junto con las características del paciente y la experiencia del cirujano.

#### Bibliografía:

1. Sobin LH., G.M., Wittekind C. (eds). TNM classification of malignant tumors, ed. U.I.U.A. Cancer. Vol. 7th edn. 2009. <https://www.wiley.com/en-us/TNM+Classification+of+Malignant+Tumours%2C+7th+Edition-p-9781444358964>
2. Gospodarowicz, M.K., et al. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer*, 2004. 100: 1. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14692017>
3. Kim, S.P., et al. Independent validation of the 2010 American Joint Committee on Cancer TNM classification for renal cell carcinoma: results from a large, single institution cohort. *J Urol*, 2011.185: 2035. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21496854>
4. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674150>
5. Waalkes, S., et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*, 2011. 59: 258. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21030143>
6. Bertini, R., et al. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol*, 2009. 181: 2027. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19286201>
7. Poon, S.A., et al. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 103: 1622. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19154464>
8. Bedke, J., et al. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int*, 2009. 103: 1349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076147>
9. Pengju Guo, Yongxing Wang, Yili Han, Dechao Wei, Jiahui Zhao, Mingchuan Li, Yongguang Jian and Yong Luo. Oncological outcomes of patients with different pathological features of pt3a renal tumor: a systematic review and quantitative synthesis. *Front. Oncol.* June 2021 | <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.678459>
10. Novara, G., et al. Validation of the 2009 TNM version in a large multi-institutional cohort of patients treated for

- renal cell carcinoma: are further improvements needed? *Eur Urol*, 2010. 58: 588. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20674150>
11. Heidenreich, A., et al. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*, 2004. 22: 307. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15290202>
  12. Sheth, S., et al. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*, 2001. 21 Spec No: S237. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11598260>
  13. Amin, M.B., et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*, 2017. 67: 93. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911061>
  14. Klatte, T., et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 2015. 68: 980. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25911061>
  15. Spaliviero, M., et al. An Arterial Based Complexity (ABC) Scoring System to Assess the Morbidity Profile of Partial Nephrectomy. *Eur Urol*, 2016. 69: 72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26298208>
  16. Hakky, T.S., et al. Zonal NePhRO scoring system: a superior renal tumor complexity classification model. *Clin Genitourin Cancer*, 2014. 12: e13. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24120084>
  17. Kutikov A, Uzzo RG. The RENAL nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth. *J Urol*. 2009 Sep;182(3):844-53.
  18. Ficarra V, Novara G, Secco S, Macchi V, Porzionato A, De Caro R, Artibani W. Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2009 Nov 1;56(5):786-93.
  19. Simmons MN, Ching CB, Samplaski MK, Park CH, Gill IS. Kidney tumor location measurement using the C index method. *J Urol*. 2010 May;183(5):1708-13.

## 5. EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

### 5.1 Examen físico

El examen físico tiene un papel limitado en el diagnóstico de CCR. Sin embargo, los siguientes hallazgos deberían impulsar exámenes radiológicos:

- Masa abdominal palpable;
- Linfadenopatía cervical palpable;
- Varicocele no reductor y edema bilateral de extremidades inferiores, lo que sugiere afectación venosa.

### 5.2 Hallazgos de laboratorio

Los parámetros de laboratorio evaluados comúnmente son creatinina sérica, tasa de filtración glomerular (TFG), hemograma, velocidad de sedimentación globular, estudio de la función hepática, fosfatasa alcalina, lactato deshidrogenasa (LDH), calcio sérico corregido<sup>1</sup>, estudio de coagulación y análisis de orina (grado de evidencia: 4). Para masas renales centrales o colindantes con el sistema colector, se debe considerar la citología urinaria y posiblemente la evaluación endoscópica para excluir el cáncer de urotelio (grado de evidencia: 4). La función renal dividida debe estimarse mediante gammagrafía renal en las siguientes situaciones (Nivel de evidencia 2b)<sup>2-3</sup>:

- cuando la función renal está comprometida, como lo indica un aumento de la creatinina sérica o una significativa disminución de la TFG;
- cuando la función renal es clínicamente importante; por ejemplo, en pacientes con un solo riñón o tumores múltiples o bilaterales.

Además, la gammagrafía renal es una opción diagnóstica adicional en pacientes con riesgo de insuficiencia renal en el futuro debido a enfermedades asociadas.

### 5.3 Diagnóstico por Imágenes en CCR

La mayoría de los tumores renales se diagnostican de manera incidental mediante ecografía abdominal o tomografía computada realizadas por otros motivos<sup>4</sup> (NE: 3). Las masas renales se clasifican como sólidas o quísticas, según los hallazgos en las imágenes.

#### 5.3.1 Presencia de Realce

En las masas renales sólidas el criterio más importante para diferenciar las lesiones malignas es la presencia de realce tras la administración de contraste EV<sup>5</sup> (NE: 3). Tradicionalmente, la ecografía, la tomografía computada y la resonancia magnética se utilizan para detectar y caracterizar masas renales. La mayoría se diagnostican con precisión únicamente mediante métodos de imágenes.

#### 5.3.2 Tomografía Computada y Resonancia Magnética

La TC y/o la RM se utilizan para caracterizar las masas renales. Las imágenes deben realizarse en distintas fases. Una primera fase sin contraste endovenoso, luego una fase arterial temprana o córtico-medular y una fase parenquimatosa o nefrogénica con material de contraste endovenoso (CEV) para demostrar el realce. En las imágenes de TC debe haber un incremento de la densidad en Unidades Hounsfield (UH) igual o mayor de 15 UH (entre la serie sin contraste y la fase nefrográfica)<sup>6</sup> (NE: 3). Sin embargo, utilizan-

do como punto de corte 20 UH, se alcanza mayor especificidad cuando se trata de lesiones pequeñas. En RM se considera un realce positivo cuando se evidencia un incremento mayor del 15%, en intensidad de señal entre 2 y 4 minutos post-CEV. La TC y la RM permiten un diagnóstico preciso del cáncer de células renales (CCR), aunque no pueden distinguirlo de manera confiable del oncocitoma y del angiomiolipoma pobre en grasa<sup>7-10</sup> (NE: 3).

La TC continúa siendo el “Gold Standard” para la evaluación de las masas renales. Proporciona información sobre la extensión del tumor primario, afectación venosa, compromiso nodal locorregional, función y morfología del riñón contralateral<sup>11</sup>, estado de las glándulas suprarrenales y otros órganos sólidos (NE:3). Además, con técnicas de angioTC y UroTC es posible evaluar con gran detalle la irrigación vascular renal<sup>12-13</sup> y el sistema pielocalicial.

La RM ha demostrado ventajas frente a otros métodos en la determinación de extensión perirrenal y en el compromiso vascular<sup>14</sup>. Puede proveer información adicional sobre la afectación venosa, si la extensión de un trombo tumoral en la vena cava inferior está mal definida en la TC<sup>15-17</sup> (NE: 3). Las imágenes potenciadas en T2 de alta resolución proporcionan una correcta delimitación superior del trombo tumoral.

La RM está indicada en pacientes alérgicos al CEV y en el embarazo en ausencia de insuficiencia renal<sup>17-18</sup> (NE:3). Permite la evaluación de un realce dinámico sin exposición a la radiación. También resulta útil en pacientes con poliquistosis, ya que en estos pacientes la densidad por TC de los quistes, puede ser muy variable.

En la actualidad, se están realizando técnicas avanzadas de RM como la difusión (DWI) y la perfusión para la evaluación de las masas renales<sup>19</sup>. Recientemente, se informó el uso de RM multiparamétrica (RMmp) para diagnosticar CCR de células claras (CCRcc) a través de un Score de probabilidad de las mismas en pequeñas masas renales (20). Es un score de 5 puntos, que va desde “muy improbable” a “muy probable”. Se evidenció que este Score era un factor pronóstico independiente para identificar CCRcc.

Para el diagnóstico de quistes renales complejos (Bosniak IIF-III) es preferible la RM, ya que presenta mayor sensibilidad (71%) y especificidad (91%), frente a la TC con valores de 36% y 76%, respectivamente.

### 5.3.3 Otros Métodos Diagnósticos

La arteriografía renal y la cavografía inferior tienen un papel limitado en el estudio de pacientes con CCR seleccionados (NE: 3).

La TC por Emisión de Positrones (PET) no se recomienda para la valoración de las masas renales<sup>22</sup> (NE: 1b).

### 5.3.4 Métodos Diagnósticos para evaluar Metástasis en CCR

La TC de tórax es precisa para la estadificación tumoral<sup>23-25</sup> (NE: 3). Se ha propuesto el uso de nomogramas para calcular el riesgo de metástasis pulmonares en función del tamaño del tumor primario, el estadio clínico y la presencia de síntomas sistémicos<sup>26-27</sup>. Estos se basan en grandes conjuntos de datos retrospectivos y sugieren que la TC de tórax puede omitirse en pacientes con estadio cT1a y cN0 y sin anemia o trombocitemia, debido a la baja incidencia de metástasis pulmonares (<1%).

Existe consenso en que la mayoría de las metástasis óseas son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo tanto, las imágenes óseas de rutina generalmente no están indicadas<sup>25,28</sup> (NE: 3).

En presencia de signos y síntomas clínicos o de laboratorio específicos, pueden utilizarse el centellograma óseo, la TC y/o la RM de cerebro<sup>29-31</sup> (NE:3). Un reciente estudio prospectivo comparativo doble ciego, en el que participaron 92 pacientes con cáncer de células renales metastásico tratados con VEGFR-TKI de primera línea (seguimiento medio de 35 meses) encontró que la DWI / RM de cuerpo entero detectó un

número estadísticamente mayor de metástasis óseas en comparación con la TC tóraco-abdomino-pelviana con contraste convencional; siendo un mayor número de metástasis óseas un factor pronóstico independiente de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)<sup>32</sup>.

Se sugiere solicitar TC o RMN de cerebro en aquellos pacientes en plan de terapia sistémica o nefrectomía citoreductiva.

La utilización de 18F-FDG PET/CT no estaría recomendada en el CCR y sólo podría estar reservada en casos seleccionados de pacientes con otros estudios imagenológicos equívocos o no concluyentes. El principal motivo de la falta de recomendación del 18F-FDG PET/CT es que aproximadamente el 50% de estos tumores no presentan avidéz por 18F-FDG, además se suma a este punto las dificultades diagnósticas que ocasiona la uroexcreción fisiológica del radiotrazador<sup>36</sup>.

### 5.3.5 Clasificación de Bosniak de Tumores Quísticos Renales

Este sistema clasifica los quistes renales en cinco categorías según el aspecto de las imágenes de la TC para predecir el riesgo de malignidad<sup>30</sup> (NE: 3), como así también el manejo clínico para cada categoría (tabla 1). Aunque la clasificación de Bosniak fue desarrollada en relación a los hallazgos de TC, la RM muestra hallazgos similares. El uso de secuencias con contraste y sustracción mejora la identificación de septos o pequeños nódulos que realzan con contraste (Bosniak III y IV respectivamente)<sup>34</sup>. Se ha propuesto una nueva clasificación de Bosniak actualizada (2019) que refuerza la anterior, ya que aborda algunas de sus deficiencias e incluye criterios de diagnóstico de resonancia magnética<sup>35</sup> sin embargo, requiere una mayor validación. No se sugiere la biopsia de tumores quísticos exceptuando aquellos que tengan un significativo componente sólido. Hoy en día se debe evaluar la decisión del tratamiento quirúrgico de los tumores Bosniak III por representar un sobretratamiento en el 50 % de los casos y por demostrarse que presentan un potencial de malignidad bajo. En estos casos la opción de vigilancia activa debe ser discutida con el paciente<sup>36-38</sup>.

#### Recomendaciones

Dentro de los métodos de diagnóstico por imágenes, si bien la ecografía es el método con mejor relación costo-efectividad, la TC es el “Gold Standard” para la evaluación y caracterización de las masas renales y la RM es particularmente útil cuando la TC con contraste EV esté contraindicada, en los casos no concluyentes y en pacientes con quistes renales complicados. La TC también es el método de elección para la estadificación inicial del CCR, principalmente por su gran capacidad para valorar el compromiso pulmonar. En cuanto a la utilización de 18F-FDG PET/CT no estaría recomendado, debido a que los CCR suelen presentar baja avidéz por el radiotrazador, sumado a las dificultades diagnósticas que ocasiona la uroexcreción fisiológica del mismo<sup>36</sup>.

CATEGORÍA BOSNIAK	CARACTERÍSTICAS POR IMÁGENES	% MALIGNIDAD/ MANEJO	GRÁFICO
I	Quiste con pared fina ,sin tabiques, calcificaciones ni componentes sólidos. Tiene la misma densidad que el agua y no realza con el medio de contraste.	BENIGNO	
II	<ul style="list-style-type: none"> <li>Quiste que puede contener algunos tabiques delgados (&lt;1mm de espesor). Puede haber una calcificación fina en la pared o en los tabiques.</li> <li>Lesiones quísticas hiperdensas &lt;3 cm de tamaño, con márgenes nítidos sin realce.</li> </ul>	BENIGNO	
IIIF	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pueden contener tabiques más finos . Realce mínimo de un tabique o pared delgados (&lt;1mm de espesor). Engrosamiento mínimo de los tabiques o de la pared. El quiste puede contener calcificación, que puede ser nodular y gruesa, sin realce de contraste. Sin componente sólido que realce.</li> <li>También incluye lesiones renales totalmente intrarrenales, sin realce e hiperdensas ≥ 3 cm.</li> </ul>	5-10% MALIGNIDAD SEGUIMIENTO (6 MESES)	
III	Son masas quísticas indeterminadas con paredes irregulares engrosadas o septos con realce.	>50% MALIGNIDAD CIRUGÍA	
IV	Presentan captación de un componente sólido intraquístico.	>80% MALIGNIDAD CIRUGÍA	

### Bibliografía:

- Magera, J.S., Jr., et al. Association of abnormal preoperative laboratory values with survival after radical nephrectomy for clinically confined clear cell renal cell carcinoma. *Urology*, 2008. 71: 278. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18308103>
- Uzzo, R.G., et al. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol*, 2001. 166: 6. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11435813>
- Huang, W.C., et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*, 2006. 7: 735. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16945768>
- Jayson M, Sanders H. Increased incidence of serendipitously discovered renal cell carcinoma. *Urology*. 1998 Feb;51(2):203-5. doi: 10.1016/s0090-4295(97)00506-2. PMID: 9495698.
- Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology*. 2005 Aug;236(2):441-50. doi: 10.1148/radiol.2362040218. PMID: 16040900.
- Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics*. 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38. doi: 10.1148/rg.285075744. PMID: 18794310.
- Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol*. 2009 May;64(5):517-22. doi: 10.1016/j.crad.2008.12.011. Epub 2009 Mar 9. PMID: 19348848.
- Rosenkrantz AB, Hindman N, Fitzgerald EF, Niver BE, Melamed J, Babb JS. MRI features of renal oncocytoma and chromophobe renal cell carcinoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Dec;195(6):W421-7. doi: 10.2214/AJR.10.4718. PMID: 21098174.
- Hindman N, Ngo L, Genega EM, Melamed J, Wei J, Braza JM, Rofsky NM, Pedrosa I. Angiomyolipoma with minimal fat: can it be differentiated from clear cell renal cell carcinoma by using standard MR techniques? *Radio-*

- logy. 2012 Nov;265(2):468-77. doi: 10.1148/radiol.12112087. Epub 2012 Sep 25. PMID: 23012463; PMCID: PMC3480813.
10. Pedrosa I, Sun MR, Spencer M, Genega EM, Olumi AF, Dewolf WC, Rofsky NM. MR imaging of renal masses: correlation with findings at surgery and pathologic analysis. *Radiographics*. 2008 Jul-Aug;28(4):985-1003. doi: 10.1148/rg.284065018. PMID: 18635625.
  11. Gong IH, Hwang J, Choi DK, Lee SR, Hong YK, Hong JY, Park DS, Jeon HG. Relationship among total kidney volume, renal function and age. *J Urol*. 2012 Jan;187(1):344-9. doi: 10.1016/j.juro.2011.09.005. Epub 2011 Nov 17. PMID: 22099987.
  12. 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. doi: 10.1016/j.ejrad.2007.01.033. Epub 2007 Feb 26. PMID: 17324548.
  13. Shao P, Tang L, Li P, Xu Y, Qin C, Cao Q, Ju X, Meng X, Lv Q, Li J, Zhang W, Yin C. Precise segmental renal artery clamping under the guidance of dual-source computed tomography angiography during laparoscopic partial nephrectomy. *EurUrol*. 2012 Dec;62(6):1001-8. doi: 10.1016/j.eururo.2012.05.056. Epub 2012 Jun 7. PMID: 22695243.
  14. Zagoria R. J., "Imaging of Small Renal Masses: A Medical Success Story". *AJR*, 2000, 175: pp. 945-55.
  15. Mueller-Lisse UG, Mueller-Lisse UL. Imaging of advanced renal cell carcinoma. *World J Urol*. 2010 Jun;28(3):253-61. doi: 10.1007/s00345-010-0557-z. Epub 2010 May 11. PMID: 20458484.
  16. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 1991 Aug;64(764):683-9. doi: 10.1259/0007-1285-64-764-683. PMID: 1884119.
  17. Hallscheidt PJ, Fink C, Haferkamp A, Bock M, Luburic A, Zuna I, Noeldge G, Kauffmann G. Preoperative staging of renal cell carcinoma with inferior vena cava thrombus using multidetector CT and MRI: prospective study with histopathological correlation. *J Comput Assist Tomogr*. 2005 Jan-Feb;29(1):64-8. doi: 10.1097/01.rct.0000146113.56194.6d. PMID: 15665685.
  18. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology*. 2009 Sep;74(3):535-9. doi: 10.1016/j.urology.2008.07.050. Epub 2009 Jul 14. PMID: 19604560. (no pude bajar el articulo)
  19. Giannarini G, Petralia G, Thoeny HC. Potential and limitations of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in kidney, prostate, and bladder cancer including pelvic lymph node staging: a critical analysis of the literature. *EurUrol*. 2012 Feb;61(2):326-40. doi: 10.1016/j.eururo.2011.09.019. Epub 2011 Sep 28. PMID: 22000497.
  20. Johnson BA, Kim S, Steinberg RL, de Leon AD, Pedrosa I, Cadeddu JA. Diagnostic performance of prospectively assigned clear cell Likelihood scores (ccLS) in small renal masses at multiparametric magnetic resonance imaging. *Urol Oncol*. 2019 Dec;37(12):941-946. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.07.023. Epub 2019 Sep 17. PMID: 31540830; PMCID: PMC6934987.
  21. 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. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08150.x. Epub 2008 Oct 24. PMID: 19007371.
  22. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol*. 2004 Nov;22(5):307-15. doi: 10.1007/s00345-004-0411-2. Epub 2004 Jul 30. PMID: 15290202.
  23. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector ct and three-dimensional CT. *Radiographics*. 2001 Oct;21 Spec No:S237-54. doi: 10.1148/radiographics.21.suppl\_1.g01oc18s237. PMID: 11598260.
  24. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 1997 Aug;24(3):507-22. doi: 10.1016/s0094-0143(05)70399-2. PMID: 9275976.
  25. Larcher A, Dell'Oglio P, Fossati N, Nini A, Muttin F, Suardi N, De Cobelli F, Salonia A, Briganti A, Zhang X, Montorsi F, Bertini R, Capitanio U. When to perform preoperative chest computed tomography for renal cancer staging. *BJU Int*. 2017 Oct;120(4):490-496. doi: 10.1111/bju.13670. Epub 2016 Nov 2. PMID: 27684653.
  26. Voss J, Drake T, Matthews H, Jenkins J, Tang S, Doherty J, Chan K, Dawe H, Thomas T, Kearley S, Manners J, Carter C, Al-Buheissi S, Klatt T. Chest computed tomography for staging renal tumours: validation and simpli-

- fication of a risk prediction model from a large contemporary retrospective cohort. *BJU Int.* 2020 Apr;125(4):561-567. doi: 10.1111/bju.15001. Epub 2020 Feb 8. PMID: 31955483.
27. Koga S, Tsuda S, Nishikido M, Ogawa Y, Hayashi K, Hayashi T, Kanetake H. The diagnostic value of bone scan in patients with renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001 Dec;166(6):2126-8. PMID: 11696720. (no encuentro articulo)
  28. Marshall ME, Pearson T, Simpson W, Butler K, McRoberts W. Low incidence of asymptomatic brain metastases in patients with renal cell carcinoma. *Urology.* 1990 Oct;36(4):300-2. doi: 10.1016/0090-4295(90)80232-c. PMID: 2219605.
  29. Henriksson 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. doi: 10.3109/00365599209181227. PMID: 1292074.
  30. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urology.* 1996 Nov;48(5):692-5. doi: 10.1016/S0090-4295(96)00236-1. PMID: 8911510.
  31. Beuselinck B, Pans S, Bielen J, De Wever L, Noppe N, Vanderschueren G, De Keyzer F, Baldewijns M, Lerut E, Laenen A, Verbiest A, Roussel E, Albersen M, Vandecaveye V. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging for the detection of bone metastases and their prognostic impact in metastatic renal cell carcinoma patients treated with angiogenesis inhibitors. *Acta Oncol.* 2020 Jul;59(7):818-824. doi: 10.1080/0284186X.2020.1750696. Epub 2020 Apr 16. PMID: 32297532.
  32. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int.* 2005 May;95(7):939-42. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05442.x. PMID: 15839908.
  33. Bosniak MA. The Bosniak renal cyst classification: 25 years later. *Radiology.* 2012 Mar;262(3):781-5. doi: 10.1148/radiol.11111595. PMID: 22357882.
  34. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, Hindman NM, Schieda N, Smith AD, Remer EM, Shinagare AB, Curci NE, Raman SS, Wells SA, Kaffenberger SD, Wang ZJ, Chandarana H, Davenport MS. Bosniak Classification of Cystic Renal Masses, Version 2019: An Update Proposal and Needs Assessment. *Radiology.* 2019 Aug;292(2):475-488. doi: 10.1148/radiol.2019182646. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31210616; PMCID: PMC6677285.
  35. Schoots, I.G., et al. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol.* 2017. 198: 12.
  36. Chandrasekar, T., et al. Natural History of Complex Renal Cysts: Clinical Evidence Supporting Active Surveillance. *J Urol.* 2018. 199: 633.
  37. Nouhau, F.X., et al. Contemporary assessment of the correlation between Bosniak classification and histological characteristics of surgically removed atypical renal cysts (UroCCR-12 study). *World J Urol.* 2018. 36: 1643.
  38. Evidence-based indications for the use of PET-CT in the United Kingdom 2016. The Royal College of Radiologists, Royal College of Physicians of London, Royal College of Physicians of Surgeons of Glasgow, Royal College of Physicians of Edinburgh, British Nuclear Medicine Society, Administration of Radioactive Substances Advisory Committee.

