

Enfoque multidisciplinario sobre el tratamiento del cáncer renal en una institución oncológica

Multidisciplinary approach to the treatment of renal cancer in an oncology institution

Gustavo Villoldo, Matías Chacón, Fernando Caumont, Juan Pablo Caprini, Cesar Cardinali, Yanina Pfluger, Alberto Villaronga, Reinaldo Chacón

Instituto Oncológico Alexander Fleming. CABA, Argentina.

Introducción: Los adelantos en el conocimiento sobre cáncer renal han optimizado el abordaje diagnóstico, quirúrgico y terapéutico mediante la creación de agentes contra blancos específicos.

Objetivos: Evaluar pacientes con cáncer renal destacando datos demográficos, patológicos, quirúrgicos, de recurrencia y las modalidades terapéuticas empleadas en enfermedad metastásica. Describir la evolución clínica a través de parámetros de eficacia y seguridad para comparar con estudios randomizados. Analizar la evolución de la técnica quirúrgica de los últimos años.

Material y métodos: Análisis retrospectivo del período 2004-2012. Se realizó estadística descriptiva utilizando medianas, modelos de regresión y curvas de Kaplan-Meier para intervalo libre de enfermedad y tiempo a la progresión. Fueron analizadas las variables demográficas de la población, tratamientos locales y sistémicos con parámetros de eficacia y seguridad.

Resultados: Se analizaron los datos de 356 pacientes. La edad mediana fue de 56 años y 68% eran hombres. El 14% presentó otro tumor primario no renal (sincrónico), 14 pacientes desarrollaron otro tumor renal (metacrónico) y el 28% presentó diagnóstico incidental. 285 pacientes (80%) presentó carcinoma de células claras, con un tamaño mediano de 6,1 cm y en el 20% se observó infiltración de la grasa perirrenal. De los 298 pacientes operados, se realizó nefrectomía radical al 54% y parcial al 26%, aumentando en los últimos 2 años la incidencia de nefrectomías parciales y del abordaje laparoscópico (71% del total). Se observó recurrencia postoperatoria en 129 pacientes (43,2%). Los tratamientos utilizados en primera línea fueron los inhibidores de tirosina-quinasa (55%) con remisiones del 43-50% y un tiempo mediano a la progresión de 12,1 meses.

Conclusiones: La revisión retrospectiva de los datos en cáncer renal de una población académica que incorpora la metodología diagnóstica, la evolución del tratamiento quirúrgico y terapéutica en enfermedad localizada y avanzada, permite reproducir los datos que surgen de países centrales y de estudios clínicos randomizados.

PALABRAS CLAVE: Cáncer de riñón, nefrectomía parcial, recidiva, metástasis, tratamiento sistémico.

Introduction: Advances in the understanding of renal cancer have optimized the diagnosis, surgical and therapeutic approach by creating agents against specific targets.

Objectives: To evaluate patients with renal cancer highlighting demographic, pathologic and surgical recurrence data as well as therapeutic modalities used in metastatic disease. Describe the clinical course through efficacy and safety parameters to compare with randomized studies. To analyze the development of the surgical technique in recent years.

Material and Methods: Retrospective analysis of the period 2004-2012. Descriptive statistics were performed using medians, regression models and Kaplan-Meier curves for disease-free interval and time to progression. The demographic variables of the population and the local and systemic treatments were analyzed with efficacy and safety parameters.

Results: Data from 356 patients were analyzed. The median age was 56 years and 68% were men. The other 14% had no primary renal tumor (synchronous), 14 patients developed renal tumor (metachronous) and another 28% had incidental diagnosis. 285 patients (80%) had clear cell carcinoma, with a median size of 6.1 cm and 20% infiltration perirenal fat was observed. Of the 298 patients who underwent surgical treatment radical nephrectomy was performed in 54% and partial in 26%, increasing in the last 2 years the incidence of partial nephrectomy and laparoscopic approach (71% of total). Postoperative recurrence in 129 patients (43.2%) was observed. The treatments were the first line tyrosine kinase inhibitors (55%) with remissions of 43-50% and medium time to progression of 12.1 months.

Conclusions: The retrospective data from renal cancer in a population that incorporates academic diagnostic methodology review, the evolution of surgical and therapeutic treatment in localized and advanced disease enables the reproduction of the data arising from core countries and randomized clinical trials.

KEY WORDS: Kidney cancer, partial nephrectomy, recurrence, metastasis, systemic treatment.

INTRODUCCIÓN

El conocimiento básico en cáncer renal ha modificado sustancialmente el abordaje diagnóstico y terapéutico en la última década. Los cambios en el abordaje quirúrgico, el descubrimiento de pasos cruciales en la oncogénesis y el desarrollo de nuevas moléculas son algunos de estos avances.

El cáncer renal constituye el 3% de los tumores del adulto, representando el sexto tumor más frecuente del hombre y el octavo en la mujer¹. El tabaquismo, la obesidad y la hipertensión arterial son algunos de los factores que contribuyen a su desarrollo²⁻⁴.

El predominio es en el sexo masculino y la edad media de presentación es alrededor de los 65 años^{5,6}.

El 3% de los casos se consideran etiológicamente hereditarios y se describen diversos síndromes autosómicos dominantes⁷⁻⁹. La enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) se caracteriza por el desarrollo de múltiples tumores vascularizados incluyendo riñón, hemangioblastomas cerebelosos y feocromocitomas¹⁰. La base génica de este síndrome se encuentra en la mutación del gen supresor de tumor localizado en el cromosoma 3 (3p25-26)¹¹.

Otros síndromes asociados son: carcinoma papilar en mutaciones del gen que codifica para la fumarato hidratasa, activación del oncogen MET, mutaciones en el gen Birt Hogg Dubé¹²⁻¹⁵.

