



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**Subclasificación del pronóstico del
carcinoma de células renales avanzado**

**Prognostic subclassification of advanced
renal cell carcinoma**

Autora: Aris Montolío Braulio

Director: Julio José Lambea Sorrosal

Facultativo Adjunto del Servicio de Oncología Médica del
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa en Zaragoza

Facultad de Medicina de Zaragoza (UNIZAR)
Curso 2019/2020

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	6
Incidencia y epidemiología.....	6
Factores de riesgo	7
Otros factores modificadores.....	9
Clasificación histológica y fisiopatología	9
Clasificación histológica	9
Biología	10
Clínica	11
Síndromes paraneoplásicos	11
Metástasis	12
Diagnóstico.....	13
Cribado	14
Estadios.....	14
Factores pronósticos y moleculares.....	15
Modelos pronósticos	16
Pronóstico molecular.....	18
Tratamiento	19
Tratamiento quirúrgico en enfermedad metastásica	19
Tratamiento sistémico	20
Seguimiento.....	26
HIPÓTESIS DE TRABAJO	27
OBJETIVOS DEL TRABAJO	27
MATERIAL Y MÉTODOS	27
RESULTADOS.....	32
Pacientes, tratamiento y supervivencia	32
Análisis de la supervivencia general	34
Análisis de subgrupo con ningún y un factor pronóstico.....	36
Análisis univariante y multivariante	38
Análisis del factor tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año	39
DISCUSIÓN	44
CONCLUSIONES.....	48
BIBLIOGRAFÍA	49

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estadaje del carcinoma de células renales del AJCC 2017 (8 ^a edición).....	15
Tabla 2. Características de los pacientes estudiados	33
Tabla 3. Clasificación de los pacientes en grupos pronósticos	35
Tabla 4. Análisis univariante.....	38
Tabla 5. Análisis multivariante.	38

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Tratamiento sistémico de primera línea	22
Figura 2. Última actualización del tratamiento de primera línea.....	23
Figura 3. Tratamiento sistémico de segunda línea	24
Figura 4. Tratamiento sistémico de tercera línea.....	25
Figura 5. Diagramas de violín de los seis factores pronósticos.....	34
Figura 6. Gráfico de sectores de los grupos pronósticos IMDC y de los factores de riesgo. .	35
Figura 7. Curva de SG de Kaplan-Meier según grupos pronósticos.	36
Figura 8. Curva de SG de Kaplan-Meier con ningún o un factor pronóstico.....	37
Figura 9. Curva de SLP de Kaplan-Meier con ningún o un factor pronóstico.....	37
Figura 10. Curvas de SG de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en subgrupo con uno y dos factores	40
Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en subgrupo con 1 factor de riesgo.....	41
Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en subgrupo con 2 factores de riesgo	42
Figura 13. Curva de SG de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en la muestra total	43
Figura 14. Curva de SLP de Kaplan-Meier del factor estudiado en la muestra total	43

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ccCCR: cáncer renal de células claras

CCR: cáncer de células renales

CCRm: cáncer de células renales metastásico

FDA: Food and Drug Administration

HIF: factor inducible por hipoxia

HR: hazard ratio

IC: Intervalo de Confianza

IFN: interferón

IL: interleucina

IMC: Índice de Masa Corporal

IMDC: International Metastatic Database Consortium

ISUP: International Society of Urological Pathology

KPS: Karnofsky Performance Status

LDH: lactato deshidrogenasa

MSKCC: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin

PD-1: proteína de muerte programada 1

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RM: resonancia magnética

SEOM: Sociedad Europea de Oncología Médica

SG: supervivencia general

SLP: supervivencia libre de progresión

TC: tomografía computerizada

TKI: inhibidor de la tirosina cinasa

TNM: Tumour, Node, Metastasis

UICC: International Union for Cancer Control

VEGF: factor de crecimiento endotelial

VHL: Von Hippel Lindau

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La terapia antiangiogénica de primera línea es el estándar del tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales metastásico. En su diagnóstico, cobra especial relevancia la estratificación pronóstica que permita guiar un abordaje terapéutico individualizado. Se plantea la necesidad de estudiar subgrupos pronósticos para discriminar mejor la respuesta al tratamiento. El modelo pronóstico más utilizado en la práctica clínica habitual es el modelo de Heng del IMDC. Seis factores pronósticos permiten clasificar a los pacientes en tres grupos pronósticos para la selección del mejor tratamiento disponible.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo en pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales metastásico, tratados con antiangiogénicos de primera línea en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza entre 2006 y 2019. La comparación de la supervivencia en pacientes sin factores pronósticos o con un factor pronóstico fue el objetivo principal. Las variables pronósticas del IMDC han permitido comparar la supervivencia general (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en distintos grupos pronósticos a través del test de log-rank. La relevancia de los factores pronósticos se analizó a través de la regresión de Cox.