## 6. FACTORES PRONÓSTICOS EN EL CARCINOMA DE CELULAS RENALES

Se considera un factor pronóstico a aquel que proporciona información sobre el curso de la enfermedad, independientemente de cualquier otra variable.<sup>1</sup>

En la enfermedad localizada, donde el riesgo de recurrencia alcanza el 30%, los factores pronósticos son importantes para definir los protocolos de vigilancia y decidir sobre las terapias adyuvantes.

En la enfermedad metastásica, los factores pronósticos se utilizan tanto para la selección del tratamiento como para el desarrollo de ensayos clínicos. En este estadio de la enfermedad los factores pronósticos se encuentran mejor validados que en el CCR localizado.

Los factores pronósticos más importantes, que determinan la supervivencia a 5 años, están representados por el estadio tumoral, el grado histológico, la extensión local del tumor, el compromiso de ganglios regionales y la presencia de metástasis al momento del diagnóstico.<sup>2,3</sup>

Se pueden dividir a los mismos en 4 categorías: factores anatómicos, factores histológicos, factores clínicos y factores moleculares.

### 6.1 Factores Anatómicos

Existe una correlación directamente proporcional entre la supervivencia y el estadio tumoral según la clasificación TNM. Esta clasificación toma en cuenta el tamaño tumoral, compromiso venoso, compromiso del sistema colector, invasión de tejidos perirrenales o del seno renal, glándula adrenal y metástasis ganglionares linfáticas y viscerales<sup>4,5</sup>.

### 6.2 Factores Histológicos

Los factores histológicos incluyen el grado tumoral, subtipo de carcinoma de células renales (CCR), invasión linfo-vascular, necrosis tumoral y la invasión del sistema colector<sup>6,7</sup>.

El grado tumoral es considerado uno de los factores pronóstico histológico más importantes. El grado nuclear de Fuhrman<sup>8</sup>, ampliamente utilizado durante mucho tiempo y basado en la investigación simultánea del tamaño nuclear, la forma nuclear y la prominencia nucleolar, ha sido reemplazado por la clasificación WHO/ISUP<sup>9</sup>. El sistema de gradación ISUP utiliza grados de 1 a 3 que tienen en cuenta la presencia de nucleolo evidente lo que conlleva una menor variabilidad interobservador<sup>10</sup> y proporciona información pronóstica superior comparada con la gradación de Fuhrman, sobre todo en los Grados 2 y 3<sup>10 a</sup>. Los cambios sarcomatoides o rabdoideos se definen como ISUP grado 4 y pueden ser hallados en cualquier CCR. Los cambios sarcomatoides se asocian más frecuentemente al CCR cromóforo más que a otros subtipos<sup>11</sup>. Un alto porcentaje de componente sarcomatoide parece estar asociado a una peor supervivencia. Sin embargo, no hay acuerdo sobre cuál sería el punto de corte óptimo como para cuantificar los cambios sarcomatoides<sup>12,13</sup>.

La gradación WHO/ISUP es aplicable a los carcinomas de células claras y a los papilares. El carcinoma de tipo cromóforo no debe gradarse utilizando este sistema, pero hay un estudio reciente que propone un sistema de gradación de la variedad cromófora en alto y bajo grado de acuerdo a la presencia de diferenciación sarcomatoide y/o necrosis tumoral, aportando datos estadísticamente significativos en un análisis multivariable<sup>14</sup>. Tanto la gradación WHO/ISUP como la clasificación de CCR cromóforo aún deben ser validados como nomogramas y sistemas de pronóstico.

Otro factor pronóstico importante es el subtipo de CCR. En análisis univariados se encontró que los pacientes con CCR cromóforo tienen mejor pronóstico en comparación con los pacientes con CCR papilar y CCR de células claras<sup>15,16</sup> (tabla 1). No obstante, estas diferencias en el pronóstico que otorga el subtipo histopatológico desaparecen tras estratificar el riesgo según el estadio tumoral<sup>16,17</sup>. (Nivel de Evidencia 3)

En un estudio reciente sobre 1943 pacientes con CCR de células claras y CCR papilar solo se vieron diferencias significativas en la supervivencia con el CCR papilar tipo 1 y el CCR de células claras<sup>18</sup>. El CCR papilar se ha dividido tradicionalmente en tipo 1 y 2, pero un subconjunto de tumores muestra características mixtas. Para obtener más detalles, consulte la Sección 2.2 - Diagnóstico histológico. Los datos también sugieren que el pRCC tipo 2 es una entidad heterogénea con múltiples subgrupos moleculares (18 a). De acuerdo a la clasificación de WHO, el CCR papilar se divide en tipo 1 y 2, siendo el tipo 1 el de mejor pronóstico<sup>19</sup> aunque esta asociación no pudo ser confirmada en análisis multivariados o metaanálisis<sup>20,21</sup>.

El carcinoma de células renales con translocación de Xp11.2 tiene un pronóstico pobre<sup>21a</sup>. Su incidencia es baja, pero su presencia debe evaluarse sistemáticamente en pacientes jóvenes. La clasificación del tipo de carcinoma de células renales se ha confirmado mediante análisis citogenéticos y genéticos<sup>21b, 21c, 21d</sup> (Nivel de Evidencia 2b). Las masas quísticas complejas malignas extirpadas quirúrgicamente contienen ccRCC en la mayoría de los casos y más del 80% son pT1. En una serie reciente, la supervivencia cáncer específica (CSS) a 5 años fue del 98%<sup>21e</sup>. Las diferencias en el estadio, grado y CSS del tumor entre los tipos de CCR se ilustran en la tabla 1.

Tabla 1. Características basales y supervivencia cáncer específica de los pacientes tratados quirúrgicamente según tipo de CCR<sup>21f</sup>

Tiempo de supervivencia	% CCR	% Sarcomatoide	% T3-4	% N1	% M1	Supervivencia cáncer específica a 10 años (%)
CCR células claras	80	5	33	5	15	62
CCR papilar	15	1	11	5	3	86
CCR cromóforo	5	8	15	4	4	86

En todos los tipos de CCR el pronóstico empeora según el estadio y grado histopatológico (tabla 2)<sup>26</sup>. La supervivencia general a 5 años para todos los tipos de CCR es de 49% la cual ha mejorado desde 2006 debido a un incremento en el diagnóstico incidental de estos tumores y a los nuevos tratamientos sistémicos<sup>23,24</sup>. Aunque no se considera en la clasificación N, el número de ganglios linfáticos regionales metastásicos es un importante predictor de supervivencia en pacientes sin metástasis a distancia<sup>25</sup>.

Tabla 2: Riesgo de mortalidad específica por CCR según estadio<sup>23</sup>

Grado	HR (95% IC)
T1N0M0	Referent
T2N0M0	2.71 (2.17-3.39)
T3N0M0	5.20 (4.36-6.21)
T4N0M0	16.88 (12.40-22.98)
N+M0	16.33 (12.89-20.73)
M+	33.23 (28.18-39.18)

IC = Intervalo de Confianza. HR = Hazard Ratio.

### 6.3 Factores Clínicos

Los factores clínicos considerados pronósticos son el performance Status (PS), los síntomas locales, caquexia, anemia, recuento de plaquetas, neutrófilos y linfocitos, proteína C reactiva (PCR), albúmina y varios índices derivados de estos factores, como el índice neutrófilos/linfocitos.<sup>27-29</sup> (Nivel de Evidencia: 3) Se ha asociado a un alto índice de relación linfocitos/neutrófilos a un mal pronóstico<sup>30</sup>, aunque no hay acuerdo sobre el punto de corte pronóstico óptimo de esta respuesta inflamatoria sistémica. Un índice de masa corporal (IMC) alto parece estar asociado a aumento en la sobrevida tanto en enfermedad localizada como metastásica<sup>31-32</sup>. Esta asociación es lineal con respecto a la mortalidad específica por cáncer, mientras que los pacientes obesos con CCR muestran un aumento de la mortalidad global al aumentar el IMC<sup>32a</sup>. También hay pruebas en evolución sobre el valor pronóstico de los índices de composición corporal medidos en imágenes transversales, como la sarcopenia y la grasa acumulada<sup>33-34</sup>.

### 6.4 Factores Molecular

La identificación de marcadores moleculares ha dado lugar a nuevos conocimientos sobre la biología del CCR y al desarrollo de nuevas terapias dirigidas para este tipo de cáncer.

Numerosos marcadores moleculares como anhidrasa carbónica IX (CaIX), VEGF, factor inducible por hipoxia (HIF), Ki67 (proliferación), p53, p21 [34 a], PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), ciclo celular, E-cadherina, osteopontina<sup>34.b</sup>. Se han investigado CD44 (adhesión celular)<sup>34 c,d</sup>, CXCR4 [34 e], PD-L1<sup>34f</sup>, miARN, SNP, mutaciones genéticas y metilaciones genéticas (grado de comprobación científica: 3)<sup>34g</sup>. Si bien la mayoría de estos marcadores están asociados con el pronóstico y muchos mejoran la discriminación de los modelos de pronóstico actuales, se ha puesto muy poco énfasis en los estudios de validación externa. Además, no hay pruebas concluyentes sobre el valor de los marcadores moleculares para la selección del tratamiento en el CCRm<sup>34h</sup>. Por tanto, no se recomienda su uso rutinario en la práctica clínica.

Recientemente se ha revisado la evidencia sobre los marcadores pronósticos<sup>35,2</sup> como las proteínas de marcadores de proliferación, Ki-67, p53,<sup>36</sup> PTEN (homólogo de fosfatasa y tensina), ciclo celular, E-cadherina, osteopontina<sup>34h</sup>, así como factores inducibles por hipoxia (FIH), anhidrasa carbónica IX y la familia VEGF<sup>35,38</sup>.

Además, hay datos emergentes sobre asociaciones de mutaciones somáticas, metilaciones de genes, datos de expresión de genes, variaciones de la línea germinal y biomarcadores inmunes como CD8 y PD-L1, con el pronóstico del CCR<sup>39,40</sup>.

Pero si destacamos su utilidad en ensayos clínicos. Se han descrito varios paneles de marcadores pronósticos y predictivos para tratamientos sistémicos específicos en CCRm que se nombran a continuación:

JAVELIN Renal 101 (NCT02684006), una plataforma inmunomoduladora de 26 genes como predictora de sobrevida libre de progresión en aquellos pacientes tratados con Avelumab más Axitinib, mientras que una plataforma genética de angiogénesis se asoció con sobrevida libre de progresión para Sunitinib. Los perfiles mutacionales y los tipos de antígeno leucocitario de histocompatibilidad (HLA) también se asociaron con la SLP, mientras que la expresión de PD-L1 y la carga mutacional tumoral no lo fueron<sup>41</sup>.

En IMmotion151 (NCT02420821), la expresión génica T efector / IFN- $\gamma$ -alta o angiogénesis-baja predijo una mejor SLP para atezolizumab más bevacizumab en comparación con Sunitinib<sup>42</sup>.

En CheckMate 214 (NCT02231749), una puntuación elevada del marcador de angiogénesis se asoció con mejores tasas de respuesta global (TRG) y SLP para Sunitinib, mientras que una puntuación de angiogénesis más baja se asoció con una TRG más alta en los tratados con Nivolumab más Ipilimumab. Además, la SLP es más frecuente en pacientes con mayor expresión de respuesta inflamatoria Hallmark<sup>43</sup>.

Se cree que KIM-1, marcador de lesión renal tubular proximal aguda, predice el CCR hasta 5 años antes del diagnóstico y se asocia con un tiempo de supervivencia más corto<sup>44</sup>. Si bien los primeros estudios son prometedores, se requieren más investigaciones de alta calidad. KIM-1 es un marcador de glicoproteína de lesión tubular proximal aguda y, por lo tanto, se expresa principalmente en RCC derivado de los túbulos proximales como CCR células claras como papilares.<sup>44a</sup>

La identificación de genes mutados y cambios cromosómicos en el carcinoma renal de células claras (CCRcc) como la expresión del BAP1 y PBRM1, en el cromosoma 3p en una región que está delecionada en más del 90% de los CCRcc, han demostrado ser factores de pronóstico independientes para la recurrencia tumoral<sup>45</sup>. Incluso, la mutación de BAP1 tienen peores resultados en comparación con tumores mutantes PBRM1<sup>46</sup>. Estos informes publicados sugieren que los pacientes con tumores mutantes BAP1 tienen peores resultados en comparación con los pacientes con tumores mutantes PBRM1. (46 a). La pérdida de los cromosomas 9p y 14q se asocia con peor supervivencia<sup>47, 47a, 47b</sup>). El TRACERx renal Consortium ha propuesto una clasificación genética basada en la evolución del CCR, que se correlaciona con la agresividad del tumor y la supervivencia.<sup>47a</sup>

Por otro lado, se demostró que un panel marcador de 16 genes podría predecir la sobrevida libre de enfermedad (SLE) en pacientes con CCR no metastásico<sup>48</sup> pero su escasa validación se presenta como una debilidad.

Es de destacar que la acuaporina-1 y la perilipina-2 en orina se identificaron como biomarcadores emergentes con potencial para el diagnóstico de CCR<sup>49,50</sup>.

## 6.5 Modelos Pronósticos

Como un factor pronóstico no es exacto cuando se usa solo, los factores se han combinado en modelos pronósticos multivariados.<sup>51</sup> Múltiples modelos pronósticos validados externamente se han desarrollado y propuesto.<sup>51a,b,c,d,e,f,g</sup> Estos modelos son más certeros que el TNM solo para predecir resultados oncológicos (Nivel de Evidencia 3). Antes de ser adoptados, los nuevos modelos de pronóstico deben evaluarse y compararse con los modelos de pronóstico actuales con respecto a la discriminación, la calibración y el beneficio neto. En la enfermedad metastásica, los grupos de riesgo asignados por el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) (creado principalmente en la terapia pre-dirigida y validado en pacientes que reciben terapia dirigida) y el Consorcio Internacional de Base de Datos de CCR Metastásico (IMDC) (creado inicialmente en la era de la terapia dirigida) difieren en el 23% de los casos.<sup>51h</sup> El modelo IMDC se ha utilizado en la mayoría de los ensayos aleatorizados recientes, incluidos aquellos con inhibidores checkpoint inmunitarios y, por lo tanto, puede ser el modelo preferido para la práctica clínica. La discriminación del modelo IMDC puede mejorarse mediante la adición de una séptima variable, a saber, la presencia de metástasis cerebrales, óseas y / o hepáticas<sup>51i</sup>. Para los pacientes tratados con inhibidores checkpoint inmunitarios, recientemente se utilizaron la proporción de monocitos a linfocitos, el IMC y el número y sitio de metástasis al inicio del estudio para crear un modelo de predicción de cuatro niveles. Este modelo mostró una mayor discriminación que el IMDC en la predicción de la SG, pero necesita una mayor validación<sup>51j</sup>.

En estos modelos, el TNM se ha complementado con varios factores adicionales disponibles de forma rutinaria, como síntomas de presentación, Performance status (PS) y datos de laboratorio<sup>52,53,54</sup>.

Hay varios modelos de pronóstico para pacientes en los diferentes estadios del CCR, teniendo en cuenta el estadio, el tamaño, el grado tumoral y el grado de necrosis<sup>35,51c,56</sup>.

En general, no hay pruebas concluyentes de que un modelo pronóstico sea superior a otro tanto para la enfermedad localizada como para la metastásica. Las tablas 6.3 y 6.4 resumen los modelos de pronóstico actuales más relevantes.

### 6.5.1 Modelos de pronóstico para enfermedad clínicamente localizada

La puntuación de pronóstico de Leibovich<sup>51 d,59</sup> y el Sistema Integrado de Estadificación de la Universidad de California (UISS)<sup>58</sup>, son los modelos de pronóstico postoperatorio más utilizado para ensayos adyuvantes y puede asignarse a partir de datos clínicos y patológicos de rutina (tabla 3) para el CCR localizado.

Tabla 3

Modelo Pronostico	Tipo celular	Factores Riesgo/pronostico
Modelo Leibovich 2003 <sup>51d</sup>	CCR c claras	T clasificación (pT1a: 0 puntos, pT1b: 1 punto, pT2: 3 puntos, pT3-4: 4 puntos) N clasificación (pNx/N0: 0 puntos, pN+: 2 puntos) Medidas del tumor (< 10 cm: 0 puntos, ≥ 10 cm: 1 punto) Grado (G1-2: 0 puntos, G3: 1 punto, G4: 3 puntos) Necrosis tumoral (ausente: 0 puntos, presente: 1 punto) 0-2 puntos: bajo riesgo 3-5 puntos: riesgo intermedio. 6 o más puntos: alto riesgo.
Modelo Leibovich 2018 <sup>(59)</sup>	CCR c claras/ Papilar/Cromó- fobo	CCRc Factores de progresión: grado, necrosis tumoral, características sarcomatoides, tamaño del tumor, invasión de grasa perirrenal o del seno, nivel del trombo tumoral, extensión fuera del riñón, afectación ganglionar. Factores de Supervivencia cáncer-específica: edad, ECOG, PS*, S. constitucionales, adrenalectomía, márgenes quirúrgicos, grado, necrosis tumoral, características sarcomatoides, tamaño tumoral, invasión de grasa perirrenal o del seno, trombo tumoral, afectación ganglionar. Sin grupos de riesgo / grupos de pronóstico. CCRp Bajo riesgo (grupo 1): grado 1-2, sin invasión de grasa, sin trombo tumoral. Riesgo intermedio (grupo 2): grado 3, sin invasión de grasa, sin trombo tumoral. Riesgo alto (grupo 3): grado 4 o invasión de grasa o trombo tumoral de cualquier nivel. CCR cromófono Riesgo bajo (grupo 1): sin invasión de grasa, sin diferenciación sarcomatoide, sin afectación nodal. Riesgo intermedio (grupo 2): invasión de grasa y sin sarcomatoide diferenciación y sin afectación nodal. Riesgo alto (grupo 3): diferenciación sarcomatoide o afectación ganglionar.
UISS <sup>(58)</sup> **	Todos los CCR	1. ECOG PS 2. Clasificación T 3. Clasificación N (N + clasificado como metastásico) 4. Grado T1N0M0 G1-2, ECOG PS 0: enfermedad de bajo riesgo T3N0M0 G2-4, ECOG PS ≥ 1 o T4N0M0: enfermedad de alto riesgo Cualquier otro N0M0: enfermedad de riesgo intermedio
VENUSS <sup>***</sup> (60 a)	Papilar	1. T (pT1: 0 points, pT2: 1 punto, pT3-4: 2 puntos) 2. N (pNx/pN0: 0 puntos, pN1: 3 puntos) 3. Tamaño tumoral (≤ 4 cm: 0 puntos, > 4 cm: 2 puntos) 4. Grado (G1/2: 0 puntos, G3/4: 2 puntos) 5. Trombo tumoral (ausente: 0 puntos, presente: 2 puntos) 0-2 puntos: bajo riesgo 3-5 puntos: riesgo intermedio 6 o más puntos: alto riesgo
GRANT <sup>****</sup> [60 b]	Todos los CCR	1. Edad > 60 años 2. T = T3b, pT3c or pT4 3. N = pN1 4. Fuhrman = G3 or G4 0-1 factores: riesgo favorable 2 o más factores de riesgo desfavorable

\*(PS) Performance status \*\*UISS: University of California Integrated Staging system. Available at <https://www.mdcalc.com/ucla-integrated-staging-system-uiss-renal-cell-carcinoma-ccc>. \*\*\*Venous extension, Nuclear grade, Size, Stage. Available at <https://evidencio.com/>. \*\*\*\* GRade, Age, Nodes and Tumour.