La utilización masiva de imagenología en la población general ha permitido el incremento en la detección de masas renales sin remarcar un beneficio concreto en supervivencia cáncer específico.

La sintomatología más frecuente es la hematuria, el dolor abdominal y la palpación de masas tumorales.

La imagenología diagnóstica más utilizada es la tomografía computada con contraste intravenoso.

El subtipo histológico predominante es el carcinoma de células claras en el 75% de los casos y el grado histológico está basado en el sistema de Fuhrman, fundado en la morfología nuclear¹⁶. El resto de los tipos histológicos está compuesto por los carcinomas papilares, cromóforos, medulares y de los conductos colectores. También se puede destacar la presencia de diferenciación sarcomatoide que remeda estructuras mesenquimáticas que implican mayor agresividad clínica^{17,18}.

El abordaje quirúrgico con criterio curativo puede realizarse a cielo abierto o laparoscópico y tanto la nefrectomía radical como parcial han demostrado resultados oncológicos similares¹⁹.

El beneficio de la linfadenectomía es controvertido así como la radioterapia adyuvante²⁰⁻²².

A pesar de la validación de factores pronósticos establecidos (performance status, TNM), identificando pacientes de alto riesgo de recurrencia, no hay demostración científica de beneficio con tratamientos adyuvantes²³⁻²⁵.

La cirugía en enfermedad metastásica es factible en el 2-3% (metástasis únicas) de los casos, considerando variables pronósticas positivas al prolongado intervalo libre de enfermedad entre la cirugía primaria y la recurrencia, y la presencia de enfermedad pulmonar resecable y de bajo volumen^{26,27}.

Entre los factores pronósticos en enfermedad metastásica se destaca el performance status. Existe validación de un score basado en pacientes tratados con citoquinas que resaltan la anemia, el mal performance status, la hipercalcemia, LDH elevada y la ausencia de nefrectomía como factores adversos²⁸. En la era de las terapias dirigidas, la presencia de neutrofilia y trombocitosis contribuyen a un pobre pronóstico en enfermedad metastásica²⁹.

Históricamente, el tratamiento sistémico en cáncer renal se basó en la inmunoterapia, con respuestas prolongadas a la interleuquina-2 intravenosa pero en población seleccionada y a expensas de toxicidades severas. El interferón no demostró ventajas en supervivencia respecto a otros agentes a pesar de haber sido utilizado como un estándar hasta fines del 2005, fecha en que los nuevos agentes contra blancos dirigidos comenzaron a utilizarse en la práctica cotidiana³⁰⁻³⁵.

La biología molecular del cáncer renal ha demostrado que el rol del VEGF (factor del crecimiento del endotelio vascular) y el mTOR (blanco mamífero de la rapamicina) es trascendente en su desarrollo a través de la necesidad de la neovascularización en un medio hipóxico y con trastornos en la nutrición celular³⁶⁻³⁸.

Las drogas dirigidas contra el receptor VEGF y la tirosina-quinasa del VEGF han sido aprobadas en nuestro medio desde fines del 2005: sorafenib, sunitinib, bevacizumab + interferón, pazopanib, axitinib y los inhibidores del mTOR, temsirolimus y everolimus. El racional de aprobación de los diversos fármacos se ha basado en estudios de fase 3 con apropiado número de pacientes³⁹⁻⁴⁹.

El tiempo a la progresión mediano de los distintos fármacos en primera línea es cercano a los 10-12 meses, con supervivencia alrededor de los 24 meses, duplicando las series históricas en pacientes con tu-

mores renales tratados con interferón. Las segundas líneas presentan menor tiempo a la progresión, entre los 4-6 meses, redundando en el mecanismo de acción de la primera línea o bien cambiando el blanco terapéutico⁴⁴⁻⁴⁹.

OBJETIVOS

El objetivo del presente estudio es evaluar retrospectivamente los datos de pacientes con cáncer de riñón, destacando los datos demográficos, patológicos, quirúrgicos y de recurrencia, así como las modalidades terapéuticas empleadas en enfermedad localizada y metastásica. Describir la evolución clínica a través de parámetros de eficacia y seguridad. Realizar un análisis detallado en la evolución de la técnica quirúrgica desarrollada en los últimos 2 años para establecer la tendencia del tipo de cirugía que fue empleada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó retrospectivamente el período 2004-2012, censando pacientes con cáncer renal ingresados al Instituto Alexander Fleming a través del servicio de Oncología Clínica y Urología Oncológica. Dado el carácter retrospectivo del análisis, se incluyeron pacientes no consecutivos pero con la evaluación homogénea del mismo grupo tratante oncológico y quirúrgico a través del período de tiempo reportado. El análisis estadístico descriptivo se realizó a través del cálculo de medianas, modelos de regresión y curvas de Kaplan-Meier para intervalo libre de enfermedad y tiempo a la progresión. Fueron analizadas las variables demográficas de la población, la descripción histológica, el abordaje terapéutico quirúrgico, los patrones de recurrencia y los tratamientos sistémicos y locales en enfermedad avanzada. Se evaluaron respuestas objetivas en base a criterios RECIST 1.01 (criterios de valoración de respuesta en tumores sólidos) en controles tomográficos luego de al menos 6 semanas de tratamiento. El beneficio clínico fue determinado como el porcentaje de pacientes que obtuvieron respuesta (parcial o completa) o estabilidad de enfermedad.

Se definió tiempo a la progresión como el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento sistémico o quirúrgico en enfermedad avanzada hasta la progresión de la enfermedad, en base a criterios antedichos. Los datos de toxicidad fueron obtenidos de las evoluciones de los médicos tratantes.