RESULTADOS

Se incluyeron 87 pacientes. La mediana de SG fue de 21.77 meses (IC 95% 4.96 - 34.27) y la SLP fue de 13.81 meses (IC 95% 2.23 - 20.57). Las medianas de SG y SLP en el grupo sin factores de riesgo fueron de 39.10 meses y de 26.03 meses, respectivamente, y en pacientes con un factor pronóstico, las medianas de SG y SLP fueron de 31.72 meses y 19.23 meses, respectivamente. La diferenciación entre ambos subgrupos no fue significativa ($p>.05$). Cuatro de los seis factores pronósticos identificados por Heng et al. fueron predictores independientes de una SG menor.

CONCLUSIONES

Los resultados de SG y SLP de la cohorte analizada fueron similares a los publicados por Heng et al. El análisis de SG y SLP en el grupo sin factores pronósticos y con un factor pronóstico no presentó diferencias significativas, siendo similares a los datos obtenidos en el grupo de buen pronóstico. Nuestros resultados sugieren una diferenciación poco clara entre ambos subgrupos.

PALABRAS CLAVE

Carcinoma de células renales metastásico • Factores pronósticos • Clasificación pronóstica • Supervivencia general • Tratamiento antiangiogénico

ABSTRACT

INTRODUCTION

First-line antiangiogenic therapy is the standard of care for patients with metastatic renal cell carcinoma. In its diagnosis, prognostic stratification is particularly relevant to guide an individualized therapeutic approach. It is necessary to study prognostic subgroups to better discriminate the response to treatment. The most commonly used prognostic model in routine clinical practice is the IMDC Heng model. Six prognostic factors allow the classification of patients into three prognostic groups to choose the best available treatment.

MATERIAL AND METHODS

A retrospective analysis was performed on patients diagnosed with metastatic renal cell carcinoma, treated with first-line antiangiogenics at the Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa in Zaragoza between 2006 and 2019. The comparison between survival in patients without prognostic factors or with a prognostic factor was the main objective. The IMDC prognostic variables have allowed the comparison of overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) in different prognostic groups through the log-rank test. The relevance of the prognostic factors was analyzed through Cox regression.

RESULTS

87 patients were included. Median OS was 21.77 months (95% CI 4.96 - 34.27) and PFS was 13.81 months (95% CI 2.23 - 20.57). The medians of OS and PFS in the group without risk factors were 39.10 months and 26.03 months, respectively, and in patients with a prognostic factor, the medians of OS and PFS were 31.72 months and 19.23 months, respectively. The differentiation between the two subgroups was not significant ($p > .05$). Four of the six prognostic factors identified by Heng et al. were independent predictors of lower overall survival.

CONCLUSIONS

The OS and PFS of the analyzed cohort results were similar to those published by Heng et al. The OS and PFS analysis in the group without prognostic factors and with a prognostic factor did not present significant differences, being similar to the data obtained in the group of good prognosis. Our results suggest an unclear differentiation between the two subgroups.

KEY WORDS

Metastatic renal cell carcinoma • Prognostic factors • Prognostic classification • Overall survival • Antiangiogenic therapy

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de células de renales (CCR) se caracteriza por ser un tumor muy heterogéneo que manifiesta, en la mayoría de los casos, una clínica tardía e inespecífica, afectando negativamente en la supervivencia. A lo largo de los años, ha cobrado relevancia el estudio de los factores pronósticos que permitan estratificar a los pacientes con enfermedad avanzada en distintos grupos pronósticos. De esta forma, sirven de herramienta predictiva con el objetivo de ayudar en la selección de pacientes hacia una estrategia de tratamiento individualizada. Este trabajo se dirige al estudio pormenorizado de un grupo de pacientes en relación a su clasificación pronóstica para dirigir de una forma más óptima la toma de decisiones terapéuticas.