### 6.5.2 Modelos de pronóstico para enfermedad metastásica

En 1999, Motzer et al.<sup>60,61</sup> publicó la primera versión del modelo de pronóstico del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC).

Otro modelo es del Consorcio Internacional de Base de Datos de Carcinoma de Células Renales Metastásicas (IMDC) o modelo de Heng, creado inicialmente para la terapia dirigida y utilizado en la mayoría de los ensayos recientes, por lo tanto, puede ser el modelo preferido para la práctica clínica<sup>62</sup>.

En el IMDC se puede agregar otras variables, como la presencia de metástasis cerebrales, óseas y / o hepáticas<sup>63</sup> o incluso la proporción de monocitos a linfocitos creando un modelo de predicción de mayor nivel, pero sumar estos factores aún necesita una mayor validación (64). En general, no hay pruebas concluyentes de que un modelo pronóstico sea superior a otro tanto para la enfermedad localizada como para la metastásica<sup>65</sup>.

En la tabla 4 se resumen ambos modelos de pronóstico.

Tabla 4

Modelo Pronostico	Tipo celular	Factores Riesgo/pronostico
MSKCC (60) *	Todos los CCR	1. Karnofsky PS** < 80%. 2. Intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento sistémico < 1 año. 3. Hemoglobina < límite inferior de lo normal. 4. Calcio corregido > 10 mg / dL / > 2.5 mmol / L. 5. LDH > 1,5 veces el límite superior de lo normal. 0 factores: enfermedad de riesgo favorable 1-2 factores: enfermedad de riesgo intermedio 3-5 factores: enfermedad de riesgo bajo
IMDC (62) ***	Todos los CCR	1. Karnofsky PS < 80%. 2. Intervalo desde el diagnóstico hasta el tratamiento < 1 año. 3. Hemoglobina < límite inferior de lo normal. 4. Calcio corregido > límite superior de lo normal (es decir, > 10,2 mg / dL). 5. Recuento de neutrófilos > límite superior de lo normal (es decir, > 7,0 × 10 <sup>9</sup> / L). 6. Recuento de plaquetas > límite superior de lo normal (es decir, > 400.000). 0 factores: enfermedad de riesgo favorable 1-2 factores: enfermedad de riesgo intermedio 3-6 factores: enfermedad de riesgo bajo

\*MSKCC = Memorial Sloan Kettering Cancer Center. \*\*\*IMDC = International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; \*\*(PS) Karnofsky performance status calculator: <https://www.thecalculator.co/health/Karnofsky-Score-for-Performance-Status-Calculator-961.html>

## Resumen

### Factores pronósticos

1. Anatómicos: Estos factores se agrupan en el sistema de estadificación TNM
2. Histológicos: Incluyen principalmente el grado, actualmente asignado de acuerdo a la gradación WHO/ISUP y el subtipo de CCR de los cuales hay 3 principales, de células claras, papilar (tipo 1 y 2) y cromóforo.
3. Clínicos: PS, Síntomas de presentación, Índice de masa corporal, S. Paraneoplásicos, Calcio, Albúmina, Hemoglobina, Proteína C reactiva (PCR), Neutrófilos, Linfocitos, Plaquetas.
4. Moleculares: Ki-67, p53, PTEN, E-cadherina, osteopontina, factores inducibles por hipoxia (FIH), anhidrasa carbónica IX, VEGF. Mutaciones somáticas, (BAP1 y PBRM1) metilaciones de genes, alteraciones cromosómicas (9p y 14q), biomarcadores inmunes (CD8 y PD-L1), acuaporina-1, peri-

lipina-2 no están indicados en forma rutinaria en la práctica clínica.

5. Modelos Pronósticos CCR (Enfermedad localizada): Modelo Leibovich 2018 y UISS University of California Integrated Staging system.
6. Modelos Pronósticos CCRm (Enfermedad metastásica): MSKCC Memorial Sloan Kettering Cancer Center y IMDC International Metastatic Renal Cancer Database Consortium.

### Recomendaciones

- Utilizar el sistema de gradación WHO/ISUP y clasificar el subtipo de CCR
- Usar modelos pronósticos en enfermedad localizada y metastásica
- No utilizar de forma rutinaria marcadores moleculares para evaluar pronóstico

### Bibliografía:

1. Ballman KV (2015) Biomarker: predictive or prognostic? *J Clin Oncol* 33:3968–3971.
2. Ljungberg B, Albiges L, et al (2021) EAU guidelines on renal cell carcinoma.
3. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C (1982) Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 6:655–663.
4. Amin, M.B., et al., *AJCC Cancer Staging Manual* 8th ed. 2017. <https://www.springer.com/gp/book/9783319406176#aboutBook>
5. Bierley, J.D., et al., *UICC TNM classification of malignant tumours*. 2017 Chichester, UK. <https://www.uicc.org/resources/tnm>
6. Sun, M., et al. Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol*, 2011. 60:644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21741163>
7. Zhang, L., et al. Tumor necrosis as a prognostic variable for the clinical outcome in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*, 2018. 18:870. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30176824>
8. Fuhrman, S.A., et al. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 1982. 6: 655. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7180965>
9. Delahunt, B., et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol*, 2013. 37: 1490. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24025520>
10. Paner, G.P., et al. Updates in the Eighth Edition of the Tumor-Node-Metastasis Staging Classification for Urologic Cancers. *Eur Urol*, 2018. 73: 560. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29325693>
11. Dagher J, Delahunt B, Rioux-Leclercq N, et al. Clear cell renal cell carcinoma: validation of World Health Organization/International Society of Urological Pathology grading. *Histopathology*. 2017;71(6):918-925. doi:10.1111/his.13311
12. Leibovich, B.C., et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2010. 183: 1309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171681>
13. Adibi, M., et al. Percentage of sarcomatoid component as a prognostic indicator for survival in renal cell carcinoma with sarcomatoid dedifferentiation. *Urol Oncol*, 2015. 33: 427.e17. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26004164>
14. Kim, T., et al. Using percentage of sarcomatoid differentiation as a prognostic factor in renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2015. 13: 225. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25544725>
15. Ohashi, R., et al. Multi-institutional re-evaluation of prognostic factors in chromophobe renal cell carcinoma: proposal of a novel two-tiered grading scheme. *Virchows Arch*, 2020. 476: 409. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31760491>
16. Cheville, J.C., et al. Comparisons of outcome and prognostic features among histologic subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*, 2003. 27: 612. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12717246>

17. Patard, J.J., et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol*, 2005. 23: 2763. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15837991>
18. Capitanio, U., et al. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int*, 2009. 103: 1496. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19076149>
19. Wagener, N., et al. Outcome of papillary versus clear cell renal cell carcinoma varies significantly in non-metastatic disease. *PLoS One*, 2017. 12: e0184173. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28934212>
20. Linehan, W.M., et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2016. 374: 135. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26536169>
21. Wong, E.C.L., et al. Morphologic subtyping as a prognostic predictor for survival in papillary renal cell carcinoma: Type 1 vs. type 2. *Urol Oncol: Sem Orig Invest*, 2019. 37: 721. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31176614>
22. Klatte, T., et al. The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: Development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort. *BMC Med*, 2019. 17: 182. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578141>
23. Deng, J., et al. A comparison of the prognosis of papillary and clear cell renal cell carcinoma: Evidence from a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 2019. 98: e16309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31277173>
24. Klatte, T., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*, 2012. 137: 761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523215>
25. Linehan, W.M., et al. Genetic basis of cancer of the kidney: disease-specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res*, 2004. 10: 6282S. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15448018>
26. Yang, X.J., et al. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res*, 2005. 65: 5628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15994935>
27. Furge, K.A., et al. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene*, 2007. 26: 1346. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17322920>
28. Boissier, R., et al. Long-term oncological outcomes of cystic renal cell carcinoma according to the Bosniak classification. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 951. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30977021>
29. Leibovich, B.C., et al. Histological subtype is an independent predictor of outcome for patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2010. 183: 1309. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20171681>
30. Klatte, T., et al. Renal cell carcinoma associated with transcription factor E3 expression and Xp11.2 translocation: incidence, characteristics, and prognosis. *Am J Clin Pathol*, 2012. 137: 761. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22523215>
31. Wahlgren, T., et al. Treatment and overall survival in renal cell carcinoma: a Swedish population based study (2000-2008). *Br J Cancer*, 2013. 108: 1541. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23531701>
32. Li, P., et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted versus targeted therapy eras. *Cancer Med*, 2016. 5: 169. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26645975>
33. Golijanin, B., et al. The natural history of renal cell carcinoma with isolated lymph node metastases following surgical resection from 2006 to 2013. *Urol Oncol*, 2019. 37: 932. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31570248>
34. Keegan, K.A., et al. Histopathology of surgically treated renal cell carcinoma: survival differences by subtype and stage. *J Urol*, 2012. 188: 391. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22698625>
35. Kim, H.L., et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*, 2003. 170: 1742.
36. Lee, Z., et al. Local Recurrence Following Resection of Intermediate-High Risk Non-metastatic Renal Cell Carcinoma: An Anatomic Classification and Analysis of the ASSURE (ECOG-ACRIN E2805) Adjuvant Trial. *J Urol*, 2019: 101097.
37. Cho, D.S., et al. Prognostic significance of modified Glasgow Prognostic Score in patients with non-metastatic clear cell renal cell carcinoma. *Scand J Urol*, 2016. 50: 186.

38. Shao, Y., et al. Prognostic value of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BMC Urol*, 2020. 20: 90.
39. Albiges, L., et al. Body Mass Index and Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical and Biological Correlations. *J Clin Oncol*, 2016. 34: 3655.
40. Choi, Y., et al. Body mass index and survival in patients with renal cell carcinoma: a clinical-based cohort and meta-analysis. *Int J Cancer*, 2013. 132: 625.
41. Bagheri, M., et al. Renal cell carcinoma survival and body mass index: a dose-response meta-analysis reveals another potential paradox within a paradox. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40: 1817. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27686524>
42. Bagheri, M., et al. Renal cell carcinoma survival and body mass index: a dose-response meta-analysis reveals another potential paradox within a paradox. *Int J Obes (Lond)*, 2016. 40: 1817.
43. Hu, X., et al. Sarcopenia predicts prognosis of patients with renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Int Braz J Urol*, 2020. 46: 705.
44. A Phase 3, Randomized, Open-Label Study of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Sunitinib Monotherapy in Subjects With Previously Untreated, Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma. 2015. NCT02231749. [Accessed March 2021] <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02231749>
45. Sim, S.H., et al. Prognostic utility of pre-operative circulating osteopontin, carbonic anhydrase IX and CRP in renal cell carcinoma. *Br J Cancer*, 2012. 107: 1131. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22918393>
46. Sabatino, M., et al. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 2645. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19364969>
47. Li, G., et al. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol*, 2008. 180: 510. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18550116>
48. Choueiri, T.K., et al. A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with renal cell cancer. *Ann Oncol*, 2014. 25: 1603. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24827131>
49. Lu, Y., et al. The prevalence and prognostic and clinicopathological value of PD-L1 and PD-L2 in renal cell carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis involving 3,389 patients. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 367. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32420142>
50. Klatte, T., et al. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*, 2018. 36: 1943. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29713755>
51. Raimondi, A., et al. Predictive Biomarkers of Response to Immunotherapy in Metastatic Renal Cell Cancer. *Front Oncol*, 2020. 10: 1644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32903369>
52. Sun M, Shariat SF, Cheng C et al (2011) Prognostic factors and predictive models in renal cell carcinoma: a contemporary review. *Eur Urol* 60:644–661.
53. Lu, Y., et al. The prevalence and prognostic and clinicopathological value of PD-L1 and PD-L2 in renal cell carcinoma patients: A systematic review and meta-analysis involving 3,389 patients. *Transl Androl Urol*, 2020. 9: 367.
54. Ingels A, Hew M, Algaba F et al (2017) Vimentin over-expression and carbonic anhydrase IX under-expression are independent predictors of recurrence, specific and overall survival in non-metastatic clear-cell renal carcinoma: a validation study. *World J Urol* 35:81–87.
55. Huang H, Pan X-W, Huang Y et al (2015) Microvascular invasion as a prognostic indicator in renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Exp Med* 8:10779–10792.
56. George DJ, Martini J-F, Staehler M et al (2018) Immune biomarkers predictive for disease-free survival with adjuvant sunitinib in high-risk locoregional renal cell carcinoma: from randomized phase III S-TRAC study. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer*.
57. Motzer, R.J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIN Renal 101 trial. *Nat Med*, 2020. 26: 1733.
58. Rini, B.I., et al. Molecular correlates differentiate response to atezolizumab+ bevacizumab vs sunitinib: results from a phase III study (IMmotion151) in untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*, 2018. 29: LBA31.
59. Motzer, R.J., et al. Biomarker analyses from the phase III CheckMate 214 trial of nivolumab plus ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*, 2020. 38: 5009.

60. Zhang, K.J., et al. Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 1893.
61. Zhang, K.J., et al. Diagnostic role of kidney injury molecule-1 in renal cell carcinoma. *Int Urol Nephrol*, 2019. 51: 1893.
62. Minardi, D., et al. Loss of nuclear BAP1 protein expression is a marker of poor prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Urol Oncol*, 2016. 34: 338 e11.
63. Kapur, P., et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 159.
64. Kapur, P., et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 159.
65. Klatte, T., et al. Cytogenetic profile predicts prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2009. 27: 746.
66. Turajlic, S., et al. Tracking Cancer Evolution Reveals Constrained Routes to Metastases: TRACERx Renal. *Cell*, 2018. 173: 581.
67. Kroeger, N., et al. Deletions of chromosomes 3p and 14q molecularly subclassify clear cell renal cell carcinoma. *Cancer*, 2013. 119: 1547.
68. Rini, B., et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Lancet Oncol*, 2015. 16: 676.
69. Morrissey JJ, Mobley J, Figenshau RS et al: Urine aquaporin 1 and perilipin 2 differentiate renal carcinomas from other imaged renal masses and bladder and prostate cancer. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 35.
70. Song JB, Morrissey JJ, Mobley JM et al: Urinary aquaporin 1 and perilipin 2: Can these novel markers accurately characterize small renal masses and help guide patient management? *Int J Urol* 2019; 26: 260.
71. Steyerberg EW, Moons KGM, van der Windt DA et al (2013) Prognosis research strategy (PROGRESS) 3: prognostic model research. *PLoS Med* 10(2):e1001381.
72. Sorbellini, M., et al. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol*, 2005. 173: 48.
73. Zisman, A., et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol*, 2001. 19: 1649.
74. Frank, I., et al. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol*, 2002. 168: 2395.
75. Leibovich, B.C., 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.
76. Patard, J.J., 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: 3316.
77. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1316.
78. Zigeuner, R., et al. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol*, 2010. 57: 102.
79. Okita, K., et al. Impact of Disagreement Between Two Risk Group Models on Prognosis in Patients With Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*, 2019. 17: e440.
80. Massari, F., et al. Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 32.
81. Martini, D.J., et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*, 2020. 25: e484.
82. Klatte T, Said JW, de Martino M et al (2009) Presence of tumor necrosis is not a significant predictor of survival in clear cell renal cell carcinoma: higher prognostic accuracy of extent based rather than presence/absence classification. *J Urol* 181:1558–1564
83. De Martino M, Leitner CV, Seemann C et al (2015) Preoperative serum cholesterol is an independent prognostic factor for patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int* 115:397–404
84. Hu H, Yao X, Xie X et al (2017) Prognostic value of preoperative NLR, dNLR, PLR and CRP in surgical renal

- cell carcinoma patients. *World J Urol* 35:261–270
85. Parker WP, Chevillet JC, Frank I et al (2017) Application of the stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear cell renal cell carcinoma in contemporary patients. *Eur Urol* 71:665–673
  86. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J et al (2002) Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 20:4559–4566
  87. Leibovich, B.C., et al. Predicting Oncologic Outcomes in Renal Cell Carcinoma After Surgery. *Eur Urol*, 2018. 73: 772.
  88. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al (1999) Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 17:2530–2540
  89. Klatte, T., et al. The VENUSS prognostic model to predict disease recurrence following surgery for non-metastatic papillary renal cell carcinoma: Development and evaluation using the ASSURE prospective clinical trial cohort. *BMC Med*, 2019. 17: 182.
  90. Buti, S., et al. Validation of a new prognostic model to easily predict outcome in renal cell carcinoma: the GRANT score applied to the ASSURE trial population. *Ann Oncol*, 2017. 28: 2747.
  91. Motzer, R.J., et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*, 2002. 20: 289.
  92. Heng, D.Y., et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol*, 2013. 14: 141.
  93. Massari, F., et al. Addition of Primary Metastatic Site on Bone, Brain, and Liver to IMDC Criteria in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Validation Study. *Clin Genitourin Cancer*, 2021. 19: 32.
  94. Martini, D.J., et al. Novel Risk Scoring System for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Oncologist*, 2020. 25: e484.
  95. Klatte, T., et al. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*, 2018. 36: 1943.

## 7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR LOCALIZADO

### 7.1 Generalidades

La nefrectomía radical (NR) fue el pilar de la terapia para los tumores renales durante muchas décadas. Históricamente incluía la extirpación de todo el riñón, incluida la fascia de Gerota / Zuckerkanndl, los ganglios linfáticos regionales y la glándula suprarrenal.

La sobrevida cáncer-específica asociada con NR es excelente (93% a 5 años para tumores localizados); sin embargo, existen controversias con respecto a su impacto negativo en la función renal y su sobreutilización histórica para el manejo de tumores en estadio I, especialmente T1a.

La selección de una estrategia quirúrgica, NR o Nefrectomía Parcial (NP), debe priorizar de forma individual los riesgos potenciales y beneficios asociados con cada tipo de cirugía según cada paciente. Se tienen en cuenta 3 puntos: resultados oncológicos, resultados funcionales y resultados perioperatorios.

Con respecto a los resultados oncológicos, la mayoría de los estudios que comparan la NP y la NR son retrospectivos e incluyen cohortes de tamaño variado y en general limitado. El papel apropiado de la NR en la enfermedad localizada ha evolucionado sustancialmente, pero sigue siendo debatido en muchos aspectos. Solo hay un ensayo controlado aleatorizado (ECA) prospectivo cerrado prematuramente que incluye pacientes con cáncer de células renales (CCR) de tamaño limitado (<5 cm) confinados al órgano, que muestra una no inferioridad comparable de sobrevida cáncer específica (SCE) para NP frente a NR (HR: 2,06 [IC 95%: 0,62-6,84]). Este ensayo tampoco demostró un beneficio de sobrevida general para la NP sobre la NR y aunque puede ser criticado por una serie de defectos, estos datos provocativos, sugieren que los beneficios de sobrevida de la NP en un entorno electivo pueden no ser tan sustanciales como se pensaba anteriormente. Un ensayo prospectivo de NR versus NP en pacientes con mayor riesgo oncológico abordaría estas controversias y probablemente resulten muy informativos. Hasta que esto se haga, las consideraciones oncológicas y funcionales y los riesgos perioperatorios deben ser evaluados durante el asesoramiento individualizado al paciente.”

La NR se asocia con una mayor disminución de la tasa de filtración glomerular (TFG) y un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC) de novo estadio 3 o superior. Si bien los cambios en la TFG pueden ser clínicamente insignificantes en pacientes con un riñón contralateral normal, en ciertos pacientes merecen consideración y discusión. Estudios recientes sugieren que existe un subgrupo de pacientes que experimentan resultados relativamente favorables con NR, inclusive si desarrollan ERC después de la cirugía.” Este subgrupo de pacientes no tienen ERC preexistente (FG basal > 60 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>), ni presentan proteinuria (tira reactiva negativa o solo una traza) y tienen un riñón contralateral normal por lo que se espera que presenten una TFG calculada superior a 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> luego de la NR. Los pacientes con ERC principalmente debido a la cirugía que cumplen con los criterios anteriores, parecen tener una sobrevida global y estabilidad de la función renal durante el seguimiento a medio plazo (aproximadamente 10 años) similar a aquellos sin ERC incluso después de la cirugía.<sup>12,13,14</sup> Los resultados de EORTC 30904 también apoyan buena sobrevida en pacientes seleccionados tratados con NR incluso si desarrollan ERC después de la cirugía. La sobrevida global en este estudio con más de una década de seguimiento fue casi idéntica en las cohortes de NR y NP, a pesar de que la mediana de la TFG inicial nueva en la cohorte de NR fue de 52 ml / min / 1,73 m<sup>2</sup>, lo que confirma que la mayoría de los pacientes con NR tenían ERC después de cirugía. Por otro lado, la reducción en TFG presenta directa relación con la ERC, así como la probabilidad de presentar eventos cardiovasculares y, por ende, un aumento en la mortalidad. La cirugía conservadora de nefronas está

asociada a una mejor TFG postoperatoria que podría traducirse en una reducción de riesgos cardiovasculares a largo plazo.<sup>14</sup>

La estimación preoperatoria de la nueva TFG basal después de una NP o NR por CCR tiene importantes implicaciones clínicas. La nueva TFG basal (en ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>) se puede estimar con la siguiente ecuación simplificada:  $35 + \text{TFG preoperatoria} \times 0,65 - 18$  (si hay NR) - edad  $\times 0,25 + 3$  (si el tamaño del tumor > 7 cm) - 2 (si diabetes). La correlación / sesgo / exactitud / precisión fueron 0.82/0.00/83/ 7.5-8.4 y 0.82/-0.52/82/-8.6-8.0 en las cohortes de validación interna / externa, respectivamente. Además, el área bajo la curva (intervalo de confianza del 95%) para discriminar la nueva TFG basal postoperatoria  $\geq 45$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup> de los análisis de las características operativas del receptor fueron 0,90 (0,88, 0,91) y 0,90 (0,89, 0,91) en las cohortes de validación interna / externa, respectivamente.