RESULTADOS

Fueron evaluados 417 pacientes que concurren al Instituto Fleming entre mayo del 2004 y mayo del 2012. Se analizaron las historias clínicas de 356 pacientes; en los 61 restantes los datos eran incompletos tanto para la descripción demográfica inicial como para la evolución clínica.

Datos demográficos: la mediana de edad fue de 56 años (rango 17 a 86) en una población constituida por 242 hombres (68%) y 114 mujeres (32%). El 14% de la población (n 39) presentó otro tumor primario (sincrónico) además del renal, siendo cáncer de próstata y mama los más frecuentes, 10 y 7 casos respectivamente. Además hubo 4 pacientes con linfoma no Hodgkin, 4 con carcinoma transicional de vejiga, 2 cáncer de colon, 2 melanomas y 1 caso de cada uno de las siguientes neoplasias o localizaciones: gástrico, seminoma, endometrio, páncreas, laringe, tiroides, neuroendocrino gastroentero-pancreático, pulmón, glioblastoma multiforme, sarcoma de partes blandas y cabeza y cuello. En la mayoría de los casos, el hallazgo del tumor renal o del otro primario fue incidental durante la estadificación o durante el seguimiento. Catorce pacientes desarrollaron un segundo tumor renal homolateral y/o contralateral (metacrónico).

Ocho de los 356 pacientes (2,8%) tenían familiares en primer grado con cáncer renal y en 1 sólo caso se realizó la búsqueda de mutaciones del gen von Hippel-Lindau, con resultado negativo.

Presentación clínica (Cuadro 1)

El hallazgo incidental de los tumores renales (28%) fue el evento más frecuente en el grupo de pacientes analizado. El dolor por masa tumoral y hematuria fueron los síntomas presentados en el 24% de los casos. El dato de signos y síntomas iniciales no fue expresamente remarcado en la historia clínica de 124 casos.

Presentación clínica		
Desconocido	35%	(n: 124)
Incidentaloma	28%	(n: 101)
Dolor	13%	(n: 47)
Hematuria	11%	(n: 41)
Relacionado a metástasis	5%	(n: 29)
Seguimiento por otra patología	1%	(n: 4)
Otros	6%	(n: 20)

Cuadro 1. *Presentación clínica.*

Histopatología

El subtipo histológico de carcinoma a células claras constituyó el más frecuente en nuestra población (285 casos, 80%), seguido por el papilar tipo 1 en 12 casos (3,5%), cromóforo en 6 casos (1,5%) y 1% oncocitoma y de los túbulos colectores de Bellini. En 8 casos (3%) presentaron características sarcomatoides. No hubo asociación entre subtipos histológicos y edad a la presentación.

El tamaño mediano de los tumores renales primarios fue de 6,15 cm (rango 1-18 cm), escala de Fuhrman evaluable en 158 pacientes (I 10%, II 64%, III 19% y IV 7%).

Se evidenció compromiso capsular en 123 de 244 piezas quirúrgicas (50,4%). La infiltración de la grasa perirrenal fue en el 20% de los casos (48 de 238).

El 10% de los casos (24 de 237) presentó trombo en la vena renal y/o cava. Sobre un total evaluable de 233 pacientes, 4 (1,7%) presentaron márgenes patológicos comprometidos en la pieza de resección, siendo 1 caso un paciente monorreño cuya ampliación obligaba a la nefrectomía radical y los 3 casos restantes eran T4 con compromiso de órganos vecinos (Tabla 1).

Anatomía patológica	
Tamaño (md)	6,15 cm (1-18)
Fuhrman (n: 158)	
1	10% (n: 15)
2	64% (n: 101)
3	19% (n: 30)
4	7% (n: 12)
Compromiso capsular (n: 244)	
Sí	50,4% (n: 123)
No	49,6% (n: 121)
Compromiso de grasa (n: 238)	
Sí	20% (n: 48)
No	80% (n: 190)
Trombo en vena (n: 237)	
Sí	10% (n: 24)
No	90% (n: 213)
Compromiso hilar (n: 233)	
Sí	16% (n: 38)
No	84% (n: 195)
Compromiso del margen (n: 233)	
Sí	1,7% (n: 4)
No	98,3% (n: 229)

Tabla 1. Anatomía patológica.

Estadios

El 38% (n 63) de los pacientes presentaron estadio I, 17% estadio II, 8% III, 19% (n 68) IV y fue desconocido en 63 pacientes.

Procedimientos quirúrgicos en enfermedad limitada

Sobre un total de 307 pacientes evaluables, no accedieron a cirugía 9 casos (3%) por la presencia de enfermedad metastásica sintomática y voluminosa. Fueron operados 298 pacientes (97%). La técnica más frecuentemente empleada fue la nefrectomía radical abierta en más de la mitad de los pacientes (Tabla 2).

Técnica quirúrgica		
Nefrectomía Radical abierta	54%	(n: 166)
Nefrectomía Parcial abierta	16%	(n: 51)
Nefrectomía + trombectomía	3%	(n: 10)
Nefrectomía radical laparoscópica	8%	(n: 24)
Nefrectomía parcial laparoscópica	9%	(n: 27)
Nefrectomía de citoreducción en pte mts	7%	(n: 20)

Tabla 2. Técnica quirúrgica.

Realizando un subanálisis a este respecto, se fueron modificando los datos en los últimos cinco años respecto al abordaje quirúrgico empleado en virtud de la experiencia del grupo quirúrgico.

La cantidad de nefrectomías parciales ha aumentado considerando el porcentaje del total de nefrectomías en los últimos 2 años (2011-2012) y el abordaje laparoscópico ha ganado un terreno de preponderancia (Tabla 3).