INCIDENCIA Y EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer renal representa el 2-3% del conjunto de neoplasias malignas, presentando mayor incidencia en países occidentales.¹ Según la base de datos estadística GLOBOCAN de 2018, la tasa de incidencia se sitúa en 9.1 casos por 100000 personas por año. Estos datos sitúan al cáncer renal como el octavo tumor más frecuente entre los hombres y el duodécimo entre las mujeres.²

El carcinoma de células renales (CCR), originado en el interior de la corteza renal, es el responsable del 80 al 85% de los tumores renales primarios, por lo que es el tumor maligno más frecuente en este órgano. Los carcinomas de células transicionales representan el 8%, mientras que tumores epiteliales parenquimatosos como oncocitomas, tumores de conductos colectores y sarcomas renales, son más infrecuentes. El nefroblastoma o tumor de Wilms es más común en niños y representa el 5-6% de los tumores renales primarios.^{3, 4}

El CCR se manifiesta predominantemente entre la sexta y la octava década de vida. Tiene una mediana de edad en el momento del diagnóstico alrededor de los 64 años, siendo inusual en menores de 40 años. El CCR es aproximadamente un 50% más frecuente en hombres que en mujeres.⁵ La tasa de incidencia varía ampliamente en todo el mundo, siendo más alta en América del Norte y más baja en África y Asia Central (11.8 frente a 1.2 y 1.0 por 100000 individuos, respectivamente).⁶

Los pacientes con enfermedad avanzada se enfrentan a altas tasas de morbilidad y mortalidad, con una mediana de supervivencia a 5 años del 53% para la enfermedad en estadio III y del 8% en estadio IV.⁷ Sin embargo, las tasas de mortalidad por CCR han ido disminuyendo o manteniéndose estables en la mayoría de los países debido a los nuevos agentes biológicos empleados en el entorno clínico en los últimos años.^{1, 8}

Según datos recogidos por el National Cancer Institute (NCI) entre 2007 y 2013, el 65% de los pacientes diagnosticados presentaban enfermedad localizada al diagnóstico inicial, diseminación regional en el 16%, enfermedad metastásica distante en el 16% y no estudiado en el 3% restante.⁹

Según un análisis de casos del registro SEER¹⁰ (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program) del NCI, ha habido una disminución en el tamaño de los tumores en el momento del diagnóstico. Esto ha sido posible en los últimos años por la detección al alza de tumores mediante el uso generalizado de técnicas de imagen no invasivas como la ecografía y la tomografía computerizada (TC). De esta forma, se ha permitido diagnosticar incidentalmente un número mayor de CCR más pequeños y en estadios inferiores.^{5, 11}

Gracias a la detección temprana de estos tumores y la posibilidad de abordaje terapéutico curativo, la tasa de supervivencia a 5 años en estos pacientes ha aumentado en los últimos años, desde el 56.4% en 1985, situándose actualmente en el 75%.^{2, 3}

FACTORES DE RIESGO

Numerosos factores ambientales y clínicos se han visto implicados en la etiología del CCR. El hábito tabáquico y la obesidad se perfilan como los factores de riesgo más importantes.¹² Algunos de los más estudiados se describen a continuación.

Tabaquismo: un estudio realizado por McLaughlin y Lipworth confirmó el hábito tabáquico como el factor de riesgo más importante para el cáncer renal, detectado en el 20% de los casos estudiados.¹² Además, un aumento del índice de paquetes-año está directamente relacionado con un riesgo mayor y, a su vez, con enfermedad avanzada al diagnóstico.¹³ Por otra parte, la exposición acumulativa es proporcional al riesgo de CCR. Fumadores con una exposición de 30 a 40 años pueden alcanzar un riesgo hasta un 80% mayor de CCR avanzado que los no fumadores.¹⁴

Obesidad: el aumento de peso puede contribuir al aumento de incidencia del CCR. Según estudios observacionales, aproximadamente un 50% de los tumores renales se relacionan con un IMC > 30 kg/m², siendo mayor por cada aumento en 5 kg/m² de IMC, por lo que el riesgo de desarrollar CCR es proporcional al aumento del IMC.¹⁵ Su etiología es incierta, aunque se puede deber a niveles elevados de estrógenos, colesterol y lípidos y bajo nivel de vitamina D.

Hipertensión: independiente de fármacos antihipertensivos y obesidad. Se desconoce su implicación biológica.

Exposición ocupacional: a compuestos tóxicos como cadmio, asbesto y derivados del petróleo o radiación ionizante.

Enfermedad renal quística adquirida: presenta un riesgo treinta veces mayor que la población general. Esta enfermedad se desarrolla con mayor frecuencia en pacientes en diálisis crónica, de los cuales, aproximadamente un 6% desarrollan CCR a los 8-10 años de comenzar la diálisis. Además, los quistes de gran tamaño condicionan un riesgo más elevado de transformación maligna por la hiperplasia papilar del epitelio quístico desarrollada a lo largo del tiempo.