La NR se asocia con resultados perioperatorios favorables y un bajo riesgo de complicaciones urológicas en comparación con la NP que puede presentar riesgos de sangrado, pseudoaneurismas, trombosis y fistulas urinarias entre otros.

En vista de lo anteriormente expuesto y dado que hasta ahora la seguridad oncológica (SCE y SLR) de la NP no difiere de los resultados de la NR, la NP es el tratamiento de elección para el CCR T1 ya que preserva mejor la función renal y a largo plazo limita potencialmente la incidencia de trastornos cardiovasculares. Independientemente de los datos disponibles, en pacientes frágiles, las decisiones de tratamiento deben individualizarse, sopesando los riesgos y beneficios de la NP frente a la NR, el mayor riesgo de complicaciones perioperatorias y el riesgo de desarrollar o empeorar la ERC posoperatoria.

Existe evidencia muy limitada sobre el tratamiento quirúrgico óptimo para pacientes con masas renales más grandes (T2). La pérdida de sangre estimada es mayor para los grupos de NP, al igual que la probabilidad de complicaciones postoperatorias. Un estudio multicéntrico reciente comparó los resultados de sobrevida en pacientes con CCRcc más grandes ( $\geq 7$  cm) tratados con NP frente a NR con seguimiento a largo plazo (mediana 102 meses). En comparación con el grupo de NR, el grupo de NP tuvo una mediana de SG significativamente más larga ( $p = 0,014$ ) y una mediana de SCE ( $p = 0,04$ ). Sin embargo, el nivel de evidencia es bajo y todos estos estudios que incluyen masas T2 tienen un alto riesgo de sesgo de selección debido al desequilibrio entre los grupos NP y NR con respecto a la edad del paciente, las comorbilidades, el tamaño del tumor, el estadio y la posición del tumor. Estos desequilibrios en los factores de covariación pueden tener un mayor impacto en el resultado del paciente que la elección de NP o NR. Se deben discutir los riesgos y beneficios de la NP en pacientes con CCR T2 con un riñón único, tumores renales bilaterales o ERC, si es técnicamente factible, con suficiente volumen parenquimatoso conservado para permitir una función renal postoperatoria suficiente. En estos pacientes la NP debe ser considerada.

## 7.2 Ganglios linfáticos regionales

La linfadenectomía no está indicada en pacientes con enfermedad órgano confinada. Sin embargo, si se identifica una adenopatía sospechosa en las imágenes o durante la exploración quirúrgica, se debe realizar una linfadenectomía (LFD) con extirpación de todos los ganglios clínicamente evidentes, si es posible, principalmente con fines de estadificación y pronóstico.

En el estudio prospectivo EORTC 30881 de Blom y col., 772 pacientes con CCR cT1-T3N0M0 fueron aleatorizados a NR más LFD versus NR solo. Cincuenta y un pacientes en el grupo de NR más LND tenían ganglios palpables y 10 (19,6%) eran N + en la patología final. Para los pacientes de esta cohorte sin ganglios palpables, solo 4/311 (1,3%) eran pN +. En general, el 4% de los pacientes de la cohorte NR más LFD tenían enfermedad pN +. Las tasas de sobrevida global y específica del cáncer fueron casi idénticas en

las cohortes de NR más LFD y NR solo. Los datos de este estudio y otros han contribuido a un fuerte consenso de que la LFD no necesita realizarse de forma rutinaria en pacientes con cáncer de riñón localizado y ganglios clínicamente negativos.<sup>21,22</sup>

El número de ganglios linfáticos (GL) metastásicos ( $\leq 4$ ), así como la extensión intra y extracapsular de la metástasis intraganglionar se correlacionaron con el pronóstico clínico de los pacientes en algunos estudios.<sup>23</sup> Se observaron mejores resultados de sobrevida en pacientes con un número bajo de GL positivos ( $< 4$ ) y sin extensión extraganglionar. Sobre la base de un análisis retrospectivo de la base de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER) de más de 9.000 pacientes, no se demostró ningún efecto de una LFD extendida (LFDe) en la sobrevida específica de la enfermedad (SEE) de los pacientes con ganglios negativos confinados patológicamente. Sin embargo, en pacientes con diseminación linfática patológicamente probada (pN+), más de 10 ganglios resecados resultó en un aumento absoluto del 10% en SSE. Además, en una cohorte más grande de 1.983 pacientes, Capitanio y col. demostraron que la LFDe da como resultado una prolongación significativa del SCE en pacientes con características de pronóstico desfavorable (p. ej., diferenciación sarcomatoide, tumor de gran tamaño).

Otros investigadores han estudiado los factores de riesgo para la afectación ganglionar en pacientes sometidos a nefrectomía y han encontrado que tumor primario grande ( $> 10$  cm), estadio clínico T3 / T4, tumor de grado alto (grado 3 o 4 de Fuhrman), características sarcomatoides y necrosis tumoral histológica todos se correlacionan con una mayor incidencia de enfermedad pN+. Se encontró que los pacientes con 2 o más de estos factores de riesgo tenían un riesgo sustancialmente mayor de compromiso ganglionar ( $> 40\%$ ) y la evaluación prospectiva ha confirmado estos hallazgos. Por lo tanto, la realización selectiva de LFD debe considerarse en el momento de la cirugía de cáncer renal.<sup>21</sup> Sin embargo, esto es principalmente para fines de estadificación, ya que los estudios recientes no han podido confirmar un beneficio en la sobrevida de la LDN entre los pacientes sometidos a NR por causas no metastásicas.<sup>24</sup> Si se confirma la afectación de los ganglios linfáticos en la patología final, se debe realizar la consulta con oncología clínica y evaluar el tratamiento con Pembrolizumab o el ingreso del paciente a algún ensayo clínico de adyuvancia.

La extensión óptima de LFD sigue siendo controvertida. Los estudios retrospectivos sugieren que una LFDe debe involucrar a los GL que rodean al gran vaso homolateral y la región interacavoaórtica desde el pilar del diafragma hasta la arteria iliaca común. El compromiso de los ganglios intercavoaórticos sin afectación hiliar regional se informa hasta en un 35-45% de los casos.<sup>21</sup> La LFD del ganglio centinela es una técnica de investigación.<sup>25</sup>

### 7.3 Adrenalectomía

Si la glándula suprarrenal no está afectada, se puede omitir la adrenalectomía.

La afectación suprarrenal con CCR es un hallazgo de mal pronóstico y, afortunadamente, relativamente poco común fuera del contexto de la enfermedad avanzada.<sup>22</sup>

Se debe realizar una adrenalectomía si las imágenes preoperatorias o la inspección intraoperatoria sugieren metástasis o agrandamiento suprarrenal. En este contexto, la adrenalectomía tiene una utilidad pronóstica importante y en ocasiones puede tener potencial terapéutico.<sup>22</sup> La única excepción a esto es cuando el paciente tiene un adenoma no funcionante bien caracterizado, que puede no exigir la escisión quirúrgica.

Si la afectación suprarrenal se confirma en la patología final, se deben considerar la consulta médica oncológica y evaluar el ingreso del paciente a algún protocolo de adyuvancia.

## 7.4 Tipos de abordajes

Las vías de abordajes de la NR, así como la NP pueden ser: convencional, laparoscópica o robótica. Se debe considerar un abordaje mínimamente invasivo, siempre y cuando no se comprometan los resultados oncológicos, funcionales y peri operatorios. (Opinión experta).

Las técnicas mínimamente invasivas han brindado la esperanza de mantener la eficacia oncológica de la cirugía abierta y reducir su morbilidad. Múltiples estudios demuestran ventajas en la recuperación y cosméticas de la NR mínimamente invasiva en comparación con la cirugía abierta.”

### 7.4.1 Nefrectomía Radical

Si bien los enfoques mínimamente invasivos también se han informado en procedimientos más complejos (masas renales grandes, trombos en las venas renales y pacientes con riñones solitarios),” la seguridad del paciente y el cumplimiento de las directrices previas con respecto a los resultados oncológicos, las indicaciones para la cirugía conservadora de nefronas y la preservación de la función renal deben priorizarse en relación con la elección del abordaje del acceso quirúrgico.

Los datos actuales sugieren que los beneficios de la cirugía mínimamente invasiva se aprecian principalmente en el período perioperatorio temprano y son equivalentes a la cirugía abierta en el seguimiento a mediano y largo plazo.” Aunque la costo-eficiencia sigue sin respuesta debido a las limitaciones de los datos y las consideraciones de la vigilancia a largo plazo, el posible aumento de los costos relacionados con ciertos enfoques mínimamente invasivos puede equilibrarse con estancias hospitalarias más cortas y una convalecencia más temprana. ” En última instancia, la decisión de la estrategia de manejo debe tomarse independientemente del enfoque disponible y emplear enfoques mínimamente invasivos solo cuando es poco probable que los resultados oncológicos, funcionales y perioperatorios se vean comprometidos.

Los datos de un ECA y dos estudios no aleatorios mostraron una estancia hospitalaria significativamente más corta y una menor necesidad de analgésicos para el grupo NR laparoscópico en comparación con el grupo abierto. El tiempo de convalecencia también fue significativamente más corto.<sup>56</sup> No se observaron diferencias en el número de pacientes que recibieron transfusiones de sangre, pero la pérdida de sangre perioperatoria fue significativamente menor en el brazo laparoscópico en los 3 estudios. Las tasas de complicaciones quirúrgicas fueron bajas con intervalos de confianza muy amplios. No hubo diferencias en las complicaciones, pero el tiempo de operación fue significativamente más corto en el brazo de nefrectomía abierta. Las puntuaciones de la calidad de vida postoperatoria fueron similares.<sup>55</sup> Las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias fueron similares en los dos grupos y no se notificaron diferencias significativas en SCE, SLP y SG<sup>16,18</sup>, (grado de comprobación científica: 2b). Los datos de un gran estudio de cohorte retrospectivo sobre la NR laparoscópico asistido por robot frente a la laparoscópica mostraron que la NR laparoscópico asistido por robot no se asoció con un mayor riesgo de complicaciones, pero si presentó un tiempo quirúrgico más largo y mayores costos hospitalarios en comparación con la NR laparoscópica. Una revisión sistemática sobre la NR laparoscópica asistida por robot frente a la laparoscópica convencional no mostró diferencias sustanciales en las tasas de recurrencia local ni en la mortalidad específica por cáncer por todas las causas.

### 7.4.2 Nefrectomía Parcial

La evidencia con la que se cuenta en la actualidad demuestra que la seguridad oncológica (SCE y SLR) de la NP no difiere de los resultados de la NR siendo por este motivo la NP el tratamiento de elección para el CCR T1 ya que preserva mejor la función renal y a largo plazo limita potencialmente la incidencia de trastornos cardiovasculares como ya fue planteado. La cirugía conservadora de nefronas tiene además su

lugar en situaciones mandatorias como por ejemplo, pacientes con riñón único o enfermedad renal crónica. También en los pacientes con comorbilidades que probablemente afecten su función renal en el futuro, como hipertensión moderada a grave, diabetes mellitus, urolitiasis recurrente u obesidad mórbida, se debe forzar la realización de una cirugía conservadora de nefronas. El CCR familiar o la presencia de enfermedad bilateral también justifican el intento de realizar una NP.

Las vías de abordajes de la NP pueden ser: convencional, laparoscópica o robótica. Se debe considerar un abordaje mínimamente invasivo, siempre y cuando no se comprometan los resultados oncológicos, funcionales y peri operatorios.<sup>38</sup>

Los estudios que comparan los resultados oncológicos de sobrevida global, así como sobrevida libre de progresión en pacientes a quienes se les realizó NP no encontraron diferencias entre las técnicas abiertas versus las técnicas mínimamente invasivas como la nefrectomía parcial laparoscópica (NPL) y la nefrectomía parcial robótica (NPR).

En la serie retrospectiva de Marszalek y col., de 200 pacientes la tasa de márgenes quirúrgicos positivos (MQP) fue del 4% después de la NPL y del 2% después de la Nefrectomía Parcial Abierta (NPA) ( $p=0,5$ ); los MQP no fueron un factor de riesgo para la recurrencia de la enfermedad. Las estimaciones de Kaplan-Meier de sobrevida sin recidiva local (SLR) a 5 años fueron del 97% después de la NPL y del 98% después de la NPA ( $p=0,8$ ); los números respectivos de sobrevida libre a distancia fueron 99% y 96% ( $p=0,2$ ). La SG a cinco años para los pacientes con CCR en estadio pT1 fue del 96% después de la NPL y del 85% después de la NPA. La disminución de la TFG en el último seguimiento disponible (NPL: 10,9%; NPA: 10,6%) fue similar en ambos grupos ( $p=0,8$ ).

Los estudios demostraron que las diferencias en los abordajes no tuvieron diferencias en las TFG a largo plazo.

#### 7.4.3 Nefrectomía mínimamente invasiva (NPL-NPR)

En la última década se han involucrado diferentes factores en la recuperación renal posterior a cirugía conservadora. Se han relacionado con diferentes factores clínicos preoperatorios (como por ejemplo función renal previa, edad del paciente) así como factores quirúrgicos modificables (tiempo de isquemia caliente o parénquima residual) Estos diferentes aspectos están interconectados en la recuperación de la función renal y ocultos por la hipertrofia compensadora del riñón contralateral. Persisten controversias en esta área de investigación donde el rol de comorbilidades clínicas, factores quirúrgicos y características tumorales van a ser útiles para definir una estrategia personalizada para cada paciente. La isquemia caliente cuando sea menor de 25 minutos, está asociado a efectos sobre la unidad renal en la etapa aguda, de forma transitoria y reversible. En contrapartida la disminución del parénquima renal es un factor negativo en la recuperación de la TFG a largo plazo.

En la actualidad no contamos con evidencia de que existan beneficios reportados con la utilización de la NPR sobre la NPL. El metaanálisis que incluyó un total de 23 estudios y 2240 pacientes, no hubo diferencias significativas entre los dos grupos (NPL-NPR) con respecto a las complicaciones clasificación de Clavien-Dindo ( $p = 0,62$ ), ni cambio de la creatinina sérica ( $p = 0,65$ ), tiempo operatorio ( $p = 0,35$ ), pérdida sanguínea estimada ( $p = 0,76$ ) y márgenes positivos ( $p = 0,75$ ). El grupo de NPR tuvo una tasa menor de conversión a cirugía abierta ( $p = 0.02$ ) y conversión a cirugía radical ( $p = 0.0006$ ) que su contrapartida laparoscópica.

### 7.5 Márgenes quirúrgicos positivos histológicos

El porcentaje de márgenes quirúrgicos positivos (MQP) en NP se encuentra entre el 2 y 8%. Estudios evaluando la frecuencia de márgenes positivos comparando los diferentes abordajes no han sido concluyentes.

En la serie retrospectiva de Shah P, un estudio multi institucional de 1.240 pacientes sometidos a nefrectomía parcial por carcinoma de células renales clínicamente localizado, los márgenes quirúrgicos positivos se evidenciaron en 97 (7,8%) pacientes. La recurrencia se desarrolló en 69 (5,6%) pacientes durante una mediana de seguimiento de 33 meses. Un margen positivo se asoció con un mayor riesgo de recaída, principalmente en pacientes con características patológicas adversas, PT2-pT3a o Fuhrman grado III-IV en comparación con pacientes de bajo riesgo (HR 7,48; IC del 95%: 2,75-20,34, p <0,001).

Dado que el impacto de los márgenes quirúrgicos positivos en el riesgo de recurrencia local, sobrevida libre de progresión y desarrollo de metástasis es controversial<sup>69</sup> el tratamiento a realizar ante la presencia de los mismo también lo es. La resección de los MQP así como la NR pueden llegar representa un sobretatamiento dado que la recurrencia local en pacientes con MQP es de un 16%. Ante lo recién expuesto la recomendación de controles estrictos se presenta como una opción válida a discutir con el paciente sobre todo en aquellos pacientes que presentaron un upstage a T3a.

En la NP, la implicancia de los márgenes quirúrgicos negativos y la extensión del parénquima normal extirpado, debe ser determinada a discreción del cirujano teniendo en cuenta la situación clínica, las características del tumor, el patrón de crecimiento y la interfaz con el tejido normal.

Introducimos el concepto de trifecta durante la nefrectomía parcial mínimamente invasiva (robótica / laparoscópica), en el que se prioriza obtener márgenes negativos del tumor, disminución funcional renal mínima y ninguna complicación urológica. Se ha visto un aumento significativo en el porcentaje de pacientes que lograron alcanzarlo, durante la última década.

La probabilidad de alcanzar la trifecta puede tener una relación con la curva de aprendizaje de las técnicas mínimamente invasivas, así como el volumen quirúrgico de los centros participantes.

### 7.6 Embolización

En pacientes no aptos para la cirugía o con enfermedad irreseccable, la embolización puede controlar los síntomas tales como la hematuria macroscópica o el dolor en el flanco. En la publicación de N. Maxwell incluyó 19 pacientes que se sometieron a embolización de la arteria renal como tratamiento paliativo del CCR, se pudo evidenciar mejoría significativa de los síntomas con una morbilidad mínima.

#### Recomendaciones:

- Ofrecer Nefrectomía Parcial en pacientes con tumores T1 por presentar evidencia de sobrevida similar a la Nefrectomía Radical en este estadio.
- Ofrecer Nefrectomía Parcial en pacientes con tumores T2 y riñón solitario o enfermedad renal crónico de ser factible.
- No realizar adrenalectomía ipsilateral si no existe evidencia de invasión de la misma.
- No ofrecer linfadenectomía extendida en pacientes con enfermedad confinada al riñón y sin signos de compromiso ganglionar en imágenes.

**Bibliografia:**

1. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2018, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2018/](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2018/), based on November 2020 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2021.
2. MacLennan, S., et al. Systematic review of perioperative and quality-of-life outcomes following surgical management of localised renal cancer. *Eur Urol*, 2012. 62: 1097. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22841673>
3. Kunath, F., et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical localised renal masses. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017. 5: CD012045. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28485814>
4. Weight CJ, Miller DC, Campbell SC et al: The management of a cT1b renal tumor in the presence of a normal contralateral kidney. *J Urol* 2013; 189: 1198.
5. Van Poppel, H., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 59: 543. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21186077>
6. Talenfeld AD, Gennarelli RL, Elkin EB et al: Percutaneous ablation versus partial and radical nephrectomy for t1a renal cancer: A population-based analysis. *Ann Intern Med* 2018; 169: 69.
7. Weight CJ, Miller DC, Campbell SC et al: The management of a cT1b renal tumor in the presence of a normal contralateral kidney. *J Urol* 2013; 189: 1198.
8. Breau RH, Kapoor A, Nash DM et al: Partial vs. Radical nephrectomy and the risk of all-cause mortality, cardiovascular, and nephrological outcomes. *Can Urol Assoc J* 2020; 14: 337.
9. Streja E, Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ et al: Radical versus partial nephrectomy, chronic kidney disease progression and mortality in us veterans. *Nephrol Dial Transplant* 2018; 33: 95.
10. Kim SP, Campbell SC, Gill I et al: Collaborative review of risk benefit trade-offs between partial and radical nephrectomy in the management of anatomically complex renal masses. *Eur Urol* 2017; 72: 64.
11. Lane BR, Campbell SC, Demirjian S et al: Surgically induced chronic kidney disease may be associated with a lower risk of progression and mortality than medical chronic kidney disease. *J Urol* 2013; 189: 1649.
12. Lane BR, Demirjian S, Derweesh IH et al: Survival and functional stability in chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: importance of the new baseline glomerular filtration rate. *Eur Urol* 2015; 68: 996.
13. Demirjian S, Lane BR, Derweesh IH et al: Chronic kidney disease due to surgical removal of nephrons: relative rates of progression and survival. *J Urol* 2014; 192: 1057.
14. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R et al: Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol* 2014; 65: 372.
15. Aguilar Palacios D, Wilson B, Ascha M, et al. New Baseline Renal Function after Radical or Partial Nephrectomy: A Simple and Accurate Predictive Model. *J Urol*. 2021;205(5):1310-1320. doi:10.1097/JU.0000000000001549
16. Pierorazio PM, Johnson MH, Patel HD et al: Management of renal masses and localized renal cancer. *AHRQ Publication 16-EHC001-EF*, 2016 #167.
17. Scosyrev E, Messing EM, Sylvester R, Campbell S, Van Poppel H. Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from EORTC randomized trial 30904. *Eur Urol*. 2014;65(2):372-377. doi:10.1016/j.eururo.2013.06.044
18. Mir, M.C., et al. Partial Nephrectomy Versus Radical Nephrectomy for Clinical T1b and T2 Renal Tumors: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Eur Urol*, 2017. 71: 606. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27614693>
19. Janssen, M.W.W., et al. Survival outcomes in patients with large (>=7cm) clear cell renal cell carcinomas treated with nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: Results of a multicenter cohort with long-term follow-up. *PLoS One*, 2018. 13: e0196427. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723225>
20. Capitanio U, Becker F, Blute ML et al: Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2011; 60: 1212.
21. Bekema HJ, MacLennan S, Imamura M et al: Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2013; 64: 799.
22. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM et al: Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55: 28.