Técnica quirúrgica		
Nefrectomía Radical abierta	18%	(n: 10)
Nefrectomía Parcial abierta	11%	(n: 6)
Nefrectomía radical laparoscópica	36%	(n: 19)
Nefrectomía parcial laparoscópica	35%	(n: 18)

Tabla 3. Técnicas quirúrgicas durante período 2011-2012.

El 25% de las nefrectomías fueron parciales si tomamos la totalidad de la serie, y si consideramos el último período esta cifra asciende casi al 46%. En este lapso de tiempo el 71% de las cirugías fueron abordadas por vía laparoscópica.

Adyuvancia

Solamente 24 pacientes recibieron tratamiento radiante adyuvante, en relación a la presencia de compromiso ganglionar o infiltración de la cápsula y/o grasa. Seis pacientes participaron en estudios clínicos con tratamientos sistémicos.

Patrones de recurrencia

El seguimiento mediano de la población fue de 54 meses (rango 8-112). De los pacientes que debutaron con

estadio IV, 36 tenían compromiso de 1 localización, 16 en 2 sitios y 9 en 3. Los sitios más frecuentemente afectados fueron: pulmón 39 casos, hueso 29, suprarrenal 8, cerebro 6, partes blandas 1.

De los pacientes que recayeron luego de la cirugía (129 de 298, 43,2%), 75 presentaron una localización metastásica, 37 en 2 sitios, 15 pacientes 3 y 4 sitios en sólo 2 casos. El patrón predominante fue el pulmonar en 69 pacientes, óseo 35, ganglionar 29, local 24, hepático 11, suprarrenal 10, partes blandas 8, cerebro 7 y en otros sitios 6 casos. El intervalo libre de enfermedad mediano fue de 16 meses (rango 2-75). El estadio tumoral al diagnóstico fue la única variable estadísticamente significativa ($p < 0,04$) en el análisis univariado para recurrencia.

Tratamientos en enfermedad metastásica o recurrente

La estrategia inicial en los pacientes con enfermedad metastásica de inicio (n 68) fue cirugía en 2 casos, radioterapia en 10 pacientes, tratamiento sistémico en 48 y combinaciones entre las distintas modalidades en 12 (Tabla 4).

Aquellos pacientes que recurrieron posteriormente a la cirugía primaria (n 129), recibieron radiación, cirugía y tratamiento sistémico en 34, 33 y 105 pacientes respectivamente (Tabla 4).

Tratamientos en enfermedad avanzada			
	Radioterapia	Cirugía	Sistémico
Mtts inicio	22 ptes	2 ptes	50 ptes
1° recaída	34 ptes	33 ptes	105 ptes
2° recaída/progresión	22 ptes	13 ptes	63 ptes
3° recaída/progresión	10 ptes	4 ptes	34 ptes
4° recaída/progresión	6 ptes	0 ptes	13 ptes

Tabla 4. Tratamiento de enfermedad avanzada.

En las sucesivas recaídas, el tratamiento sistémico predominó respecto a los tratamientos locales, tanto en segunda, tercera o cuarta recaída o progresión.

Las cirugías dominantes en enfermedad metastásica fueron las metastasectomías pulmonares (n 10) y el rescate de recurrencias locorregionales (n 9). El número de cirugías fue decreciente en relación a las sucesivas recaídas o progresiones.

El acceso a los tratamientos sistémicos se ha ido modificando a lo largo de los años. La interleuquina 2 y el interferón se encuentran en la práctica oncológica desde hace 20 años. Las drogas blanco-específicas han ingresado en la práctica asistencial en los últimos 8 años.

En aquellos pacientes que presentaron enfermedad metastásica al diagnóstico y primera recurrencia, el tratamiento sistémico más utilizado fue la indicación de inhibidores de tirosina-quinasa en 90 de los 155 pacientes evaluables en primera línea (58%) (Tabla 5).

	Mts de inicio n 50 (%)	1° recaída n 105 (%)	2° línea n 63 (%)	3° línea n 34 (%)	4° línea n 13 (%)
Sunitinib	18 (36%)	47 (45%)	23 (36%)	12 (35%)	5 (38%)
Pazopanib	12 (24%)	9 (8%)	8 (12%)	7 (21%)	2 (15,5%)
Interferón + Bevacizumab	1 (2%)	3 (3%)	1 (1,5%)	-	-
Sorafenib	1 (2%)	3 (3%)	13 (21%)	8 (23%)	4 (31%)
Interferón	9 (18%)	20 (19%)	3 (5%)	1 (3%)	2 (15,5%)
Everolimus	2 (12%)	5 (4,5%)	6 (10%)	3 (9%)	-
Interleuquina 2	5 (10%)	3 (3%)	2 (3%)	-	-
Interferón + interleuquina 2	2 (4%)	5 (4,5%)	1 (1,5%)	1 (3%)	-
Otros*	0	10 (10%)	6 (10%)	2 (6%)	-

*Otros incluye: talidomida, agentes quimioterápicos.

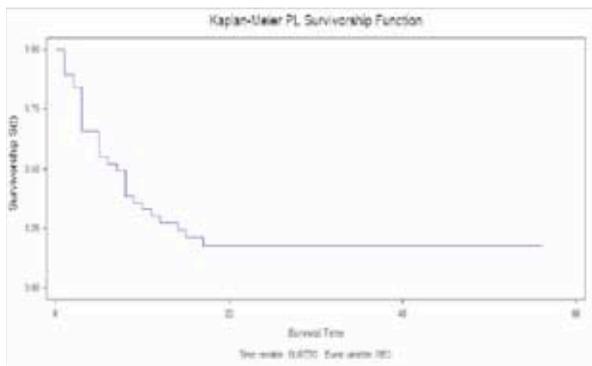
Tabla 5. Agentes utilizados en enfermedad sistémica.