Nefropatía por abuso de analgésicos: el consumo prolongado de combinaciones de analgésicos, sobre todo compuestos con fenacetina y aspirina, pueden derivar en insuficiencia renal crónica, incrementando el desarrollo de tumores. Con estudios dispares, se desconoce con rigor los analgésicos más carcinógenos.¹²

Síndrome metabólico: su relación en la carcinogénesis del CCR es compleja e implica resistencia a la insulina, angiogénesis, inflamación, etc. El factor de crecimiento insulínico (IGF) promueve la mitosis, migración celular y supresión de la apoptosis, estimulando la angiogénesis tumoral por aumento de niveles de VEGF. Además, niveles elevados de especies reactivas de oxígeno (ROS) junto con citocinas proinflamatorias y mediadores de la inflamación afectan la proliferación e invasión celular.¹⁵

Nutrición: micotoxinas producidas por hongos de importancia agrícola podrían aumentar el riesgo de CCR por sus efectos nefrotóxicos y carcinogénicos. Algunos estudios han encontrado el consumo de frutas y verduras como factor protector.¹²

Genética: aproximadamente del 2% al 3% de todos los CCR son hereditarios. Mientras que las formas esporádicas se presentan como tumores solitarios, las formas hereditarias se sospechan en tumores bilaterales multifocales en pacientes jóvenes.¹¹ El CCR puede ser multifocal en el 6-25% de los pacientes, y la enfermedad bilateral se diagnostica en el 4% de todos los pacientes con CCR. Ciertas condiciones genéticas están asociadas con una mayor incidencia de CCR, como la enfermedad de von Hippel-Lindau, carcinoma renal papilar hereditario, leiomiotosis hereditaria y esclerosis tuberosa. Los pacientes con enfermedad de von Hippel-Lindau asocian CCR en un 35-40% de los casos, con una tasa de progresión a metástasis de alrededor un 30%. Aparece a una edad más temprana, de predominio masculino y con frecuencia es bilateral (75%) o multifocal (87%).¹⁶

Otros factores modificadores

Vitamina D: esta vitamina tiene efectos inhibidores sobre el crecimiento de las líneas celulares CCR in vitro. En un estudio, Mondul et al. concluyó que varones con concentraciones séricas más altas de proteína de unión a la vitamina D (VDBP) tenían un menor riesgo de CCR.¹⁷

Actividad física moderada: reduce el riesgo de cáncer renal por su influencia en la obesidad, el cual juega un papel en el CCR.¹²

CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA Y FISIOPATOLOGÍA

Clasificación histológica

El CCR es una enfermedad heterogénea que abarca distintas entidades desde el punto de vista histológico, molecular y clínico. Este amplio espectro de subtipos histopatológicos ha sido descritos en la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2016. Hay tres tipos principales de CCR, siendo el más frecuente el de células claras (ccCCR), representando hasta el 75% de los CCR. Otros son el papilar (pCCR) (10%) y el cromófobo (chCCR) (5%).¹⁸

Los factores pronósticos validados por el consenso de la International Society of Urological Pathology (ISUP) y la clasificación de la OMS de CCR en el diagnóstico histológico incluyen subtipo histológico del tumor, grado nucleolar ISUP (solo aplicable a ccCCR y pCCR), diferenciación sarcomatoide y/o rabdoide, que define un tumor de grado 4, presencia de necrosis, presencia de invasión vascular microscópica, estadiaje tumoral y descripción del tejido renal no neoplásico.⁵

El ccCCR es el tipo histológico más común. Un 95% son esporádicos y un 5% se relaciona con síndromes hereditarios. Se asocia con frecuencia con la mutación del gen von Hippel-Lindau (VHL).¹⁹

El pCCR incluye dos subtipos, tipo 1 y tipo 2, ambos con clínica y biología distintas. Mientras que el tipo 1, de pronóstico favorable, se asocia con mutaciones en el oncogén MET, el tipo 2 lo hace con la activación de la vía NRF2-ARE y con la leiomiomatosis hereditaria.^{2, 15}

El chCCR es un tumor bien delimitado y de buen pronóstico. El carcinoma medular, muy raro y agresivo, se suele diagnosticar en adultos jóvenes con hemoglobinopatías falciformes o rasgo falciforme. Otros tipos histológicos son el oncocitoma, el adenoma papilar y el angiomiolipoma.¹⁵

Biología

El CCR ha demostrado ser una neoplasia muy heterogénea. El tumor más frecuente es el de células claras, y aproximadamente el 70% de estos pacientes presentan mutaciones en el gen supresor Von Hippel Lindau (VHL), ubicado en el brazo corto del cromosoma 3. También es el responsable de la mayoría de CCR hereditarios. Esta vía de carcinogénesis supone el papel más importante en la fisiopatología y desarrollo posterior de los avances en la terapéutica del CCR.²⁰