23. Capitanio, U., et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2011. 60: 1212. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21940096>
24. Kim S., et al. The relationship of lymph node dissection with recurrence and survival for patients treated with nephrectomy for high-risk renal cell carcinoma. *J Urol*, 2012. 187: e233. <https://www.auajournals.org/doi/full/10.1016/j.juro.2012.02.649>
25. Dimashkieh, H.H., et al. Extranodal extension in regional lymph nodes is associated with outcome in patients with renal cell carcinoma. *J Urol*, 2006. 176: 1978. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17070225>
26. Terrone, C., et al. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol*, 2006. 49: 324. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16386352>
27. Whitson, J.M., et al. Lymphadenectomy improves survival of patients with renal cell carcinoma and nodal metastases. *J Urol*, 2011. 185: 1615. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21419453>
28. Capitanio, U., et al. Extent of lymph node dissection at nephrectomy affects cancer-specific survival and metastatic progression in specific sub-categories of patients with renal cell carcinoma (RCC). *BJU Int*, 2014. 114: 210. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24854206>
29. Gershman B, Moreira D, Thompson H et al: Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for nonmetastatic renal cell carcinoma: a propensity score-based analysis. *Eur Urol* 2017; 71: 560.
30. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA et al: The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *BJU Int* 2018; 121: 684.
31. John NT, Blum KA and Hakimi AA: Role of lymph node dissection in renal cell cancer. *Urol Oncol* 2019; 37: 187.
32. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA et al: Radical nephrectomy with or without lymph node dissection for high risk nonmetastatic renal cell carcinoma: A multi-institutional analysis. *J Urol* 2018; 199: 1143.
33. Herrlinger, A., et al. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol*, 1991. 146: 1224. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1942267>
34. Chapin, B.F., et al. The role of lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Int J Clin Oncol*, 2011. 16: 186. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21523561>
35. Sherif, A.M., et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int*, 2012. 109: 1134. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21883833>
36. Bex, A., et al. Intraoperative sentinel node identification and sampling in clinically node-negative renal cell carcinoma: initial experience in 20 patients. *World J Urol*, 2011. 29: 793. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21107845>
37. Weight CJ, Mulders PF, Pantuck AJ et al: The role of adrenalectomy in renal cancer. *Euro Urology Focus* 2016; 1: 251.
38. 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(2):468-473. doi:10.1016/j.juro.2007.09.077
39. Kerbl K, Clayman RV, McDougall EM et al: Laparoscopic nephrectomy: the Washington University experience. *Br J Urol* 1994; 73: 231.
40. Dunn MD, Portis AJ, Shalhav AL et al: Laparoscopic versus open radical nephrectomy: a 9-year experience. *J Urol* 2000; 164: 1153.
41. Tan H-J, Wolf JS, Ye Z et al: Population-level comparative effectiveness of laparoscopic versus open radical nephrectomy for patients with kidney cancer. *Cancer* 2011; 117: 4184.
42. Luciani LG, Porpiglia F, Cai T et al: Operative safety and oncologic outcome of laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma >7 cm: a multicenter study of 222 patients. *Urology* 2013; 81: 1239.
43. Hillyer SP, Bhayani SB, Allaf ME et al: Robotic partial nephrectomy for solitary kidney: a multi-institutional analysis. *Urology* 2013; 81: 93.
44. Pierorazio PM, Hyams ES, Lin BM et al: Laparoscopic radical nephrectomy for large renal masses: critical assessment of perioperative and oncologic outcomes of stage T2a and T2b tumors. *Urology* 2012; 79: 570.
45. Abaza R, Shabsigh A, Castle E et al: Multi-Institutional experience with robotic nephrectomy with inferior vena cava tumor thrombectomy. *J Urol* 2016; 195: 865.
46. Kundavaram C, Abreu AL, Chopra S et al. Advances in robotic vena cava tumor thrombectomy: intracaval balloon occlusion, patch grafting, and vena cavoscopy. *Eur Urol* 2016; 70: 884.

47. Auffenberg GB, Curry M, Gennarelli R et al: Comparison of cancer specific outcomes following minimally invasive and open surgical resection of early stage kidney cancer from a national cancer registry. *J Urol* 2020; 203: 1094.
48. Peyronnet B, Seisen T, Oger E et al: Comparison of 1800 robotic and open partial nephrectomies for renal tumors. *Ann Surg Oncol* 2016; 23: 4277.
49. Cacciamani GE, Medina LG, Gill T et al: Impact of surgical factors on robotic partial nephrectomy outcomes: Comprehensive systematic review and meta-analysis. *J Urol* 2018; 200: 258.
50. Hyams E, Pierorazio P, Mullins JK et al: A comparative cost analysis of robot-assisted versus traditional laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2012; 26: 843.
51. Laydner H, Isac W, Autorino R et al: Single institutional cost analysis of 325 robotic, laparoscopic, and open partial nephrectomies. *Urology* 2013; 81: 533.
52. Hughes D, Camp C, O'Hara J et al: Health resource use after robot-assisted surgery vs open and conventional laparoscopic techniques in oncology: analysis of English secondary care data for radical prostatectomy and partial nephrectomy. *BJU Int* 2016; 117: 940.
53. Castle SM, Gorbatiy V, Avallone MA et al: Cost comparison of nephron-sparing treatments for cT1a renal masses. *Urol Oncol* 2013; 31: 1327
54. Mano R, Schulman A, Hakimi AA et al: Cost comparison of open and robotic partial nephrectomy using a short postoperative pathway. *Urology* 2015; 85: 596.
55. Peng B., et al. Retroperitoneal laparoscopic nephrectomy and open nephrectomy for radical treatment of renal cell carcinoma: A comparison of clinical outcomes. *Acad J Second Military Med Univ*, 2006: 1167. <https://www.researchgate.net/publication/283136329>
56. Gratzke, C., et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*, 2009. 104: 470. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19239445>
57. Hemal, A.K., et al. Laparoscopic versus open radical nephrectomy for large renal tumors: a long-term prospective comparison. *J Urol*, 2007. 177: 862. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17296361>
58. Laird, A., et al. Matched pair analysis of laparoscopic versus open radical nephrectomy for the treatment of T3 renal cell carcinoma. *World J Urol*, 2015. 33: 25. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24647880>
59. Jeong, I.G., et al. Association of Robotic-Assisted vs Laparoscopic Radical Nephrectomy With Perioperative Outcomes and Health Care Costs, 2003 to 2015. *JAMA*, 2017. 318: 1561. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29067427>
60. Asimakopoulos, A.D., et al. Robotic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review. *BMC Urol*, 2014. 14: 75. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25234265>
61. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol*. 2009;55(5):1171-1178. doi:10.1016/j.eururo.2009.01.042
62. Huang WC, Levey AS, Serio AM, et al. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2006;7(9):735-740. doi:10.1016/S1470-2045(06)70803-8
63. Antonelli A, Mari A, Longo N, et al. Role of Clinical and Surgical Factors for the Prediction of Immediate, Early and Late Functional Results, and its Relationship with Cardiovascular Outcome after Partial Nephrectomy: Results from the Prospective Multicenter RECORd 1 Project. *J Urol*. 2018;199(4):927-932. doi:10.1016/j.juro.2017.11.065
64. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, et al. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol*. 2008;180(6):2363-2369. doi:10.1016/j.juro.2008.08.036
65. Dong W, Wu J, Suk-Ouichai C, et al. Ischemia and Functional Recovery from Partial Nephrectomy: Refined Perspectives. *Eur Urol Focus*. 2018;4(4):572-578. doi:10.1016/j.euf.2017.02.001
66. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015 May;67(5):891-901. doi: 10.1016/j.eururo.2014.12.028. Epub 2015 Jan 6. PMID: 25572825
67. Choi JE, You JH, Kim DK, Rha KH, Lee SH. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. *Eur Urol*. 2015;67(5):891-901. doi:10.1016/j.eururo.2014.12.028

68. Bhattar R, Yadav SS, Priyadarshi S, Tomar V. Re: Variation in Surgical Margin Status by Surgical Approach among Patients Undergoing Partial Nephrectomy for Small Renal Masses: W. Tabayoyong, R. Abouassaly, J. E. Kiechle, E. E. Cherullo, N. J. Meropol, N. D. Shah, S. Dong, R. H. Thompson, M. C. Smaldone, H. Zhu, S. Ialacci and S. P. Kim *J Urol* 2015;194:1548-1553. *J Urol*. 2016;196(3):960. doi:10.1016/j.juro.2016.03.180
69. Porpiglia F, Mari A, Bertolo R, et al. Partial Nephrectomy in Clinical T1b Renal Tumors: Multicenter Comparative Study of Open, Laparoscopic and Robot-assisted Approach (the RECORD Project). *Urology*. 2016;89:45-51. doi:10.1016/j.urology.2015.08.049
70. Shah PH, Moreira DM, Okhunov Z, et al. Positive Surgical Margins Increase Risk of Recurrence after Partial Nephrectomy for High Risk Renal Tumors. *J Urol*. 2016;196(2):327-334. doi:10.1016/j.juro.2016.02.075
71. Wood EL, Adibi M, Qiao W, et al. Local Tumor Bed Recurrence Following Partial Nephrectomy in Patients with Small Renal Masses. *J Urol*. 2018;199(2):393-400. doi:10.1016/j.juro.2017.09.072
72. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, et al. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol*. 2010;57(3):466-471. doi:10.1016/j.eururo.2009.03.048
73. Mehra K, Manikandan R, Dorairajan LN, Sreerag S, Jain A, Bokka SH. Trifecta Outcomes in Open, Laparoscopy or Robotic Partial Nephrectomy: Does the Surgical Approach Matter? *J Kidney Cancer VHL*. 2019;6(1):8-12. Published 2019 May 13. doi:10.15586/jkcvhl.2019.115
74. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma [published correction appears in *Br J Radiol*. 2007 Oct;80(958):853]. *Br J Radiol*. 2007;80(950):96-102. doi:10.1259/bjr/31311739

## 8. ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS AL ABORDAJE QUIRÚRGICO

Los tumores renales pequeñas (< 4 cm) sospechosas de malignidad, actualmente son la forma de presentación más frecuente del tumor renal en la práctica clínica<sup>1,2</sup>. Estas representan un grupo heterogéneo de lesiones que abarca lesiones sólidas o quísticas, benignas o neoplasias de comportamiento indolente, así como otras de comportamiento agresivo. Esta heterogeneidad hace que no exista un único manejo terapéutico y obliga a considerar las características individuales del paciente y del tumor en cada caso<sup>3</sup>. Si bien la cirugía (generalmente, cirugía conservadora de nefronas) se posiciona como el tratamiento de elección, las terapias de ablación térmica y la vigilancia activa, se presentan como alternativas a la cirugía en casos seleccionados, entendiéndose que cada abordaje terapéutico presenta riesgos, beneficios y complicaciones propias<sup>4,5</sup>.

### 8.1 Biopsia de tumores renales

Los avances en los métodos por imágenes y la incorporación de la clasificación de Bosniak en la evaluación radiológica han permitido diferenciar de manera más precisa las lesiones quísticas benignas de aquellas malignas. Sin embargo, en tumores renales pequeños sólidas esta diferenciación puede ser un desafío ya que entre el 11 y el 23% son benignas<sup>6</sup>. Históricamente la biopsia de una lesión renal estaba limitada a excluir el diagnóstico de un linfoma renal, un absceso o de una lesión metastásica, que no podía ser aclarado mediante un método por imágenes.

Hoy en día se sabe que la biopsia de una masa renal, que si bien no es necesaria en todos los casos, es un método seguro, subutilizado, que en algunos escenarios (ver tabla 1) puede ayudar distinguir el subtipo histológico y la agresividad de un tumor, evitando tratamientos morbidos y guiando el manejo terapéutico<sup>7-9</sup>. Si debemos tener presente que no se sugiere la biopsia de tumores quísticos exceptuando aquellos que tengan un significativo componente sólido y que el diagnóstico de oncocitoma tampoco puede confirmarse por este método ya que el tumor cromóforo puede presentar áreas similares a oncocitoma en su interior.

En una revisión sistemática que incluyó 2979 pacientes, la biopsia renal obtuvo una especificidad del 96.2%, una sensibilidad del 97.5% y un valor predictivo positivo del 99.8%, indicando que el diagnóstico de cáncer en una biopsia es altamente confiable<sup>10</sup>. Sin embargo, su utilización está principalmente condicionada por el alto porcentaje de resultados no diagnósticos (15% aproximadamente), un bajo valor predictivo negativo de 63% (entre 3 y 4 biopsias informadas como benignas pueden presentar un tumor) y un bajo grado de concordancia en el grado nuclear del 62.5% por lo que en algunos casos se simplifica el informe patológico en alto y bajo grado nuclear llegando a un 87% de concordancia. Sumado a esto, muchas biopsias se informan como “tumor oncocítico” (oncocitoma o carcinoma de células renales cromóforo), que, si bien en la práctica se trata de lesiones indolentes de bajo grado en el peor de los escenarios, el diagnóstico resulta indeterminado<sup>3-11</sup>. Una “re-biopsia” en estos casos, resulta ser diagnóstica en la mayoría de los mismos (83-100%)<sup>12</sup>.

La biopsia de una masa renal, habitualmente se trata de un procedimiento percutáneo, ambulatorio que se realiza bajo anestesia local y con guía ecográfica o tomográfica, en cual se obtienen idealmente 2 muestras de tejido (central y periférica, evitando áreas de necrosis que son más frecuentes en tumores de mayor tamaño), con una aguja de corte de 18-gauge a través de una vaina coaxial.

La morbilidad global del procedimiento es baja, los implantes tumorales en el trayecto de biopsia han sido anecdóticos y con la técnica de biopsia coaxial no se han reportado casos en la literatura hasta el momento. Se han reportado hematomas perirrenales en el 4.3% de los casos como la complicación más frecuente, sin embargo, sólo 0.4% de los pacientes requieren transfusiones. Otras complicaciones menos frecuentes son dolor (1.2%), hematuria (1%) y neumotórax (0.6%)<sup>11-13</sup>.

Tabla 1. Indicaciones actuales de la biopsia de tumores renales

Considerar	No realizar
- Sospecha de enfermedad onco-hematológica	- Pacientes jóvenes que no acepten un resultado incierto
- Sospecha de metástasis de un tumor extrarrenal	- Ancianos frágiles en los que el manejo conservador está definido previamente
- Sospecha de procesos inflamatorio/Infección	- Lesiones sólidas < 1 cm o quísticas sin componente sólido (mayor porcentaje de resultados no diagnósticos)
- Sospecha de carcinoma renal metastásico	
- Pacientes candidatos a terapias termoablativas	
- Siempre que su resultado pueda influir en el manejo terapéutico	

## 8.2 Vigilancia Activa y Conducta Expectante

Habiendo en la literatura actual, falta de evidencia que demuestre un claro beneficio de la cirugía en el manejo de los tumores renales pequeñas en la población > 75 años<sup>14</sup>, es que surge el concepto de vigilancia activa y de conducta expectante como alternativas terapéuticas en esta subpoblación.

La decisión de ofrecer vigilancia activa o conducta expectante, en vez de un tratamiento ante la presencia de una masa renal pequeña sospechosa de atipia debe ser considerada detenidamente, evaluando riesgos y beneficios de cada caso en particular (ver Tabla 2)<sup>15</sup>. Los objetivos de este abordaje serán evitar la progresión, mantener la función renal y evitar los riesgos de un tratamiento invasivo.

La vigilancia activa es una estrategia inicial apropiada para aquellos pacientes donde se anticipa un beneficio moderado en observar la lesión frente a tratarla. Se excluyen de este abordaje aquellos pacientes con riesgo quirúrgico razonable con lesiones > 3 cm, patrón infiltrativo, tasa de crecimiento > 5 mm/año o en donde el resultado de una biopsia sugiere la presencia de un tumor renal agresivo (aunque la biopsia renal no es indispensable para el ingreso a vigilancia activa). La intervención quedará reservada para aquellos casos donde se observe progresión clínica o imagenológica.

La conducta expectante es reservada para aquellos pacientes cuyas comorbilidades contraindican cualquier tratamiento activo posterior<sup>5,9,16</sup>.

Existen meta-análisis que demuestran que, en pacientes bien seleccionados, la vigilancia activa de tumores renales pequeñas es segura, con tasas de crecimiento anual lento (1 mm/año en promedio), tasas bajas de intervención quirúrgica (10-15%) y tasas extremadamente bajas de progresión metastásica (0-2%)<sup>17,18</sup>.

Si bien los protocolos de seguimiento no están del todo validados, se recomienda la evaluación inicial con imágenes de alta calidad tanto de la lesión como la estadificación, y luego continuar con algún método por imágenes cada 3-6 meses los dos primeros años para establecer un patrón de crecimiento (deberá ser < 5 mm/año), luego de este período se podrá extender a 6-12 meses<sup>9</sup>.

Tabla 2. Factores del paciente y del tumor que determinan Vigilancia Activa o Intervención. (adaptado de AUA Guidelines. Renal Mass and Localized Renal Cancer)

	Factores del Paciente	Factores del Tumor
PRO Vigilancia Activa / Conducta expectante	Edad avanzada	Diámetro máximo < 3cm
	Expectativa de vida < 5 años	Patrón no infiltrativo
	Riesgo quirúrgico elevado	Grasa intra lesión (sugestiva de angiomiolipoma)
	Estado Funcional deteriorado (Performance status)	Histología favorable (si hizo biopsia)
	Pérdida de moderada a grave de la función renal (< Estadio 3b)	Componente predominantemente quístico
	Paciente que desea evitar los riesgo de una cirugía	Tasa de crecimiento < 5 mm/año
PRO Intervención	Jóvenes	Diámetro máximo > 3 cm
	Expectativa de vida > 5 años	Patrón infiltrativo
	Sanos o pocas comorbilidades	Sospecha de estadio avanzado (T3)
	Riesgo quirúrgico aceptable	Histología desfavorable (si hizo biopsia)
	Función renal post intervención adecuada	Tasa de crecimiento > 5 mm/año
	Preferencia del paciente	

### 8.3 Terapias Termo Ablativas

La termoablación de una lesión renal, es una técnica que permite destruir el tejido tumoral por enfriamiento (crioablación) o calentamiento (radiofrecuencia). Estas técnicas son alternativas de la nefrectomía parcial para aquellos pacientes con tumores renales pequeñas sólidas (idealmente < 3 cm) que no acepten el seguimiento activo y no deseen o no toleren una cirugía (ancianos, frágiles o muy comórbidos)<sup>5,9,16</sup>.

Está indicado realizar una biopsia de la lesión previa al procedimiento, ya que es la única oportunidad de obtener un diagnóstico histológico, permitiendo evitar el sobre tratamiento de lesiones renales benignas, adecuar la estrategia de seguimiento y potencialmente podría aportar información a la hora de definir una conducta terapéutica. Si bien se discute cuál es el mejor momento para realizarla (procedimiento separado o durante la ablación), separar ambos procedimientos permitiría caracterizar de manera precisa la lesión que se va a tratar, y definir el manejo terapéutico más adecuado<sup>6,19</sup>.

Si bien la termoablación puede realizarse de manera laparoscópica o percutánea, con eficacia comparable. El abordaje percutáneo ofrece mejores resultados perioperatorios (menor tiempo quirúrgico, procedimiento ambulatorio, menor dolor, menores costos) lo cual es particularmente atractivo particularmente en este grupo de pacientes frágiles<sup>20-21</sup>.