Las citoquinas fueron administradas en 48 pacientes en primera línea (31%), reflejando el carácter observacional del estudio en la era previa a los agentes antiangiogénicos. Cuarenta y dos pacientes expuestos a citoquinas pertenecieron al período de análisis 2005-2007.

La decisión terapéutica en primera línea fue realizada en base a criterios asistenciales y clínicos, así como relacionada a la disponibilidad de los fármacos.

Entre los inhibidores de tirosina-quinasa utilizados en primera línea se destacaron el sunitinib y el pazopanib en 86 pacientes (55,5%). La dosis mediana fue de 50 mg por 4 semanas con 2 de descanso para el sunitinib y 800 mg para el pazopanib. Las respuestas objetivas obtenidas con sunitinib (39 evaluables por RECIST) fueron: respuesta completa 1 caso, 16 pacientes respuesta parcial (41%), enfermedad estable en 17 pacientes (43,5%) y progresión de enfermedad fue de 5 casos (13%). Los pacientes que recibieron pazopanib y fueron evaluables con criterios RECIST (12), presentaron: respuesta completa 3 pacientes (25%), respuesta parcial 3 casos (25%), enfermedad estable 5 pacientes (41%). El tiempo mediano a la progresión en este grupo de pacientes fue de 12,1 meses (rango 1-66) (Curva 1).

Las toxicidades más frecuentes en primera línea, considerando todos los grados del CTC (Common Toxicity Criteria) fueron astenia (16 pacientes), hipertensión arterial (n 16), diarrea (n 15), mucositis (n 12) y síndrome mano-pie en 5 pacientes de los 65 tratados con sunitinib. En el caso del pazopanib, las toxicidades más reportadas fueron astenia, hiperten-



Curva 1. Tiempo a la progresión de los inhibidores de tiro-sina-quinasa en primera línea de cáncer renal.

sión, hipopigmentación de cabello y diarrea. En el grupo que recibió interferón a dosis de 5.000.000 unidades internacionales 3 veces por semana, el síntoma más frecuente fue fiebre y decaimiento. Se detalla en la **Tabla 7** la reducción de dosis como maniobra más frecuente para el manejo de las toxicidades.

Todos los grados	Sunitinib n 65	Pazopanib n 21	Interferón + Bevacizumab n 4	Interferón n 29	Everolimus n 7
Astenia	24%	57%	75%	17%	-
HTA	24%	33%	50%	-	-
Diarrea	23%	42%	-	3%	-
Mucositis	18%	23%	-	-	14%
Hand-foot	17%	9%	-	-	-
Piel amarilla	7%	-	-	-	-
Hipopigmentación de pelo	1,5%	23%	-	-	-
Hipotiroidismo	6%	4,7%	-	-	-
Depresión	-	-	-	-	-
Otras	-	-	25%	13%	-

Tabla 6. Toxicidad de primera línea.

Agentes utilizados en segunda línea

Las drogas empleadas en nuestra población también se relacionaron con las sucesivas aprobaciones de medicamentos más específicos, por lo tanto gran parte de los pacientes evaluados habían recibido citoquinas en primera línea. Las drogas más empleadas fueron sunitinib 36%, sorafenib 21%, pazopanib 12% y everolimus 10%, con un tiempo mediano a la progresión de 10,8 meses (rango 2-40), con estabilidad de respuesta como mejor parámetro de eficacia. Dado el escaso número de pacientes por subgrupos no se halló ninguna correlación estadística entre respuesta y tiempo a la progresión, ni respuesta a la primera línea con respuesta o tiempo a la progresión de la segunda línea. No hubo eventos tóxicos severos, pero se utilizó la reducción de la dosis en el 50% de los casos para atenuar toxicidad.

	Sunitinib n 65	Pazopanib n 21	Interferón + Bevacizumab n 4	Interferón n 29	Everolimus n 7
Reducción dosis	32%	28,5%	25%	17%	-
Interrupción	12%	9,5%	25%	3,4%	-
Suspensión	18,4%	9,5%	25%	3,4%	-

Tabla 7. Modificación de dosis en primera línea.

Cabe recalcar que de 155 pacientes que fueron expuestos a primera línea, accedieron 63 (40,6%) a una segunda línea de tratamiento.

En tercera línea, los agentes más empleados fueron sunitinib y sorafenib con estabilidad de respuesta como mejor evidencia de beneficio clínico a expensas de toxicidades manejables. El tiempo a la progresión fue 5,6 meses (rango 1-7). En este caso la tercera línea fue administrada en 34 de 63 pacientes (54%) que progresaron a una segunda línea, siendo sunitinib, sorafenib y pazopanib las drogas más utilizadas.

En cuarta línea, el escenario fue similar en la selección de los agentes a lo narrado en tercera línea con sunitinib, sorafenib y pazopanib como drogas más utilizadas y con respuestas inferiores al 10% y tiempo a la progresión de 4,1 meses (rango 1-5).

En ninguna de las líneas de tratamiento hubo mortalidad relacionada al tratamiento.

DISCUSIÓN

El mayor conocimiento patológico, molecular y los adelantos en técnica o abordaje quirúrgico y los avances presentados en los últimos 10 años en el tratamiento del carcinoma renal de células claras metastásico han sido clínicamente significativos.