Este gen supresor de tumores VHL se encuentra mutado en la mayoría de los CCR hereditarios y en aproximadamente el 70% de los CCR esporádicos. El gen VHL da lugar a la proteína VHL (pVHL), la cual participa en la degradación del factor inducible por hipoxia (HIF). Esta proteína inhibe la actividad de HIF mediante la degradación de HIF- α . La alteración del gen se traduce en un acúmulo incontrolado de HIF, produciéndose una regulación positiva de HIF-1 α y HIF-2 α . Asimismo, HIF- α se acumula en condiciones de hipoxia o alteración del gen pVHL. En consecuencia, se produce la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF).^{1, 15} La producción descontrolada de estos factores de crecimiento promueve la angiogénesis, proliferación de células endoteliales, migración y permeabilidad vascular, lo que hacen de estos tumores ser muy vascularizados.¹⁶

Por otra parte, otra vía involucrada en el cáncer es la vía de rapamicina en células de mamífero (mTOR). La falta de control de esta vía se encuentra involucrada en muchas condiciones fisiopatológicas como el envejecimiento, la enfermedad de Alzheimer, la diabetes, la obesidad y distintos tipos de cáncer. La regulación de la señalización de mTOR puede promover el crecimiento y la progresión del tumor a través de diversos mecanismos como la activación de factores de crecimiento y cascadas de señalización, por lo que tiene implicaciones en la carcinogénesis, la angiogénesis y la migración de células cancerosas, entre otras.²¹ La activación de esta vía se produce por la sobreproducción de factores de crecimiento y por las vías fosfatidinositol 3-quinasa/Akt (PI3K/Akt). Se relaciona con un comportamiento agresivo y un peor pronóstico en estos tumores.¹⁶

Aunque la mutación o hipermetilación del gen VHL es la alteración genética más común, se han descrito otras condiciones que contribuyen al peor pronóstico de los pacientes. Se pueden encontrar también alteraciones en PBRM1, BAP1 y SETD2¹¹, así como sobreexpresión del cromosoma 5q, delección de 8q, 9q y 14q, trisomía de cromosomas 7 y 17, entre otras.²²

CLÍNICA

Habitualmente, el CCR permanece asintomático hasta estadios más avanzados de la enfermedad. Las primeras manifestaciones clínicas son diversas e inespecíficas, caracterizándose por la falta de síntomas de alerta temprana. Fue clásicamente denominado como “tumor del internista” por la multitud de síntomas y síndromes paraneoplásicos asociados que puede presentar.²

La tríada clásica de dolor en flanco, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es infrecuente, 6-10% de los casos. Su presencia se relaciona además con un peor pronóstico.²³ Más del 40% de los pacientes con CCR no presentan ninguna de estas tres características clínicas.²⁴

Por otra parte, un 25-30% de los pacientes son diagnosticados debido a la presencia de síntomas asociados con enfermedad metastásica, como dolor óseo o tos persistente.⁵

La sintomatología clínica es inespecífica en la mayoría de los casos. Puede aparecer anorexia, fatiga, pérdida de peso o fiebre de origen desconocido.¹⁶ Es característica la presencia de hematuria en un 40% de los pacientes, relacionándose con invasión tumoral del sistema colector. La presencia de masa abdominal en flanco es sugestiva de tumores de polo renal inferior. Por otra parte, los varicoceles escrotales, frecuentemente en el lado izquierdo, pueden aparecer en el 11% de los varones con CCR. Típicamente se vacían con el paciente en decúbito. Este hallazgo hace sospechar la presencia de tumor renal que obstruye la vena gonadal. Además, puede producirse invasión de estructuras vecinas, como de la vena cava inferior, lo que origina clínica variada de edemas en extremidades inferiores, ascitis, disfunción hepática y embolia pulmonar.³

Síndromes paraneoplásicos

Por otra parte, el CCR puede tener manifestaciones de síndromes paraneoplásicos en aproximadamente el 30% de los pacientes. Los más destacados son anemia, síndrome de Stauffer o hipercalcemia.¹⁶

Anemia normocítica o microcítica: puede aparecer previa al diagnóstico de CCR habiendo evolucionado durante varios meses. El grado de anemia puede ser desproporcionadamente grave y se suele relacionar con anemia de procesos crónicos.