Si bien los resultados oncológicos de las terapias termo ablativas en las lesiones renales < 3 cm son alentadores, donde presentan tasas de sobrevida libre de metástasis comparables a la cirugía, sobrevida cáncer específica a 5 años de 94% (97 - 100% con cirugía), y tasas de sobrevida libre de recaída local 93.9% (99.5% con cirugía); también existen metaanálisis que evidencian resultados oncológicos inferiores cuando se analiza los resultados de estas técnicas en tumores cT1 (menor sobrevida global, menor sobrevida cán-

cer específica, mayor progresión metastásica y mayor recurrencia local)<sup>22</sup>. La tasa de recurrencia local con técnicas termo ablativas es comparativamente más alta que con cirugía, la recurrencia / persistencia habitualmente puede ser tratada exitosamente con una nueva ablación, alcanzando resultados comparables a la cirugía. Tanto la nefrectomía parcial como las técnicas termo ablativas obtienen resultados comparables en términos de preservación renal, no obstante, estas últimas presentan una menor tasa de transfusión, menor tiempo de internación y menor tasa de conversión a nefrectomía radical.

Si bien, no existen estudios randomizados que directamente comparen la crioblación con la radiofrecuencia, existen meta análisis en los que no se evidencian diferencias significativas en tasas de complicaciones, progresión metastásica y sobrevida cáncer específica entre estas técnicas ablativas<sup>22-24</sup>.

La posibilidad de visualizar de manera directa el área de ablación en tiempo real (visualizando el margen de la zona a tratar) y la potencialidad de utilizar múltiples agujas (permite adecuar el área a tratar en tumores irregulares), podrían representar algunas ventajas técnicas de la crioblación sobre la radiofrecuencia<sup>25</sup>.

#### 8.4 Otras Terapias Ablativas

Se encuentran en estudio varias modalidades de ablación extracorpóreas, tales como la ablación con microondas, el ultrasonido focalizado de alta intensidad (HIFU), la electroporación y la radiocirugía estereotáctica ablativa (SABR)<sup>26</sup>. Particularmente, SABR se posiciona como una técnica atractiva en pacientes T1a o T1b inoperables. Las dosis varían entre 26 y 60 Gy en una, tres o cinco fracciones. La misma ha demostrado un perfil de toxicidad favorable (Toxicidad G3 y G4 del 0 a 9.1%) y excelentes resultados oncológicos de control local (90% a 97.2%)<sup>27</sup>, sin necesidad incisiones percutáneas, y sin la limitante potencial del tamaño y la ubicación tumoral que en algunas ocasiones puede presentarse en las técnicas termo ablativas percutáneas. No obstante, se necesitan ensayos prospectivos, aleatorizados y estudios de efectividad comparativa para evaluar más a fondo estas modalidades ablativas extracorpóreas que a la fecha se consideran experimentales.

#### Recomendaciones

- Los tumores renales pequeños representan un grupo heterogéneo de lesiones, de comportamiento muy variable (benigno, indolente y agresivo), que no admiten un único abordaje terapéutico.
- El diagnóstico de un carcinoma de células renales en la biopsia es confiable.
- La biopsia de un tumor renal debe considerarse sólo si su resultado afectará el manejo terapéutico.
- En pacientes con limitada expectativa de vida, con lesiones < 3 cm, o con lesiones < 2 cm sin morbilidad, la vigilancia puede ser considerada como una opción.
- Los tumores renales pequeños frecuentemente muestran una tasa de crecimiento lenta y la progresión metastásica es rara (0-2%).
- La termoablación percutánea podría considerarse como alternativa terapéutica en el manejo de tumores renales sólidos < 3 cm.
- La biopsia renal debe realizarse previo a la termoablación.
- La mayor probabilidad de persistencia/recurrencia tumoral debe ser informada al paciente y tenida en cuenta en el momento de evaluar el tratamiento (que podrá ser abordada exitosamente con una segunda termoablación).
- Se pueden considerar tanto la crioterapia como la radiofrecuencia como métodos termo ablativos en el manejo de tumores renales pequeños.

**Bibliografía:**

1. Laguna MP, Algaba F, Cadeddu J, y cols. Current patterns of presentation and treatment of renal masses: a clinical research office of the endourological society prospective study. *J Endourol.* 2014 Jul;28(7):861-70. doi: 10.1089/end.2013.0724.
2. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, y cols. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer DataBase. *Cancer.* 2008 Jul 1;113(1):78-83. doi: 10.1002/cncr.23518.
3. Pierorazio PM, Campbell SC. Diagnostic approach, differential diagnosis, and management of small renal mass. In: *UpToDate*, Shah S (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA. (Acceso el 1 de Junio 2021)
4. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, y cols. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol.* 2015 Feb;67(2):252-9. doi: 10.1016/j.eururo.2014.07.021.
5. European Association of Urology Guidelines 2021. Renal Cell Carcinoma. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/>. (Acceso 1 de junio de 2021).
6. Lim CS, Schieda N, Silverman SG. Update on Indications for Percutaneous Renal Mass Biopsy in the Era of Advanced CT and MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2019 27:1-10. doi: 10.2214/AJR.19.21093
7. Patel RM, Safiullah S, Okhunov Z, y cols. Pretreatment Diagnosis of the Small Renal Mass: Status of Renal Biopsy in the United States of America. *J Endourol.* 2018 Sep 12;32(9):884-890. doi: 10.1089/end.2018.0175.
8. Rozanec J, Ameri C, Nardone R, y col. Masas renales pequeñas. *Rev Arg Urol* 2007 72(1):1-7.
9. American Urological Association. Renal Mass and Localized Renal Cancer: evaluation, management, and follow-up: AUA guideline. (Publicada en línea el 26 de mayo de 2021).
10. Patel HD, Johnson MH, Pierorazio PM, Sozio SM, Sharma R, Iyoha E, Bass EB, Allaf ME. Diagnostic Accuracy and Risks of Biopsy in the Diagnosis of a Renal Mass Suspicious for Localized Renal Cell Carcinoma: Systematic Review of the Literature. *J Urol.* 2016 May;195(5):1340-1347. doi: 10.1016/j.juro.2015.11.029.
11. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, y cols. Systematic Review and Meta-analysis of Diagnostic Accuracy of Percutaneous Renal Tumour Biopsy. *Eur Urol.* 2016 Apr;69(4):660-673. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.072.
12. Leveridge MJ, Finelli A, Kachura JR, Evans A, Chung H, Shiff DA, Fernandes K, Jewett MA. Outcomes of small renal mass needle core biopsy, nondiagnostic percutaneous biopsy, and the role of repeat biopsy. *Eur Urol.* 2011 Sep;60(3):578-84. doi: 10.1016/j.eururo.2011.06.021.
13. Caoili EM, Davenport MS. Role of percutaneous needle biopsy for renal masses. *Semin Intervent Radiol.* 2014 Mar;31(1):20-6. doi: 10.1055/s-0033-1363839.
14. Lane BR, Abouassaly R, Gao T, y cols. Active treatment of localized renal tumors may not impact overall survival in patients aged 75 years or older. *Cancer.* 2010 Jul 1;116(13):3119-26. doi: 10.1002/cncr.25184.
15. Zini L, Perrotte P, Jeldres C, y cols. A population-based comparison of survival after nephrectomy vs nonsurgical management for small renal masses. *BJU Int.* 2009 Apr;103(7):899-904; discussion 904. doi: 10.1111/j.1464-410X.2008.08247.x.
16. National Comprehensive Cancer Network. Kidney Cancer (Version 4.2021). [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf). (Acceso 1 de Junio, 2021).
17. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, y col. Five-year analysis of a multi-institutional prospective clinical trial of delayed intervention and surveillance for small renal masses: the DISSRM registry. *Eur Urol.* 2015 Sep;68(3):408-15. doi: 10.1016/j.eururo.2015.02.001.
18. Gupta M, Alam R, Patel HD, y cols. Use of delayed intervention for small renal masses initially managed with active surveillance. *Urol Oncol.* 2019 Jan;37(1):18-25. doi: 10.1016/j.urolonc.2018.10.001.
19. Widdershoven CV, Aarts BM, Zondervan PJ, y cols. Renal biopsies performed before versus during ablation of T1 renal tumors: implications for prevention of overtreatment and follow-up. *Abdom Radiol (NY).* 2021 Jan;46(1):373-379. doi: 10.1007/s00261-020-02613-4.
20. Jiang K, Tang K, Guo X, y cols. Laparoscopic cryoablation vs. percutaneous cryoablation for treatment of small renal masses: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget.* 2017 Apr 18;8(16):27635-27644. doi: 10.18632/oncotarget.15273.
21. Castle SM, Gorbatiy V, Avallone MA, y cols. Cost comparison of nephron-sparing treatments for cT1a renal masses. *Urol Oncol.* 2013 Oct;31(7):1327-32. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.01.006.
22. Deng W, Chen L, Wang Y, y col. Cryoablation versus Partial Nephrectomy for Clinical Stage T1 Renal Masses:

- A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cancer*. 2019;10(5):1226-1236. Published 2019 Jan 29. doi:10.7150/jca.28881
23. Abu-Ghanem Y, Fernández-Pello S, Bex A, y cols. Limitations of Available Studies Prevent Reliable Comparison Between Tumour Ablation and Partial Nephrectomy for Patients with Localised Renal Masses: A Systematic Review from the European Association of Urology Renal Cell Cancer Guideline Panel. *Eur Urol Oncol*. 2020 Aug;3(4):433-452. doi: 10.1016/j.euo.2020.02.001.
  24. Cazzato RL, Garnon J, Ramamurthy N, y cols. Percutaneous image-guided cryoablation: current applications and results in the oncologic field. *Med Oncol*. 2016 Dec;33(12):140. doi: 10.1007/s12032-016-0848-3.
  25. Siva S, Louie AV, Warner A, y cols. Pooled analysis of stereotactic ablative radiotherapy for primary renal cell carcinoma: A report from the International Radiosurgery Oncology Consortium for Kidney (IROCK). *Cancer*. 2018 Mar 1;124(5):934-942. doi: 10.1002/cncr.31156.
  26. Yu J, Zhang X, Liu H, Zhang R, Yu X, Cheng Z, Han Z, Liu F, Hao G, Mu MJ, Liang P. Percutaneous Microwave Ablation versus Laparoscopic Partial Nephrectomy for cT1a Renal Cell Carcinoma: A Propensity-matched Cohort Study of 1955 Patients. *Radiology*. 2020 Mar;294(3):698-706. doi: 10.1148/radiol.2020190919.
  27. Ali, M., et al. The Role of Stereotactic Ablative Body Radiotherapy in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*, 2022. 82: 613.

## 9. RECURRENCIA LOCAL LUEGO DE TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD LOCALIZADA

La recurrencia local post tratamiento puede afectar al lecho quirúrgico luego de una nefrectomía radical o al riñón remanente luego de una nefrectomía parcial o terapia ablativa focal, especialmente en pacientes de alto riesgo. Se reconocen tres tipos de recurrencia local: Tipo A, por resección incompleta del tumor primario; tipo B, por la diseminación local debida a embolización microvascular; y tipo C, multifocal real<sup>1,2</sup>. En la literatura existente la recurrencia local es un tema poco investigado y los datos disponibles están relacionados principalmente a los márgenes quirúrgicos positivos<sup>3,4</sup>.

La recurrencia local está asociada a una peor sobrevida, sobre todo cuando se presenta junto a factores pronósticos adversos como su diagnóstico luego de un corto tiempo post nefrectomía (entre 3 y 12 meses), la diferenciación sarcomatoide de la lesión recurrente o la resección quirúrgica incompleta<sup>5</sup>.

La recurrencia local es un evento poco frecuente que se presenta entre el 2% y el 3% de los casos. El diagnóstico de la recurrencia puede realizarse hoy fácilmente gracias a la disponibilidad de imágenes de alta resolución tales como la tomografía computada o la resonancia magnética. El tiempo habitual de aparición de la recurrencia local en pacientes de alto riesgo es de entre 10 a 20 meses<sup>6</sup>, aunque han sido descritos casos de recurrencia años después de la nefrectomía. La recurrencia luego de terapias focales tales como la crioablación percutánea o la ablación percutánea con microondas o radiofrecuencia fue descrita en aproximadamente el 14% de los casos.

Siempre que sea técnicamente posible y las comorbilidades del paciente lo permitan, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica del tumor recurrente, ya sea por vía convencional abierta, laparoscópica o robótica, dependiendo la vía de elección de la disponibilidad técnica y la habilidad del cirujano<sup>7,8</sup>. La evidencia disponible es limitada y sugiere que en pacientes seleccionados la resección quirúrgica de la lesión recurrente mejora el control oncológico, aunque con una alta tasa de complicaciones. Ante pacientes que presentan recurrencia local tras terapia focal, si bien se puede repetir el procedimiento inicial, se debe considerar la opción quirúrgica como alternativa de tratamiento<sup>9</sup>.

En algunos pacientes la resección quirúrgica puede no ser aconsejable debido a dificultades técnicas o comorbilidades del paciente. En estos casos, alguna modalidad de terapia focal percutánea puede ser ofrecida para el control de la recurrencia local<sup>10</sup>. Sin embargo, la evidencia aún no es suficiente como para ofrecer datos validados. De no ser posibles estos tratamientos por diferentes causas, la vigilancia activa y el eventual uso de radioterapia pueden ser considerados y dialogados con el paciente<sup>11</sup>.

### Recomendaciones

- En pacientes con recurrencia local después de una nefrectomía que no tengan comorbilidades significativas, ofrecer como primer tratamiento la resección quirúrgica, especialmente si es técnicamente posible.
- Si por comorbilidades o técnica la cirugía no fuera posible, ofrecer alguna modalidad de terapia ablativa percutánea como opción terapéutica.

**Bibliografía:**

1. Antonelli A, Furlan M, Tardanico R, y col. Features of Ipsilateral Renal Recurrences After Partial Nephrectomy: A Proposal of a Pathogenetic Classification. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Oct;15(5):540-547. doi: 10.1016/j.clgc.2017.04.028.
2. Romeo A, García Marchiñena P, Jurado AM, y col. Renal fossa recurrence after radical nephrectomy: Current management, and oncological outcomes. *Urol Oncol*. 2020 Feb;38(2):42.e7-42.e12. doi: 10.1016/j.urolonc.2019.10.004. Epub 2019 Nov 9. PMID: 31711833.
3. Petros FG, Metcalfe MJ, Yu KJ, y col. Oncologic outcomes of patients with positive surgical margin after partial nephrectomy: a 25-year single institution experience. *World J Urol*. 2018 Jul;36(7):1093-1101. doi: 10.1007/s00345-018-2241-7.
4. Garcia Marchiñena P, Tirapegui S, Gonzalez IT, y col. Positive surgical margins are predictors of local recurrence in conservative kidney surgery for pT1 tumors. *Int Braz J Urol*. 2018;44(3):475-482. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2017.0039.
5. Itano NB, Blute ML, Spotts B, y col. Outcome of isolated renal cell carcinoma fossa recurrence after nephrectomy. *J Urol*. 2000 Aug;164(2):322-5.
6. Schrodter S, Hakenberg OW, Manseck A, y col. Outcome of surgical treatment of isolated local recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol*. 2002 Apr;167(4):1630-3.
7. Acar Ö, Şanlı Ö. Surgical Management of Local Recurrences of Renal Cell Carcinoma. *Surg Res Pract*. 2016; 2016:2394942. doi: 10.1155/2016/2394942.
8. Vitagliano G, Ameri C, Castillo O, y col. Laparoscopic resection of isolated fossa recurrence of renal cell carcinoma after open nephrectomy: report of 6 cases and literature review. *Arch Esp Urol*. 2014 Apr;67(3):277-83.
9. Wah TM, Irving HC, Gregory W, y col. Radiofrequency ablation (RFA) of renal cell carcinoma (RCC): experience in 200 tumours. *BJU Int*. 2014 Mar;113(3):416-28. doi: 10.1111/bju.12349.
10. Ierardi AM, Carnevale A, Rossi UG, y col. Percutaneous microwave ablation therapy of renal cancer local relapse after radical nephrectomy: a feasibility and efficacy study. *Med Oncol*. 2020 Mar 13;37(4):27. doi: 10.1007/s12032-020-01354-0.
11. Kriegmair MC, Bertolo R, Karakiewicz PI, y col. Systematic Review of the Management of Local Kidney Cancer Relapse. *Eur Urol Oncol*. 2018 Dec;1(6):512-523. doi: 10.1016/j.euo.2018.06.007.

## 10. TRATAMIENTO DEL CÁNCER RENAL LOCALMENTE AVANZADO

### 10.1 Linfadenectomía en CCR localmente avanzado

El rol de la linfadenectomía es todavía controversial en el CCR localmente avanzado. El único estudio randomizado disponible no demostró beneficios, pero incluía casos con enfermedad principalmente órgano confinada.<sup>1</sup>

En el contexto de enfermedad localmente avanzada, varios artículos estudian la realización de LND con resultados contradictorios. En un meta análisis publicado en 2018 no se logró confirmar ningún beneficio en la sobrevida de los pacientes de alto riesgo tratados con linfadenectomía.<sup>2</sup>

Recientemente otro meta análisis se demostró un beneficio en la sobrevida al realizar linfadenectomía en pacientes con enfermedad localmente avanzada. En el mismo se incluyeron 13 estudios con y sin linfadenectomía. En los subgrupos T3c-T4, Nx, M0 la linfadenectomía mejoró significativamente la sobrevida ( $p=0.003$ ). Esta conclusión deberá ser confirmada por un estudio prospectivo y randomizado.<sup>3</sup>

#### 10.1.1 Manejo de ganglios clínicamente negativos (cN-) en Carcinoma de Células Renales localmente avanzado

En pacientes cN-, las posibilidades de diagnosticar metástasis ganglionares van del 0 al 25%, dependiendo principalmente del tamaño del tumor y de la presencia de metástasis a distancia.<sup>4</sup> Existen estudios que evaluaron diferentes factores de riesgo para diagnosticar metástasis ganglionares y demostraron que los tumores primarios de gran tamaño (>10 cm), estadio clínico T3-T4, grado tumoral alto o la presencia de componente sarcomatoide y necrosis tumoral, se correlacionan con un aumento de ganglios positivos en la evaluación anatomopatológica (pN+). Pacientes con dos o más de estos factores tienen un riesgo mayor al 40% de presentar pN+.<sup>8</sup>

Si los ganglios son clínicamente negativos, la linfadenectomía sólo se justifica ante el hallazgo de ganglios palpables o visibles durante la cirugía, con fines pronósticos o de estadificación. No se ha logrado demostrar beneficios para el control del cáncer.<sup>5,6</sup>

Realizar linfadenectomía extendida retroperitoneal sin ganglios clínicamente positivos sigue siendo discutida.<sup>7</sup>

#### 10.1.2 Manejo de cN+ en Carcinoma de Células Renales localmente avanzado

En caso de cN+, la posibilidad de confirmarlo en la Anatomía Patológica va desde el 10% en los T1c hasta el 54% en enfermedad localmente avanzada.

Para pacientes cN+ la remoción de ganglios visibles o palpables se encuentra indicada<sup>9</sup> para la estadificación, pronóstico y seguimiento de los mismos, pero como se dijo anteriormente, no se pudo demostrar beneficios en el control del cáncer<sup>10-11</sup>. Ampliar la linfadenectomía a zonas del retroperitoneo sin evidencia de cN+ en estos casos es controvertida.

### 10.2 Adrenalectomía en CCR localmente avanzado

Los estudios realizados en cuanto a los resultados de la nefrectomía con o sin adrenalectomía, no han logrado establecer una relación entre la localización polar superior y las metástasis en la glándula adrenal. Sin embargo, el tamaño tumoral sí fue predictivo.<sup>12</sup>

A pesar de lo expuesto, no se ha logrado demostrar un aumento en la sobrevida global a 5 y 10 años con o sin adrenalectomía. Al igual que con la linfadenectomía, la adrenalectomía debe ser realizada según criterios imagenológicos o intraoperatorios.

### **10.3 Manejo del CCR localmente avanzado irresecable**

Se recomienda un equipo multidisciplinario para optimizar el manejo del paciente en forma integral (urológico, oncológico, radio terapeutas, cuidados paliativos, psicoterapeutas, etc.). La embolización del tumor puede ayudar a controlar síntomas como hematuria y el dolor en el flanco en más del 90 % de los casos<sup>13-14</sup>. El uso de terapia sistémica para disminuir el estadio tumoral hasta el momento no se encuentra recomendado fuera de protocolos de investigación.

### **10.4 Manejo del CCR avanzado con trombo venoso tumoral**

La presencia de un trombo venoso tumoral en el CCR está asociada a un mal pronóstico. La resección quirúrgica agresiva en estos casos está ampliamente recomendada, apoyada por la evidencia de diferentes estudios de series de casos solamente. Por este motivo en pacientes sin metástasis a distancia y con un buen performance status, la nefrectomía más la resección del trombo debe realizarse más allá de la extensión del mismo.<sup>15</sup>

En uno de los estudios con más números de casos reportados, la presencia de invasión de la grasa perirrenal, metástasis ganglionares o a distancia, no guarda relación con el nivel del trombo tumoral.<sup>16</sup>

Con respecto a la estrategia quirúrgica y vías de abordaje, para pacientes con CCR y trombo venoso ninguna de las mismas ha demostrado superioridad en comparación a la otra respecto a resultados oncológicos. Si se pudo observar un menor tiempo operatorio con técnicas mínimamente invasivas.<sup>17,18</sup>

Uno de los principales puntos que definirán el tipo de estrategia quirúrgica a realizar en estos pacientes será la extensión del trombo tumoral.