En el presente estudio retrospectivo correspondiente a una sola institución académica, describimos el perfil demográfico y terapéutico de una población con acceso a los estándares disponibles actuales. Coincidente con la bibliografía disponible, el predominio fue en hombres y la histología fue de células claras en el 80% de los casos. La edad fue menor a lo reportado en otras series (65 versus 56 en nuestro reporte) y elevado el número de incidentalomas al diagnóstico (28%). A pesar del diagnóstico incidental, el tamaño mediano de los tumores fue de 6 cm.

El hallazgo de 14% de otras neoplasias además del cáncer renal es un dato a remarcar, considerando que se trató de los 2 tumores más frecuentes en la población general (mama y próstata). La asociación de 8 pacientes (2,8%) con familiares de primer grado con cáncer renal se superpone con los datos publicados históricamente.

En relación a las cirugías realizadas con criterio curativo, al igual que en los centros de gran volumen, es creciente el número de resecciones parciales mínimamente invasivas (25% en nuestra serie). Debido a la escasa evidencia de beneficio clínico con tratamientos adyuvantes, reportamos 8% de pacientes sometidos a radioterapia y sólo 6 casos con terapia sistémica incluidos en estudios clínicos.

También es similar a lo reportado por las distintas series la presentación de tumores renales con metástasis sincrónicas en el 19% de los casos y la recurrencia en el 44%, con patrones de recidiva pulmonar y ósea como los más predominantes.

En nuestra población, las citoquinas fueron utilizadas en el 31% de la población expuesta a primera línea. El elevado porcentaje de pacientes con citoquinas radica en que el análisis se remite a pacientes tratados desde el año 2004, momento en que solamente se disponía de interleuquina-2 e interferón. La interleuquina-2 en altas dosis fue aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en 1992 en base a resultados de un estudio Fase II que evidenció respuestas completas en un 7% de los pacientes tratados, con remisiones de larga duración; sin embargo, su uso en la práctica clínica ha sido limitado debido a su toxicidad, fundamentalmente cardiorrespiratoria⁵⁰⁻⁵¹. En nuestra población, la administración fue subcutánea y en dosis intermedias. El Interferón α fue aplicado en forma subcutánea en todos los casos y con dosis variables. Los estudios han demostrado bajas tasas de respuesta, aunque con mejor perfil de toxicidad que la interleuquina-2⁵².

El 58% de los pacientes recibió tratamiento antiangiogénico, disponible en nuestro medio desde el 2006. La base racional establecida en la década del '70 por Folkman determinaba el proceso de neovascularización como un evento biológico trascendente en el crecimiento tumoral en distintos modelos tumorales, entre ellos el carcinoma renal⁵³.

Por otro lado, diferentes estudios evidenciaron mutaciones en el gen VHL (involucrado en la patogénesis del Sme. de von Hippel-Lindau) en el 50-60% de los casos de tumores esporádicos. La proteína codificada por este gen estabiliza un complejo proteico (junto a otras como la Elongina B y C) que regula la degradación del factor inducido por hipoxia alfa (HIF- α). La ausencia de la proteína VHL y el consecutivo aumento de HIF- α que, actuando como factor de transcripción, conlleva una mayor expresión de VEGF y PDGF, factores que, actuando como ligandos de receptores tirosina-quinasa de membrana de

células endoteliales y pericitos vasculares, estimulan la angiogénesis tumoral (neovascularización)⁵⁴⁻⁵⁵.

Las drogas blanco-específicas fueron incorporadas progresivamente en nuestro cuidado cotidiano de los pacientes desde el año 2006. Sorafenib y sunitinib fueron las primeras, continuando con el bevacizumab y el pazopanib. En segunda línea, la última droga aprobada que inhibe específicamente la tirosina-quinasa VEGF fue el axitinib. Las otras dos moléculas inhibitoras del mTOR disponibles son el temsirolimus y el everolimus.

La mayoría de los pacientes (86 de 90) recibieron en primera línea sunitinib o pazopanib, obteniendo los parámetros de eficacia en control de la enfermedad del 80% tal como se ha referido en los estudios de fase 3 publicados³⁷⁻⁴⁹.

Fueron obtenidas 4 respuestas completas en primera línea, tres con pazopanib y una con sunitinib, en pacientes con patrón pulmonar. Si bien las respuestas completas no son frecuentes en tratamiento con inhibidores de tirosina-quinasa, hay evidencia publicada retrospectiva que describe ausencia de factores predictores clínicos y moleculares. Asimismo, el tiempo a la progresión de 12 meses obtenido en nuestro análisis es similar a lo reportado.

El reporte de toxicidades está sesgado por el carácter retrospectivo del análisis y la falta de registro de los eventos en base a los criterios estándar del CTC (Common Toxicity Criteria). A pesar del sesgo mencionado, las toxicidades más frecuentes del sunitinib y el pazopanib fueron las mismas que las descritas en los estudios clínicos randomizados. Se realizó reducción de dosis en 21 de 65 pacientes con sunitinib y en 6 de 21 pacientes con pazopanib con el objetivo de sostener el tratamiento y no realizar suspensión o interrupción de los mismos.

Los resultados en nuestra serie respecto a segunda línea fueron superiores en términos de tiempo a la progresión (10,8 meses) respecto a los reportados en los estudios clínicos de segunda línea en cáncer renal. Probablemente, una de las razones es que gran parte de la población había utilizado una citoquina en primera línea y el tratamiento anti-VEGF fue en segunda. Las drogas anti-VEGF en segunda línea fueron utilizadas en el 69% de los casos, sunitinib 36%, sorafenib 21% y pazopanib 12%. Solamente el 10% recibió inhibidores de mTOR como segunda línea de tratamiento. El acceso a segunda línea fue del 40,6% de los pacientes que recibieron una primera línea de tratamiento. Las subsecuentes líneas terapéuticas fue-

ron disminuyendo en número de pacientes y, por lo tanto, la interpretación de los resultados es compleja y con escasa relevancia clínica-estadística.