Síndrome de Stauffer: disfunción hepática en ausencia de metástasis hepáticas. Es infrecuente pero se puede presentar en el 3-20% de los pacientes. Se caracteriza por elevación de enzimas hepáticas y clínica de pérdida de peso, fatiga y fiebre. La

nefrectomía mejora esta patología, por lo que una elevación de enzimas hepáticas posterior indica una recurrencia local o enfermedad metastásica diseminada.

Fiebre: de etiología desconocida, puede aparecer en un 20% de los pacientes. Generalmente de carácter intermitente, se acompaña de síndrome constitucional y sudoración nocturna.

Hipercalcemia: aparece en un 15% de los pacientes. Se relaciona con distintos mecanismos etiológicos como metástasis líticas óseas, aumento de producción de proteína relacionada con la hormona paratiroidea (PTHRP) y aumento de producción de prostaglandinas que aumentan la resorción ósea.

Eritrocitosis: 1-5% de los pacientes afectos. Parece estar en relación con el aumento de la producción de la eritropoyetina y la mutación de la pVHL.

Amiloidosis secundaria: en un 3-5% de los pacientes, debido a la respuesta inflamatoria crónica.

Otros: trombocitosis, caquexia y polimialgia reumática.³

Metástasis

Aproximadamente un tercio de los pacientes (25-33%) con CCR presentan metástasis en el momento del diagnóstico.²⁵

El pronóstico del CCR está influenciado por la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico. El CCR localizado tiene una supervivencia a 5 años del 91%. Si se producen metástasis a distancia, la tasa de supervivencia a 5 años disminuye al 10%.²⁶

Las metástasis más frecuentes se encuentran en pulmón (45%), seguido de hueso (30%) y ganglios linfáticos (22%). Otras localizaciones incluyen hígado (20%), suprarrenales (9%) y cerebro (8%).²⁷ Además el tumor puede extenderse a grasa perinéfrica, glándula suprarrenal ipsilateral o musculatura adyacente. El CCR tiende a invadir el sistema venoso. Un trombo tumoral en la vena renal puede extenderse a vena cava inferior y migrar a aurícula derecha.²⁸

La tasa de metástasis en una sola localización es del 61% frente al 39% en dos o más sitios. Según Bianchi et al.²⁷, se ha observado que pacientes más jóvenes presentan tasas más altas de metástasis múltiples.²⁷

DIAGNÓSTICO

Ante cualquier síntoma o signo compatible con posible CCR o presencia de hematuria inexplicable se deben realizar pruebas de imagen como ecografía abdominal o TC.³

Asimismo, se deben realizar análisis de laboratorio que incluyan hemograma, lactato deshidrogenasa (LDH), proteína C reactiva (PCR), creatinina sérica, estudio de la función hepática y calcio corregido en suero.^{2, 11}

La exploración física, aunque tenga un papel limitado, puede ser valiosa en aquellos pacientes que presenten masa abdominal palpable, linfadenopatía palpable, varicocele no reductor o edema bilateral de extremidades inferiores, por afectación venosa.⁵

El diagnóstico inicial por imagen generalmente se realiza mediante ecografía de abdomen. Esta técnica menos sensible, permite distinguir quistes simples de un tumor sólido renal. La presencia de paredes irregulares y realce tras contraste sugieren malignidad de la lesión. Para ayudar a diagnosticar y manejar estas lesiones, la clasificación de quistes renales de Bosniak permite clasificar masas renales quísticas según morfología y presencia de realce de contraste por TC.²⁹

Tras obtener un primer diagnóstico, se debe realizar un estudio de extensión mediante TC completo para un preciso estadiaje del CCR. Esta técnica es estándar para la evaluación de la extensión local y a distancia del tumor primario, previo al tratamiento terapéutico. La TC tiene alta sensibilidad, en masas renales pequeñas es superior al 90% y se aproxima al 100% en lesiones mayores de 2 cm.^{1, 2}

La resonancia magnética (RM) no se recomienda en la práctica clínica habitual salvo en caso de alergia a contraste iodado o TC y ecografía no concluyente. Esta prueba de imagen puede proporcionar información adicional en la afectación venosa por trombo tumoral y para evaluar el grado de afectación del sistema colector. Además permite diferenciar el ccCCR o el pCCR de otras lesiones benignas o tumores malignos sólidos. La RM con saturación de grasa ha demostrado además mayor sensibilidad que TC con contraste en tumores ≤ 20 mm de diámetro.^{2, 3}

La mayoría de las metástasis cerebrales y óseas son sintomáticas en el momento del diagnóstico. Por lo tanto, la gammagrafía ósea solo se realizará en pacientes con dolor óseo o elevación de fosfatasa alcalina sérica, y la RM cerebral si hay indicios clínicos sugestivos de metástasis a distancia.^{2, 27}