#### **Recomendaciones:**

- En pacientes con ganglios positivos el realizar la linfadenectomía tiene criterio para estadificación, pronóstico y seguimiento del paciente.
- En caso de no existir enfermedad metastásica se debe realizar nefrectomía y extracción del trombo.

**Bibliografia:**

1. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol.* 2009 Jan;55(1):28-34.
2. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018 May;121(5):684-698.
3. Influence of lymph node dissection in patients undergoing radical nephrectomy for non-metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Eu Rev Pharmacol Sci.* 2019 Jul;23(14):6079-6090.
4. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1090-5.
5. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Urol.* 2018 May;199(5):1143-1148.
6. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018 May;121(5):684-698.
7. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011 Dec;60(6):1212-20.
8. Capitanio U, Becker F, Blute ML et al: Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011; 60: 1212.
9. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol.* 2000 Apr;163(4):1090-5; quiz 1295.
10. Radical Nephrectomy with or without Lymph Node Dissection for High Risk Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma: A Multi-Institutional Analysis. *J Uol.* 2018 May;199(5):1143-1148.
11. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018 May;121(5):684-698.
12. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol.* Jun;181(6):2430-6; discussion 2436-7. doi: 10.1016/j.juro.2009.02.027. Epub 2009 Apr 16
13. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo.* 2006 Apr;178(4):391-9. doi: 10.1055/s-2006-926538
14. Renal artery embolisation in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol.* 2007 Feb;80(950):96-102. doi: 10.1259/bjr/31311739.
15. Moinzadeh, A., et al. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*, 2004. 171: 598. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14713768>
16. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol.* 2004 Feb;171(2 Pt 1):598-601.
17. C., et al. Management of renal cell carcinoma with vena cava and atrial thrombus: minimal access vs median sternotomy with circulatory arrest. *BJU Int*, 2006. 98: 289. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16879667>
18. Faust W., et al. Minimal access versus median sternotomy for cardiopulmonary bypass in the management of renal cell carcinoma with vena caval and atrial involvement. *J Urol*, 2013. 189 (Suppl.): e255. <https://www.researchgate.net/publication/274614629>

## 11. TERAPIAS NEOADYUVANTES Y ADYUVANTES EN CÁNCER RENAL AVANZADO

En paralelo con los avances en el tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) metastásico, se han estudiado múltiples tratamientos sistémicos para el CCR localmente avanzado. En este apartado se presenta un examen cronológico integral de los estudios que abordan el tratamiento sistémico en el CCR localmente avanzado, analizando también el futuro del tratamiento adyuvante en este escenario.

### 11.1 Neoadyuvancia

La terapia neoadyuvante está actualmente bajo investigación y disponible en ensayos clínicos. Los TKI combinados con inmunoterapia como terapia neoadyuvante han demostrado tasas de respuesta variables entre el 7% y el 59% en series retrospectivas y algunos ensayos de fase II<sup>1</sup>.

En un estudio prequirúrgico de fase II en pacientes con trombo vascular, el tratamiento con Axitinib demostró una reducción del nivel de trombo tumoral en el 35% de los pacientes (7/20)<sup>2</sup>. Actualmente no hay evidencia de que la sobrevida global se prolongue gracias a la indicación de tratamiento neoadyuvante y los datos no respaldan su uso fuera de los ensayos clínicos. En casos seleccionados existe la opción de evaluar la neoadyuvancia para disminuir un trombo en la vena cava o el tamaño tumoral para facilitar una cirugía parcial en pacientes que presente dicha indicación.

### 11.2 Adyuvancia

Con respecto a las terapias médicas adyuvantes, diferentes estudios clínicos fueron o están siendo conducidos a evaluar la prevención o el retraso en la recurrencia en pacientes con alto riesgo de recurrencia luego de la nefrectomía, siendo el objetivo principal la evaluación de la sobrevida libre de enfermedad y/o la sobrevida global. En algunos de estos estudios se consideraba el tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo de progresión post nefrectomía tanto como en los excluidos de la cirugía o metastásicos. A continuación, se describen los trabajos más importantes en adyuvancia de CCR:

- Estudio ASSURE (NCT00326898): compara Sunitinib vs Sorafenib vs Placebo, sin diferencias significativas entre las ramas de evaluación y la rama placebo, se desaconseja la adyuvancia con estas drogas.<sup>3</sup>
- Estudio PROTECT (NCT01235962): compara Pazopanib 600 mg vs 800 mg vs placebo. Si bien se observó sobrevida libre de enfermedad en la población de dosis 800mg, los datos de sobrevida global no fueron consistentes, por lo que no se recomienda el uso de Pazopanib en terapia adyuvante.<sup>4</sup>
- Estudio ATLAS (NCT01599754): compara Axitinib 5 mg dos veces por día vs placebo. No alcanzó su objetivo principal, ya que fue detenido durante un análisis intermedio planificado debido a la falta de consistencia de los datos a favor de la sobrevida libre de enfermedad.<sup>5</sup>
- Estudio S-TRAC (NCT00375674): compara Sunitinib 50 mg en esquema 4/2 vs placebo. El tiempo de sobrevida libre de enfermedad fue significativamente más largo en el grupo de sunitinib, pero a costa de una alta tasa de efectos adversos. El estudio no demostró un aumento en la sobrevida global.<sup>6</sup>
- Estudio SORCE (NCT00492258): compara Sorafenib vs placebo. Estudio planeado para 3 años, más de la mitad de los participantes lo abandonaron a los 12 meses de tratamiento. No se observó diferencias entre las ramas, por lo que se desaconseja el uso de Sorafenib como terapia adyuvante.<sup>7</sup>
- Estudio EVEREST (NCT01120249): compara Everolimus vs placebo. Se estima el fin de la recolección de los datos para octubre de 2021.

- Estudio CHECKMATE 214 (NCT02231749): compara Nivolumab + Ipilimumab vs Sunitinib. Luego de cuatro años de seguimiento, la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión es superior para el grupo Nivolumab + Ipilimumab, con buena tolerancia, por lo que es un esquema considerable para el tratamiento de pacientes con cáncer de riñón avanzado local o metastásico.<sup>8</sup>
- Otros estudios como INTORACT (NCT00631371, Tensirolimus + Bevacizumab vs interferón alfa + Bevacizumab), INTORSECT (NCT00474786, Tensirolimus vs sorafenib en segunda línea) no mostraron aún resultados concluyentes.
- Estudios como TIVO-1 (NCT01030783, Tivozanib vs Sorafenib), IO-PAZ (NCT03200717, Pazopanib en segunda línea), CONTACT-03 (NCT04338269, Atezolizumab + Cabozantinib vs Cabozantinib solo), COSMIC-313 (NCT03937219, Nivolumab + Ipilimumab + Cabozantinib vs Nivolumab + Ipilimumab + Placebo) y otros, aún no han mostrado resultados.<sup>9</sup>
- Estudio KEYNOTE 564 (NCT03142334) Pembrolizumab vs. placebo ha demostrado mejoría en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes seleccionados con riesgo intermedio o alto (pT2 G4 o pT3 cualquier G; pT4 cualquier G; pN+ cualquier G).

En conclusión, no hay suficiente evidencia de beneficios de la terapia adyuvante con drogas inhibidoras de tirosin kinasa tales como Sunitinib o Sorafenib en pacientes de alto riesgo de recurrencia luego de la nefrectomía, por lo que se desaconseja su uso. La inmunoterapia ha demostrado resultados promisorios en los pacientes metastásicos, generando nuevos estudios dirigidos específicamente a evaluar adyuvancia como el PROSPER (NCT03055013, Nivolumab), IMmotion010 (NCT03024996, Atezolizumab) y RAMPART (NCT03288532, Durvalumab + Tremelimumab). Hasta el momento el estudio KEYNOTE 564 es el único estudio en demostrar mejoría en la sobrevida libre de enfermedad y sobrevida global en pacientes seleccionados con riesgo intermedio o alto (pT2 G4 o pT3 cualquier G; pT4 cualquier G; pN+ cualquier G) y pacientes M1 sin evidencia de enfermedad (SEE) luego de la resección de oligometastasis dentro del año de la nefrectomía<sup>9</sup>. El Pembrolizumab ebe ser indicado preferentemente dentro de las 12-16 semanas luego de la nefrectomía.

La radioterapia adyuvante ha sido recomendada con el objetivo de mejorar la sobrevida libre de enfermedad y/o la sobrevida global. Sin embargo, varios trabajos mostraron que, si bien la radioterapia reduce el riesgo de recurrencia local, no reduce el riesgo de recurrencia de la enfermedad o muerte a los 5 años, por lo que no hay datos actuales que sustenten su indicación.<sup>10</sup>

### Recomendaciones

- No ofrecer neoadyuvancia en pacientes de alto riesgo previo a la nefrectomía, salvo la posibilidad de enrolamiento en los diferentes estudios en marcha.
- No ofrecer terapia adyuvante después de la nefrectomía en pacientes de alto riesgo con Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib, Everolimus ni Girentixumab.
- No ofrecer radioterapia adyuvante después de la nefrectomía en pacientes de alto riesgo.
- Ofrecer Pembrolizumab a pacientes seleccionados con riesgo intermedio o alto (pT2 G4 o pT3 cualquier G; pT4 cualquier G; pN+ cualquier G) o pacientes SEE.

**Bibliografía:**

1. Bex, A., et al. Efficacy, safety, and biomarker analysis of neoadjuvant avelumab/axitinib in patients (pts) with localized renal cell carcinoma (RCC) who are at high risk of relapse after nephrectomy (NeoAvAx). *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40: 289.
2. Stewart, G.D., et al. A Phase II study of neoadjuvant axitinib for reducing the extent of venous tumour thrombus in clear cell renal cell cancer with venous invasion (NAXIVA). *Br J Cancer*, 2022. 127: 1051.
3. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. Naomi B Hass et al. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1249-1252
4. Adjuvant Pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma: final overall survival analysis of the phase 3 PROTECT trial. Robert J Motzer et al. *Eur Urol* 2021 Mar;79(3):334-338
5. Axitinib versus placebo as an adjuvant treatment of renal cell carcinoma: results from the phase III, randomized ATLAS trial. M Gross-Goupil et al, *Ann Oncol* 2018 Dec 1; 29(12):2371-2378
6. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. Alain Ravaud et al. *N Engl J Med*. 2016 Dec 8;375(23):2246-2254
7. Adjuvant Sorafenib for renal cell carcinoma at intermediate or high-risk of relapse: results from the SORCE randomized phase III intergroup trial. Tim Eisen et al, *J Clin Oncol*. 2020 Dec 1;38(34):4064-4075
8. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. Laurence Albiges et al. *ESMO open*. 2020 Nvo; 5(6):e001079
9. Overall Survival with Adjuvant Pembrolizumab in Renal-Cell Carcinoma. Choueiri TK et al, *N Engl J Med*. 2024 Apr 18;390(15):1359-1371.
10. Adjuvant radiation therapy after radical nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Ivan A Rodriguez Fernandez et al. *Eur Urol Oncol*. 2019 Jul;2(4):448-455

## 12. TRATAMIENTO LOCAL DE LAS METÁSTASIS EN CCR

Aproximadamente un 40% de los pacientes con diagnóstico de CCR desarrollarán metástasis luego de un tratamiento local con intento curativo y en un 20% se evidenciarán al momento del diagnóstico inicial de manera sincrónica. La decisión del tratamiento de estas metástasis en forma local constituye un desafío, considerando los múltiples escenarios posibles y principalmente por la carencia de ensayos randomizados que contemplen los nuevos tratamientos de combinaciones con inmunoterapia e inhibidores de tirosinquinasa (iTK).

Un 25% de los pacientes con metástasis metacrónicas y sólo el 10% con metástasis sincrónicas, serán posibles candidatos de tratamiento local con cirugía o radioterapia sobre las metástasis. La selección de tratamiento dependerá de varios factores pronósticos como ser: performance status del paciente, extensión de la enfermedad, intervalo libre de la misma, biología tumoral, ubicación de la metástasis y cirugía sobre el tumor primario completa o incompleta (cuadro 1).<sup>1</sup>

Según una revisión sistemática, donde se analizaron 8 ensayos retrospectivos, aquellos pacientes a quienes se les realizó una cirugía completa de las metástasis, presentaron una supervivencia de 40.7 vs. 14.8 meses, comparado con aquellos con cirugías parciales. Luego de una mediana de seguimiento de 10.2 meses, el 48% de los pacientes no tuvieron progresión de la enfermedad. Esto podría implicar el retraso en el inicio de la terapia sistémica y sus potenciales toxicidades, siendo este el objetivo principal de este tipo de tratamiento.

Existe alguna evidencia actualmente que da la opción de realizar vigilancia activa a pacientes que presenten enfermedad oligometastásica y imposibilidad de realizar tratamiento de las metástasis dejando el tratamiento sistémico para la progresión de la enfermedad.<sup>2</sup>

A continuación, desarrollaremos la evidencia del tratamiento directo de las metástasis del CCR dependiendo del órgano que comprometen.<sup>3</sup>

Para el manejo de las metástasis pulmonares, se recomienda la cirugía en aquellas lesiones menores de 4 cm, ausencia de derrame pleural y adenopatías mediastinales limitadas a un campo pulmonar y en donde se pueda lograr una resección completa. En casos seleccionados, se describe hasta un 50% de supervivencia a 5 años.<sup>4</sup>

En relación a las metástasis en SNC, el grupo de RPA (RadiationTherapyOncologyGroup) define tres grupos de pacientes según: el performance status, presencia de enfermedad extracraneal, edad y control del tumor primario. La radioterapia estereotáxica, ofrece un mejor control local cuando se compara con la cirugía para aquellos pacientes RPA I y II. Se reserva la cirugía de las metástasis en SNC para lesiones que desarrollan síntomas rápidamente o aquellas mayores a 3 cm.<sup>5</sup>

En una revisión retrospectiva de 228 pacientes, se observó que las metástasis pancreáticas son de mejor pronóstico que en otras localizaciones, con una mediana de supervivencia de 39 meses. La metastasectomía pancreática, se podría llegar a considerar en pacientes con buen PFS, metástasis única, metacrónicas y preferentemente en cola pancreática. Debido a la alta morbi-mortalidad de la cirugía de páncreas, si esta ubicación metastásica se presenta luego de un corto intervalo desde la nefrectomía o si presenta enfermedad extrapancreática, se sugiere optar por un tratamiento sistémico.<sup>6</sup>

La cirugía de las metástasis óseas debería estar seleccionada para fracturas patológicas, únicas y sin enfermedad extra-ósea. En ocasiones, estas cirugías sirven para confirmar la histología de la recaída. Por otra parte, dado el advenimiento de nuevas técnicas y el aumento de series publicadas, la radioterapia es el tratamiento de elección en este escenario.<sup>7</sup>

Una revisión retrospectiva de la Clínica Mayo, reporta hasta un 22% de metástasis en tiroides de carcinoma renal. En este escenario, hay una contundente evidencia a favor de la tiroidectomía, considerando una mediana de supervivencia de 30 meses vs. 12 meses para aquellos pacientes a quienes no se les realiza.<sup>8</sup>

La embolización de las metástasis, podría tener un efecto reduciendo el sangrado intraquirúrgico, principalmente para localización en médula espinal. A su vez, está indicada como tratamiento paliativo en el control del dolor óseo por metástasis.<sup>9,10</sup>

Múltiples ensayos clínicos han fracasado en demostrar eficiencia en el uso de iTK luego de una metastasectomía sin enfermedad residual, por lo que no se recomienda su indicación.<sup>11</sup>

**(Cuadro 1) Factores pronósticos favorables para definir tratamiento de metástasis**

Factores generales:
Buen Performance Status
Extensión de la enfermedad:
Oligometástasis
Órgano único afectado
Ausencia de enfermedad nodal
Evolución de la enfermedad:
Metacrónicas
Intervalo libre de enfermedad de >2 años
Sin progresión al tratamiento sistémico
Biología tumoral:
Ausencia de componente sarcomatoide
Subtipo de células claras
Grado de Fuhrman (bajo o moderado)
Quirúrgicos:
Posibilidad de resección completa de la metástasis

**Recomendaciones:**

- Discutir con el paciente opciones de vigilancia en oligometastasis no resecables y diferir tratamiento sistémico hasta progresión.
- Ofrecer metastasectomía o terapias ablativas en pacientes metastásicos con factores favorable y en que la resección completa sea posible.
- Radioterapia estereotáxica puede indicarse para el tratamiento de metástasis óseas o cerebrales para el control sintomático y local de la enfermedad.

**Bibliografia:**

1. Saeed Dabestani, Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: a systematic review. *Lancet Oncol* 2014; 15: e549–61
2. Harrison MR et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer*. 2021 Jul 1;127(13):2204-2212.
3. B. Ljungberg, et al. EAU-Guidelines on Renal Cell Carcinoma;(2021).
4. Alt AL, Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma. *Cancer*. 2011
5. Marko NF, Stereotactic radiosurgery as single-modality treatment of incidentally identified renal cell carcinoma brain metastases. *World Neurosurg*. 2010 Mar
6. Alessandro Zerbi; Pancreatic Metastasis from Renal Cell Carcinoma: Which Patients Benefit from Surgical Resection? *Annals of Surgical Oncology* (2008) 15(4):1161–1168
7. Bruno Fuchs, MD, PhD; Solitary Bony Metastasis from Renal Cell Carcinoma; *CLINICAL ORTHOPAEDICS AND RELATED RESEARCH* (2005), Number 431, pp. 187–192
8. Hegerova L, Metastasis to the thyroid gland: report of a large series from the Mayo Clinic. *Am J Clin Oncol*. 2015.
9. Kickuth, R., et al. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol*, 2008. 191: W240. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19020210>
10. Forauer, A.R., et al. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol*, 2007. 46: 1012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17851849>
11. Appleman, L.J., et al. Randomized, double-blind phase III study of pazopanib versus placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma who have no evidence of disease following metastasectomy: A trial of the ECOG-ACRIN cancer research group (E2810). *J Clin Oncol*, 2019. 37: 4502. [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15\\_suppl.4502](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4502)

## 13. CÁNCER RENAL METASTÁSICO

### 13.1 Primera línea de tratamiento

El cáncer de riñón se caracteriza por un lento crecimiento respecto a otros tumores y una resistencia de los citostáticos. Derivan de las células del túbulo contorneado proximal y sufren casi en su totalidad una mutación conductora en el gen VHL, lo cual les otorga 2 características, la gran vascularización y un crecimiento dependiente del equilibrio con el sistema inmunológico y la angiogénesis. Esto determina que el tumor de células renales tenga un crecimiento diferente al de otros tumores sólidos, pues depende de moléculas como el TGF- $\alpha$ , el VEGF y el PDGFR que permitan o estimulen el crecimiento.<sup>1</sup>

Los tumores renales metastásicos se clasifican según un score clínico que permite estratificarlos en categorías pronósticas en relación a la biología de la enfermedad.<sup>2</sup>

Dentro de las clasificaciones para enfermedad metastásica utilizaremos la de IMDC que define 3 grupos pronósticos, favorable, sin factores de riesgo (25% de mortalidad a los 2 años), intermedio con 1 o 2 factores de riesgo (47% de mortalidad a los 2 años) y pobre con 3 o más factores de riesgo (93% de mortalidad a los 2 años).<sup>8</sup>

#### 13.1.1 Riesgo Favorable

El grupo de riesgo favorable es la única categoría donde la monoterapia con antiangiogénicos puede ser indicada. El Sunitinib es el esquema que demostró en la primera línea de cáncer renal metastásico o irreseccable ser superior al Interferón Alfa en un estudio fase 3 prospectivo en pacientes metastásicos vírgenes de tratamiento con histología de células claras.<sup>3</sup>

El Pazopanib es una droga no inferior al Sunitinib en eficacia, verificado en el estudio COMPARZ (4) con un perfil de toxicidad diferente y mejor respecto del Sunitinib.

En cuanto a las combinaciones de antiangiogénicos e inhibidores de checkpoint (IO) en riesgo favorable, ningún estudio que haya incluido esta población en el objetivo primario ha demostrado aumento de mediana de supervivencia global. Sin embargo, hay una evidente superioridad en tasa de respuesta y mediana de supervivencia libre de progresión, lo cual es suficiente para considerar su indicación. Entre los esquemas con mayor reducción del riesgo de progresión aprobados en Argentina el Avelumab y el Axitinib junto con el Cabozantinib y Nivolumab que produciendo ambos una reducción del riesgo de progresión del 38% en JAVELIN Renal 101 y CheckMate 9ER respectivamente (5 y 6)

Sin embargo, si valoramos los esquemas aun no aprobados en Argentina, podemos decir que el mayor beneficio valorando subgrupos de riesgo favorable fue obtenido con Pembrolizumab y Lenvatinib, con una reducción del riesgo de progresión de casi del 60%.<sup>7</sup>

En conclusión, contamos con evidencia para indicar combinaciones de drogas en pacientes con riesgo favorable y monoterapia como opción secundaria. Por último, si bien el Nivolumab en combinación con Ipilimumab no valoro el riesgo favorable como objetivo primario existieron respuestas completas en esta población, por lo cual este esquema podría ser una opción incluso en pacientes que presenten una lentamente progresiva y baja carga de enfermedad.