Relativo a las prácticas quirúrgicas realizadas en el Instituto, se hace una mención especial a la evolución de la técnica.

Se ha producido un aumento significativo en la cantidad de nefrectomías parciales laparoscópicas en un intento de realizar una cirugía conservadora de nefronas mediante un abordaje mínimamente invasivo. Se puede apreciar en el análisis de los datos obtenidos de las cirugías realizadas, que más de la mitad de las nefrectomías parciales laparoscópicas fueron realizadas en el período 2011-2012. Creemos que esta variable tiene que ver con el aprendizaje y familiaridad del equipo quirúrgico con esta técnica compleja.

La evolución de la técnica de nefrectomía laparoscópica pasó de nefrectomía radical a nefrectomía parcial con clampeo y luego a nefrectomía parcial sin isquemia (sin clampeo). El objetivo es minimizar el tiempo de isquemia con diferentes alternativas: ya sea mediante un clampeo tardío o realizando nefrectomías parciales sin clampeo vascular. No siempre está indicado realizar una cirugía conservadora de nefronas sin clampeo vascular. Dependiendo de la anatomía del árbol vascular renal y de los vasos nutricios del tumor y las características inherentes a la morfología tumoral (Score de RENAL: sistema de puntuación que cuantifica la anatomía relevante de las masas renales) que pueden llevar a la necesidad de realizar una cirugía parcial laparoscópica con clampeo. El beneficio de la cirugía sin clampeo vascular presenta ventajas claras aportadas por la literatura mundial⁵⁶⁻⁵⁹.

El abordaje multidisciplinario en el manejo del tratamiento del cáncer renal metastásico obliga a las diversas especialidades (cirujanos, clínicos, oncólogos, dermatólogos, cardiólogos, endocrinólogos y enfermeros especialistas) a interactuar en forma continua para brindar el apropiado soporte en el manejo de los eventos colaterales de las prácticas cotidianas.

La debilidad fundamental de nuestros resultados surge de la naturaleza retrospectiva de los datos analizados, el sesgo de ir seleccionando agentes terapéuticos en la medida que son aprobados y la falta de información completa demográfica o de factores pronósticos o predictivos de la población estudiada.

CONCLUSIONES

Creemos que es relevante obtener información local

acerca de cáncer renal de una población tratada en un centro académico, con lineamientos para el tratamiento de la enfermedad en todos sus estadios, con el objetivo de comparar los resultados con el estándar actual de cuidado, reflejados en estudios de referencia mundial.

Consideramos que la revisión retrospectiva de los datos sobre cáncer renal en nuestra institución, en cuanto a la metodología diagnóstica y terapéutica en enfermedad localizada y avanzada, es comparable con la información que surge de países centrales y de estudios clínicos randomizados.

Por otro lado, se puede ver la evolución del tratamiento quirúrgico en relación con la técnica de nefrectomía; desde la cirugía convencional abierta a nefrectomía parcial laparoscópica sin isquemia (sin clampeo) ha minimizando el tiempo de isquemia con diferentes alternativas, aportando un claro beneficio a la sobrevida global de los pacientes disminuyendo el riesgo de insuficiencia renal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer Statistics, 2013. *CA Cancer J Clin* 2013;63:11-30.
2. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005;114:101-108.
3. van Dijk BA, Schouten LJ, Kiemeny LA, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Relation of height, body mass, energy intake, and physical activity to risk of renal cell carcinoma: results from the Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160:1159-1167.
4. McLaughlin JK, Chow WH, Mandel JS, y cols. International renal-cell cancer study. VIII. Role of diuretics, other anti-hypertensive medications and hypertension. *Int J Cancer*. 1995;63:216-221.
5. Decastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, clinical staging, and presentation of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008;35:581-592.
6. Ries LAG, Melbert D, Krapcho M, y cols. SEER cancer statistics review, 1975-2004, National Cancer Institute. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004. Accessed June 6, 2013.

7. Maher ER. Inherited renal cell carcinoma. *Br J Urol*. 1996;78:542-545.
8. Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, y cols. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer*. 2002;100:476-479.
9. Linehan WM, Walther MM, Zbar B. The genetic basis of cancer of the kidney. *J Urol*. 2003;170:2163-2172.
10. Lonser RR, Glenn GM, Walther M, y cols. von Hippel-Lindau disease. *Lancet*. 2003;361:2059-2067.
11. Latif F, Tory K, Gnarr J, y cols. Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*. 1993;260:1317-1320.
12. Schmidt L, Duh FM, Chen F, y cols. Germline and somatic mutations in the tyrosine kinase domain of the MET proto-oncogene in papillary renal carcinomas. *Nat Genet*. 1997;16:68-73.
13. Nickerson ML, Warren MB, Toro JR, y cols. Mutations in a novel gene lead to kidney tumors, lung wall defects, and benign tumors of the hair follicle in patients with the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Cancer Cell*. 2002;2:157-164.
14. Adley BP, Smith ND, Nayar R, Yang XJ. Birt-Hogg-Dubé syndrome: clinic-pathologic findings and genetic alterations. *Arch Pathol Lab Med*. 2006;130:1865-1870.
15. Pavlovich CP, Walther MM, Eyler RA, y cols. Renal tumors in the Birt-Hogg-Dubé syndrome. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1542-1552.
16. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982;6:655-663.
17. Cheville JC, Lohse CM, Zincke H, y cols. Sarcomatoid renal cell carcinoma: an examination of underlying histologic subtype and an analysis of associations with patient outcome. *Am J Surg Pathol*. 2004;28:435-441.
18. Farrow GM, Harrison EG Jr, Utz DC. Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults: 3. *Cancer*. 1968;22:556-563.
19. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol*. 2004;171:1066-1070.
20. Kjaer M, Frederiksen PL, Engelholm SA. Postoperative radiotherapy in stage II and III renal adenocarcinoma: a randomized trial by the Copenhagen Renal Cancer Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1987;13:665-672.
21. Makarewicz R, Zarzycka M, Kulińska G, Windorbska W. The value of postoperative radiotherapy in advanced renal cell cancer. *Neoplasma*. 1998;45:380-383.
22. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, y cols. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori*. 2002;88:500-502.
23. Pizzocaro G, Piva L, Colavita M, y cols. Interferon adjuvant to radical nephrectomy in Robson stages II and III renal cell carcinoma: a multicentric randomized study. *J Clin Oncol*. 2001;19:425-431.
24. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, y cols. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol*. 2003;21:3133-3140.
25. Murthy SC, Kim K, Rice TW, y cols. Can we predict long-term survival after pulmonary metastasectomy for renal cell carcinoma? *Ann Thorac Surg*. 2005;79:996-1003.
26. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, y cols. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17:2530-2540.
27. Heng DY, Xie W, Regan MM, y cols. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27:5794-5799.
28. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, y cols.

- Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005;23:133-141.
29. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, y cols. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med.* 2003;349:427-434.
 30. Negrier S, Escudier B, Lasset C, y cols. Recombinant human interleukin-2, recombinant human interferon alfa-2a, or both in metastatic renal-cell carcinoma. Groupe Français d'Immunothérapie. *N Engl J Med.* 1998;338:1272-1278.
 31. Porzolt F, Messerer D, Hautmann R, y cols. Treatment of advanced renal cell cancer with recombinant interferon alpha as a single agent and in combination with medroxyprogesterone acetate: a randomized multicenter trial. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1988;114:95-100.
 32. Motzer RJ, Murphy BA, Bacik J, y cols. Phase III trial of interferon alfa-2a with or without 13-cis-retinoic acid for patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2000;18:2972-2980.
 33. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, y cols. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 1999;17:2521-2529.
 34. Kibel A, Iliopoulos O, DeCaprio JA, Kaelin WG Jr. Binding of the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein to Elongin B and C. *Science.* 1995;269:1444-1446.
 35. Maxwell PH, Wiesener MS, Chang GW, y cols. The tumour suppressor protein VHL targets hypoxia-inducible factors for oxygen-dependent proteolysis. *Nature.* 1999;399:271-275.
 36. Cockman ME, Masson N, Mole DR, y cols. Hypoxia inducible factor-alpha binding and ubiquitylation by the von Hippel-Lindau tumor suppressor protein. *J Biol Chem.* 2000;275:25733-25741.
 37. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, y cols. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:16-24.
 38. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM, y cols. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA.* 2006;295:2516-2524.
 39. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, y cols. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:115-124.
 40. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, y cols. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-1068.
 41. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, y cols. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27:3584-3590.
 42. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, y cols. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:125-134.
 43. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, y cols. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomized phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931-1939.
 44. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, y cols. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008;26:5422-5428.
 45. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, y cols. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 ;370:2103-2111.
 46. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, y cols. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007;356:2271-2281.
 47. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, y cols. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal

- cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer*. 2010;116:4256-4265.
48. Motzer RJ, Hutson TE, Olsen MR, y cols. Randomized phase II trial of sunitinib on an intermittent versus continuous dosing schedule as first-line therapy for advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30:1371-1377.
 49. Motzer R, Hudson T, Reeves J, y cols. Randomized, open-label, phase III trial of pazopanib versus sunitinib in first-line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma (MRCC): results of the COMPARZ trial. Program and abstracts of the European Society for Medical Oncology 2012 Annual Meeting; September 28 - October 2, 2012; Vienna, Austria. Abstract LBA8.
 50. Fyfe GA, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Longterm response data for 255 patients with metastatic renal cell carcinoma treated with high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 1996;14:2410-1.
 51. Kammula US, Whitte DE, Rosenberg SA. Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. *Cancer* 1998;83:797-805.
 52. Medical Research Council and Collaborators: Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:14-17.
 53. Folkman J, Bach M, Rowe J, y cols. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
 54. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, y cols. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet* 1994 7:85-90
 55. Iliopoulos O, Kibel A, Gay S, y cols. Tumor suppression by the human von Hippel-Lindau gene product. *Nat Med* 1995;1:822-826.
 56. Satasivam P, Rajarubendra N, Chia PH, Munshey A, Sengupta S, Bolton D. Trends in the use of of nephron-sparing surgery (NSS) at an Australian tertiary referral centre: an analysis of surgical decision-making using the R.E.N.A.L. nephrometry scoring system. *BJU Int*. 2011 Jun; 109:1341-1344.
 57. Abreu AL, Gill IS, Desai MM: Zero-ischaemia robotic partial nephrectomy (RPN) for hilar tumours. *BJU Int*. 2011 Sep;108(6 Pt 2):948-54.
 58. George AK, Herati AS, Srinivasan AK, Rais-Bahrami S, Waingankar N, Sadek MA, Schwartz MJ, Okhunov Z, Richstone L, Okeke Z, Kavoussi LR: Perioperative outcomes of off-clamp vs complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy. *BJU Int*. 2013 Apr;111(4 Pt B):E235-41.
 59. Porpiglia F, Bertolo R, Morra I, Fiori C. Clampless laparoscopic partial nephrectomy: a step towards a harmless nephron-sparing surgery? *Int Braz J Urol*. 2012 Jul-Aug;38(4):480-8.