Otras pruebas como la tomografía por emisión de positrones (PET)/TC con 18F-fluorodesoxiglucosa no se recomiendan ni el diagnóstico primario por imagen para CCR ni en su estadiaje. Recientemente, se están investigando nuevos trazadores moleculares que han demostrado resultados prometedores.²

La biopsia renal tiene alta sensibilidad y especificidad en el diagnóstico histopatológico final de malignidad y pocas complicaciones. Hoy en día tiene un papel muy importante ya que permite diferenciar entidades benignas y malignas de forma muy precisa, permitiendo estratificar el riesgo a la hora de decidir el tratamiento. En muchas ocasiones, el diagnóstico anatomopatológico se realiza directamente sobre la pieza de nefrectomía sin biopsia previa si hay alta sospecha radiológica.^{30, 31}

Cribado

No se recomienda cribado poblacional a personas asintomáticas debido a la baja prevalencia del CCR. De todas formas, la detección precoz del CCR es el punto de mira de actuales investigaciones de esta enfermedad ya que la supervivencia es mucho mayor en estadios inferiores.

Sin embargo, existen varios grupos de alto riesgo de desarrollar CCR en los cuales se recomienda la vigilancia anual a través de pruebas de imagen periódicas ya que se beneficiarían de un diagnóstico precoz. Algunos de los grupos candidatos a estudio serían pacientes con entidades hereditarias que presentan mayor incidencia de tumores renales, como el síndrome de Von Hippel-Lindau y la esclerosis tuberosa, enfermedad renal terminal, especialmente pacientes más jóvenes sin enfermedades comórbidas graves y en diálisis durante tres a cinco años o más, historia familiar de CCR e irradiación renal previa.

Algunas líneas actuales de investigación han propuesto varios biomarcadores de suero y orina como posibles herramientas de detección. Las proteínas urinarias solubles son candidatas viables debido a su relativa estabilidad y método directo de detección mediante técnicas basadas en anticuerpos.³²

ESTADIOS

El estadiaje del CCR se realiza según la octava edición de la clasificación Tumor Node Metastasis (TNM), en revisión continua y con su última versión publicada en 2017 (Tabla 1). Fue aprobado por el American Joint Committe on Cancer (AJCC) y la International Union for Cancer Control (UICC).^{2, 33}

Tamaño tumor primario (T)	
TX	Tumor primario no evaluable
T0	No hay evidencia de tumor primario
T1	Tumor ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T1a	Tumor ≤ 4 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T1b	Tumor > 4 cm y ≤ 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2	Tumor > 7 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2a	Tumor > 7 cm y ≤ 10 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T2b	Tumor > 10 cm en su mayor dimensión, limitado al riñón
T3	El tumor se extiende a las venas principales o tejidos perinéfricos, 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 el sistema pielocalicial 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	El tumor invade más allá de la fascia de Gerota (incluida la extensión contigua hacia la glándula suprarrenal ipsilateral)
Nódulos linfáticos regionales (N)	
NX	Ganglios linfáticos regionales no evaluables
N0	Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	Metástasis en ganglio(s) linfático(s) regionale(s)
Metástasis a distancia (M)	
M0	Sin metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia
Estadio I	Ia—T1 N0 M0 Ib—T2 N0 M0
Estadio II	T3 N0 M0
Estadio III	T1-3 N1 M0, T4 N1 M0
Estadio IV	T4 N1 M0, T cualquier N cualquier M1

Tabla 1. Estadiaje del carcinoma de células renales del AJCC 2017 (8^a edición).³⁴

FACTORES PRONÓSTICOS Y MOLECULARES

En pacientes con carcinoma renal metastásico, las características anatómicas e histológicas clásicas tienen un valor pronóstico limitado. El factor pronóstico clínico más importante en el cáncer renal metastásico (CCRM) es el estado de rendimiento del ECOG.² Diversos estudios han desarrollado modelos pronósticos válidos y se ha investigado en biomarcadores moleculares que puedan estimar el riesgo individual de cada paciente con precisión.¹⁸

Modelos pronósticos

Se han desarrollado varios modelos de pronóstico hasta la fecha, siendo los más utilizados son los modelos MSKCC e IMDC.