En resumen, los esquemas sugeridos en este escenario son:

- Pembrolizumab/Axitinib
- Nivolumab/Cabozantinib

- Pembrolizumab/Lenvatinib (No aprobada en Argentina)
- Avelumab/Axitinib
- Sunitinib o Pazopanib en paciente con contraindicación o sin acceso a las combinaciones

### 13.1.2 Riesgo Intermedio y Pobre

En los últimos años comenzó una era revolucionaria en el tratamiento del cáncer de riñón metastásico de riesgo intermedio y pobre que representa el grupo de pacientes con pronóstico más desfavorable siendo la sobrevida global mediana en la era de las terapias target de 22,5 meses y 7,8 meses respectivamente.<sup>8</sup>

El pilar actual del tratamiento de esta malignidad está basado en las combinaciones de inhibidores de checkpoints o inhibidores de checkpoint y de tirosina quinasa (TKI).

A continuación, se detallan las combinaciones disponibles en este escenario oncológico:

#### IO - IO

##### Nivolumab – Ipilimumab

El estudio fase 3 Checkmate 214 demostró superioridad de la combinación de Nivolumab e Ipilimumab sobre Sunitinib como rama control focalizando el end point primario en el grupo de intermedio y pobre riesgo de pacientes con cáncer de riñón metastásico sin tratamiento previo.

En la última actualización de datos la tasa de sobrevida global a 60 meses fue de 43 % para el grupo de Nivolumab - Ipilimumab vs 31 % para el Sunitinib con un HR de 0.68 (0.58-0.81).

La tasa de respuesta objetiva también fue superior para la combinación IO-IO con un 11 % de respuestas completas.<sup>9</sup>

La combinación de Nivolumab e ipilimumab evidenció un 47 % de toxicidades grado 3 - 4 y la mayoría ocurrió durante la fase de inducción en relación al mantenimiento.<sup>10</sup>

Un 23 % de los pacientes debió discontinuar el tratamiento por eventos adversos vinculados al Nivolumab e ipilimumab por lo cual es fundamental un minucioso seguimiento del paciente por un equipo médico experimentado en el manejo de estos fármacos.

Esta combinación de inmunoterapia también debe ser tenida en cuenta para pacientes que presenten componente sarcomatoide.

#### IO – TKI

##### Pembrolizumab – Axitinib

El beneficio de este tratamiento fue reportado en el estudio fase III Keynote 426 que evaluó la eficacia de Pembrolizumab – Axitinib vs. Sunitinib en pacientes con cáncer de riñón metastásico sin tratamiento previo.<sup>11</sup>

El estudio demostró en el último análisis con un período de seguimiento de 42 meses beneficio en sobrevida global, sobrevida libre de progresión y tasa de respuesta en la población con intención de tratamiento.

Respecto al grupo de intermedio y pobre riesgo la combinación demostró beneficio en sobrevida global con una tasa a 42 meses de 50,6 % vs 37,6 % HR 0.64 (0.52-0.80) y una tasa de respuesta objetiva de 56,5 % con 9,2 % de respuestas completas.<sup>12</sup>

##### Nivolumab – Cabozantinib

En el estudio fase III CheckMate 9 ER se randomizaron 651 pacientes para demostrar la eficacia de la

combinación de Nivolumab y Cabozantinib frente a Sunitinib en cáncer de riñón de células claras metastásico sin tratamiento previo.<sup>13</sup>

La combinación demostró beneficio en su end point primario en sobrevida libre de progresión en la población con intención de tratamiento con una mediana de 17 meses versus 8.3 meses para el Sunitinib (HR: 0.52).

Respecto a los objetivos secundarios del estudio, Nivolumab – Cabozantinib evidenció un claro beneficio en tasa de respuesta objetiva (54,8 % Vs 28,4 %) y una reducción del riesgo de muerte de muerte de 34 % (HR: 0.66).

En lo que respecta al perfil de toxicidad del régimen la incidencia de eventos adversos grado 3 o mayor relacionados al tratamiento fue de 62,2 % con una discontinuación de ambas drogas de 6,6 %. Un 9,7 % de los pacientes discontinuó exclusivamente Nivolumab y un 7,2 % suspendió solamente Cabozantinib.<sup>14</sup>

### **Pembrolizumab – Lenvatinib**

Los resultados del estudio CLEAR (Lenvatinib/Everolimus o Lenvatinib /Pembrolizumab vs Sunitinib monoterapia como tratamiento de primera línea en cáncer de riñón avanzado) fue publicado recientemente.

La combinación de Lenvatinib/Pembrolizumab alcanzó un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión (end point primario) frente a Sunitinib 23,9 meses Vs 9,2 meses (HR: 0.39).

Lenvatinib/Pembrolizumab logró una tasa de respuesta objetiva de 71 % y un 16 % de respuestas completas.

La sobrevida global también fue superior con Lenvatinib/Pembrolizumab respecto a Sunitinib (HR: 0.66).

Los pacientes que realizaron Lenvatinib/Pembrolizumab tuvieron 71,6 % de eventos adversos grado 3 o mayor y 4 muertes vinculadas al tratamiento.<sup>15</sup>

### **Avelumab – Axitinib**

El estudio JAVELIN renal 101 evaluó la eficacia de Avelumab/Axitinib vs Sunitinib como terapia de primera línea en pacientes con cáncer de riñón avanzado.

La combinación demostró beneficio en sobrevida libre de progresión sin beneficio en sobrevida global. Se aguardan datos maduros de sobrevida global para jerarquizar su recomendación. (16)

**RECOMENDACIÓN:** Las combinaciones IO-IO y TKI-IO representan actualmente el estándar de tratamiento para pacientes con cáncer de riñón metastásico de intermedio y pobre riesgo.

La combinación de Nivolumab/Ipilimumab es la que tiene datos más maduros en sobrevida global.

Las combinaciones TKI – IO han demostrado mayor tasa de respuesta. Al momento de la confección de esta guía en nuestro país se encuentran aprobados tres de estas combinaciones que son Axitinib con Pembrolizumab o Avelumab y Nivolumab asociado a Cabozantinib.

La combinación Pembrolizumab/Lenvatinib será una opción válida cuando esté disponible en nuestro país.

En resumen, los esquemas sugeridos en este escenario son:

- Nivolumab/Ipilimumab
- Pembrolizumab/Axitinib
- Nivolumab/Cabozantinib
- Pembrolizumab/Lenvatinib (No aprobada en Argentina)

En pacientes que tienen contraindicado la utilización de las combinaciones o tienen falta de acceso a las mismas son candidatos a las terapias clásicas como Pazopanib, Sunitinib y Cabozantinib en primera línea. En este último escenario se destaca que en el estudio CABOSUN el Cabozantinib demostró un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión respecto a Sunitinib en pacientes de intermedio y pobre riesgo.<sup>17</sup>

### 13.2 Líneas subsecuentes de tratamiento sistémico

En cuanto a líneas subsecuentes como monoterapia, contamos con evidencia que el Cabozantinib es el mejor agente, dado que supero en mediana de sobrevida global al Everolimus en el estudio METEOR, que incluía pacientes de 2da y 3era línea.<sup>18</sup>

El esquema Lenvatinib/Everolimus demostró una superioridad en PFS sobre el Everolimus en un estudio fase 2 de manera significativa, lo cual no es el único argumento para considerarlo. También es destacable la diferencia en mecanismos de acción que proponen estos 2 agentes, la vía de mTOR y del factor de crecimiento fibroblástico, que son vías de resistencia a los antiangiogénicos. Es importante destacar que el perfil de toxicidad del Lenvatinib impide usarlo a dosis plena de manera consistente, dominando las causas de reducción de dosis la hipertensión, la proteinuria, la mucositis y la hematuria.<sup>15</sup>

También se considera en este comentario al Axitinib, cuya efectividad ha sido demostrada en el estudio AXIS, un estudio fase 3 de 2da línea y 3era línea frente a sorafenib. Si bien fue positivo en su objetivo primario que fue la sobrevida libre de progresión, el nivel de evidencia es menor por esta causa.<sup>19</sup>

En lo que respecta al rol de la inmunoterapia en segunda línea el Nivolumab demostró ser superior al Everolimus en el estudio CheckMate 025. En la última actualización el Nivolumab demostró una tasa de supervivencia a 5 años de 26 % en los participantes del estudio.<sup>20</sup>

Finalmente tenemos al Nivolumab más ipilimumab como terapia subsecuente basándose en el estudio de fase 1 CheckMate 016 que demostró una tasa de respuesta del 45% en pacientes con cáncer renal de células claras, pretratados, independiente del riesgo.<sup>21</sup>

En resumen, el tratamiento en este escenario depende de los esquemas utilizados previamente. Las opciones sugeridas son:

- Cabozantinib
- Lenvatinib/Everolimus
- Nivolumab
- Axitinib

### 13.3 Tratamiento Sistémico para CCR no Células Claras

El tratamiento del cáncer de riñón no células claras representa en la actualidad un gran desafío teniendo en cuenta que dada su menor prevalencia el rol de las nuevas terapias utilizadas en cáncer de riñón no está soportado por una evidencia tan sólida.

La primera opción en este grupo de pacientes debe ser la inclusión en un ensayo de investigación clínica.

De los tratamientos disponibles el Sunitinib fue evaluado en dos ensayos clínicos prospectivos: ASPEN y ESPN. Ambos estudios compararon Sunitinib vs Everolimus en pacientes con cáncer de riñón no células claras avanzado.

En el estudio ASPEN se demostró un beneficio en sobrevida libre de progresión en favor de Sunitinib vs Everolimus en pacientes de riesgo favorable e intermedio sin beneficio en sobrevida global.<sup>22</sup>

El estudio ESPN no demostró beneficio en sobrevida libre de progresión de Sunitinib. En un análisis de subgrupos el Sunitinib demostró beneficio en sobrevida global respecto a Everolimus en tumores sin componente sarcomatoide (31,6 Vs 10,5 meses).<sup>23</sup>

Para los pacientes con carcinoma papilar renal se publicó en el año 2021 el estudio SWOG 1500 que randomizó a los pacientes en 4 opciones terapéuticas: Sunitinib, Cabozantinib, Crizotinib y Savolitinib.

En dicho estudio el Cabozantinib demostró un beneficio estadísticamente significativo en sobrevida libre de progresión respecto a Sunitinib 9 meses Vs 5,6 meses (HR 0.6).<sup>24</sup>

En resumen, los esquemas sugeridos en este escenario son:

- Ensayo clínico
- Sunitinib
- Cabozantinib en carcinoma papilar renal

### 13.4 Nefrectomía Citorreductiva

La nefrectomía citorreductiva (NC) en un paciente metastásico tiende a ser paliativa y requiere estar acompañada de un tratamiento sistémico. En la actualidad solo debería indicarse la NC de manera diferida y preferentemente habiendo objetivado respuesta a la terapia sistémica en curso. Lo recién expuesto parte la evidencia demostrada en el estudio CARMENA<sup>25</sup> donde se comparó NC más Sunitinib vs. Sunitinib en paciente con riesgo intermedio o pobre por la definición del MSKCC. En dicho estudio no se constató inferioridad para la rama de Sunitinib solo. En relación a la sobrevida global la misma fue de 13.9 meses para NC vs. 18.4 meses para Sunitinib solo (HR: 0.89, 95% CI: 0.71–1.10). Otro estudio, que a pesar de tener bajo reclutamiento y sus resultados solo ser tomados a modo exploratorio, es el EORTC SURTIME. En el mismo también los resultados demostraron un beneficio a favor de diferir la NC.<sup>26</sup> Se debe tener presente que ambos estudios fueron realizados solo con antiangiogénicos.

La NC podría ser indicada de inicio en los pacientes de riesgo intermedio con un solo factor de riesgo y en casos en que los síntomas o signos locales puedan dificultar el inicio del tratamiento sistémico.

#### Bibliografía:

1. Grande Pulido, E. (2007). [Molecular biology of the clear cell renal cell carcinoma: principles for a selective treatment]. *Actas Urológicas Españolas*, 31(3), 233–243.
2. Heng, D. Y. (2009). Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 27(34), 5794–5799.
3. Motzer, R. J. (2008). Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Journal of clinical oncology*, 27(22), 3584–3590.
4. Motzer, R. J. (2013). Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England journal of medicine*, 369(8), 722–731.
5. Choueiri, T. K. (2020). Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology*, 31(8), 1030–1039.
6. Choueiri, T. K. (2021). CheckMate 9ER Investigators (2021). Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *The New England journal of medicine*, 384(9), 829–841.
7. Motzer R, Alekseev B, Rha S-Y, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384: 1289–1300.

8. Heng DY, Xie W, Regan MM et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol.* 14(2), 141-149 (2013).
9. ePoster presentado por Robert Motzer en Esmo Virtual Congress 2021. 661P- Conditional survival and 5-year follow-up in Checkmate 214: First-line nivolumab + ipilimumab versus sunitinib in advanced renal cell cancer.
10. Motzer RJ, et al. *Lancet Oncol* 2019;20:1370-1385.
11. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116-1127.
12. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. Brian I. Rini, Elizabeth R. Plimack, Viktor Stus, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15\_suppl, 4500-4500
13. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al: Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 384:829-841, 2021.
14. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) versus sunitinib (S) for advanced renal cell carcinoma (aRCC): Outcomes by baseline disease characteristics in the phase 3 CheckMate 9ER trial. Andrea B. Apolo, Thomas Powles, Mauricio Burotto, et al. *Journal of Clinical Oncology* 2021 39:15\_suppl, 4553-4553
15. Motzer RJ y cols, *N Engl J Med.* 2021 Apr 8;384(14):1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13.
16. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380: 1103-1115
17. Choueiri, T. K. (2018). Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European journal of cancer*, 94, 115-125.
18. Choueiri TK y cols, *Lancet Oncol.* 2016 Jul;17(7):917-927. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30107-3. Epub 2016 Jun 5.
19. Rini, B. I. (2011). Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)*, 378(9807), 1931-1939.
20. Motzer RJ y cols, Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. *Cancer.* 2020 Sep 15;126(18):4156-4167.
21. Amin, A. (2018). Safety and efficacy of nivolumab in combination with sunitinib or pazopanib in advanced or metastatic renal cell carcinoma: the CheckMate 016 study. *Journal for immunotherapy of cancer*, 6(1), 109.
22. Armstrong AJ y cols, *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):378-388. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00515-X. Epub 2016 Jan 13
23. Tannir NM y cols, *Eur Urol.* 2016 May;69(5):866-74. doi: 10.1016/j.eururo.2015.10.049. Epub 2015 Nov 26.
24. Pal S, Tangen C, Thompson Jr E "et al. A comparison of sunitinib with cabozantinib, crizotinib, and savolitinib for treatment of advanced papillary renal cell carcinoma: a randomised, open-label, phase 2 trial." *The Lancet.* 2021. S0140-6736(21)00152-5.
25. Mejean, A., et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*, 2018. 379: 417.
26. Bex, A., et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients with Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*, 2019. 5: 164.

## 14. SEGUIMIENTO EN CÁNCER RENAL

El objetivo del seguimiento en los pacientes con cáncer de células renal (CCR) operados o que realizaron terapias ablativas es la detección de recurrencias en forma precoz, con la intención de ofrecer tratamiento específico a la recaída y de este modo, incrementar la sobrevida global. Asimismo, se debe incluir la evaluación de la función renal y de los factores de riesgo cardiovascular, para realizar prevención de las secuelas a largo plazo.<sup>1</sup>

Existe evidencia de beneficio en sobrevida global en pacientes que fueron seguidos dentro de un protocolo de vigilancia estructurado frente a quienes no lo fueron.<sup>2</sup>

Sin embargo, actualmente, no hay consenso sobre las estrategias de seguimiento en cuanto al intervalo en que deben realizarse los estudios de imágenes, ya que es escasa la evidencia de que intervalos más cortos de seguimiento conlleven a una mejoría en la supervivencia.<sup>3</sup>

Considerando que la sobrevida global a 5 años en los estadios localizados alcanza el 93%, mientras que en los estadios localmente avanzados y/o de alto grado promedia el 71%<sup>4</sup>, es que recientemente se ha propuesto como razonable la necesidad del seguimiento, mediante un enfoque individualizado, en función del riesgo de recaída de la enfermedad.

De esta forma, el seguimiento debiera ser más frecuente en aquellos pacientes con alto riesgo (donde el riesgo de recurrencia del CR supera al riesgo de muerte no relacionada con el mismo); en comparación con aquellos de pronóstico favorable, en quienes no sería necesario un seguimiento radiológico intensivo.<sup>5,6</sup>

Del mismo modo, existen controversias acerca de la duración del seguimiento, ya que realizarlo más allá de los 5 años no resultaría costo-efectivo. Sin embargo, en algunas instituciones se propone un seguimiento a largo plazo, debido al riesgo de recaída tardía (un estudio retrospectivo sugiere que los tumores de bajo riesgo son más proclives a una recaída tardía).<sup>6</sup> Además del riesgo de desarrollar cáncer contra lateral, que se estima en 1-2% a lo largo de la vida.<sup>7</sup>

Varios autores han diseñado sistemas de puntuación y nomogramas para cuantificar la probabilidad de que los pacientes desarrollen recidivas, metástasis y mortalidad<sup>8,9,10,11</sup>. Utilizaron las características histológicas de la enfermedad, el estadio, el tratamiento instaurado, la presencia de síntomas y la edad del paciente. En un futuro próximo, probablemente el perfil genético pueda darnos un score de riesgo que oriente la metodología del seguimiento.<sup>6,12</sup>

Basada en lo expuesto anteriormente, esta guía propone el seguimiento de los pacientes en función de la siguiente estratificación del riesgo (\*):

RIESGO DE RECURRENCIA	FACTORES PRONOSTICO			
	T	N	GRADO FUHRMAN	ECOG
BAJO	1	NX-NO	1-2	0
	1	NX-NO	1-2	1 o más
INTERMEDIO	1	NX-NO	3-4	Cualquier
	2		Cualquier	Cualquier
	3		1	Cualquier
ALTO	3-4	NX-NO	2-4	Cualquier
	Cualquier	N1	cualquier	

(\*) adaptado de University of California Los Angeles integrated staging system (UISS) to determine risk of recurrence [13].

\*Adaptado de University of California Los Angeles integrated staging system (UISS) to determine risk of recurrence<sup>13</sup>.

\*\*Considerando el siguiente cuadro para el seguimiento en cáncer renal

RIESGO DE RECURRENCIA	SEGUIMIENTO								
	3m	6m	12m	18m	24m	30m	36m	>3 años	>5 años
BAJO	-	TC	-	TC	-	TC	-	TC cada 2 años	-
INTERMEDIO	-	TC	TC	-	TC	-	TC	TC anual	TC cada 2 años
ALTO	TC	TC	TC	TC	TC	-	TC	TC anual	TC cada 2 años

m = meses, TC = tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis, alternatively puede realizarse una resonancia magnética de abdomen y pelvis.

(\*\*) Adaptado de EUS Guidelines on Renal Cell Carcinoma<sup>14</sup>

### Recomendaciones:

- Realizar el seguimiento según el riesgo de recurrencia luego del tratamiento de la enfermedad localizada.
- Intensificar seguimiento en pacientes en que se realizó Nefrectomía Parcial en tumores mayores de 7 cm o con márgenes positivos.

**Bibliografía:**

1. Capitanio, U., et al. Hypertension and Cardiovascular Morbidity Following Surgery for Kidney Cancer. *Eur Urol Oncol*, 2020. 3: 209.
2. Beisland, C., et al. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol*, 2016. 34: 1087.
3. Dabestani, S., et al. Increased use of cross-sectional imaging for follow-up does not improve postrecurrence survival of surgically treated initially localized R.C.C.: results from a European multicenter database (R.E.C.U.R.). *Scand J Urol*, 2019. 53: 14.
4. SEER 18 2011–2017, All Races, Both Sexes by SEER Summary Stage 2000
5. Stewart-Merrill, S.B., et al. Oncologic Surveillance After Surgical Resection for Renal Cell Carcinoma: A Novel Risk-Based Approach. *J Clin Oncol*, 2015. 33: 4151.
6. Dabestani, S., et al. Long-term Outcomes of Follow-up for Initially Localised Clear Cell Renal Cell Carcinoma: RECUR Database Analysis. *Eur Urol Focus*, 2019. 5: 857.
7. Bani-Hani, A.H., et al. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol*, 2005. 173: 391.
8. Leibovich, B.C., 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.
9. Karakiewicz, P.I., et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*, 2007. 25: 1316.
10. Kattan, M.W., et al. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol*, 2001. 166: 63.
11. Lam, J.S., 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.
12. Rini, B.I., et al. Validation of the 16-Gene Recurrence Score in Patients with Locoregional, High-Risk Renal Cell Carcinoma from a Phase III Trial of Adjuvant Sunitinib. *Clin Cancer Res*, 2018. 24: 4407.
13. Patard, J.J., 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: 3316.
14. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4.