Los criterios del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) de Nueva York fueron el gold standard de la evaluación pronóstica en estadio avanzado de la enfermedad. Fue establecido en una cohorte de pacientes tratados con INF- α como terapia de primera línea. Fue publicado por primera vez en 1999 y actualizado en 2002, denominándose criterios de Motzer³⁵. Estos criterios son los siguientes:

- Karnofsky Performance Status (KPS) Scale < 80%
- Concentración de hemoglobina menor que el límite inferior de normalidad
- Calcio sérico corregido > 10 mg / dL (2.5 mmol / L)
- Nivel sérico de LDH > 1.5 veces el límite superior de normalidad
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento < 1 año

Estos factores permitieron clasificar a los pacientes en tres grupos de riesgo, pronóstico favorable (sin factores pronósticos), pronóstico intermedio (uno o dos factores de riesgo) y mal pronóstico (tres o más factores). La mediana de supervivencia fue de 30, 14 y 5 meses, respectivamente.³⁶

Dado que los criterios MSKCC se desarrollaron en la época previa a la terapia dirigida, el modelo International Metastatic Database Consortium (IMDC) se ha establecido y validado internamente por Heng et al.³⁷ para ayudar a un pronóstico preciso de los pacientes tratados con terapia antiangiogénica.

Este modelo fue estudiado en un grupo de pacientes tratados con terapias anti-VEGF por el IMDC en 2009. Se identificaron seis factores:

- Karnofsky Performance Status (KPS) Scale < 80%
- Concentración de hemoglobina menor que el límite inferior de normalidad
- Calcio sérico corregido > 10 mg/dL (2.5 mmol / L)
- Tiempo desde el diagnóstico hasta el inicio del tratamiento < 1 año
- Neutrofilia
- Trombocitosis

La neutrofilia y la trombocitosis se han agregado a la lista de factores de riesgo de MSKCC, mientras que LDH se ha eliminado.

Además, estos factores permitieron catalogar a los pacientes en tres grupos de riesgo, buen pronóstico (ningún factor), pronóstico intermedio (uno o dos factores) y mal pronóstico (tres o más factores).

En estudios posteriores, tanto el MSKCC como el IMDC, desarrollaron modelos para el tratamiento de segunda línea con terapia dirigida basada tras progresión de una primera línea.¹⁸

En 2004, Motzer et al. publicaron una clasificación en función de pacientes previamente tratados con terapia sistémica. De los cinco factores estudiados en el modelo MSKCC, solo tres mostraron una correlación significativa con la supervivencia en el contexto de segunda línea y por lo tanto se consideran de mal pronóstico (KPS, hemoglobina baja y calcio corregido alto). Debido a que la cohorte se estudió en pacientes tratados con inmunoterapia, este modelo podría no aplicarse a las poblaciones actuales.³⁸

Se han propuesto variaciones de los modelos de pronóstico por distintos autores pero sin llegar a ser tan ampliamente utilizados como los propuestos anteriormente.³⁹

En 2013, se realizó una validación externa del modelo IMDC en una serie de pacientes con CCRm previamente tratados con anti-VEGF, comparándolo con otros modelos de pronóstico. Los seis factores de riesgo definidos fueron validados como predictores independientes de supervivencia. La mediana de SG en los grupos de mal, intermedio y de buen pronóstico fue de 43.2, 22.5 y 7.8 meses, respectivamente. Esta validación actualizó a la población de un grupo con peor pronóstico, por lo que al presentar un riesgo más alto, el modelo mostró una mejor precisión de ajuste y clasificación de los pacientes. Se validó también para pacientes con CCRm de células no claras. Se propuso además la futura incorporación de biomarcadores de angiogénesis, lo que permitiría agregar información pronóstica sobre la SG, aunque todavía se requieren más investigaciones.³⁷

En el año 2015, un estudio mostró que el modelo IMDC, validado para pacientes diagnosticados de CCRm, se podía aplicar en aquellos que progresaron en la terapia dirigida de primera línea. Esto permite establecer el pronóstico de estos pacientes y poder establecer una segunda línea de tratamiento. Además este modelo ha sido validado y estudiado en una amplia gama de cohortes y resultó mejor predictor pronóstico en comparación con otros modelos.

En este estudio, se puso de manifiesto que cinco de los seis factores predefinidos en el modelo IMDC (anemia, trombocitosis, neutrofilia, KPS < 80% y tiempo menor de un año desde el diagnóstico hasta el tratamiento dirigido de primera línea) suponían factores pronósticos independientes de peor supervivencia. La mediana de supervivencia global fue de 35.8 meses en el grupo de bajo riesgo, 16.6 meses en el grupo de riesgo intermedio y 5.4 meses en el grupo de alto riesgo.

Las comparaciones del modelo IMDC y el modelo MSKCC con una segunda línea de tratamiento, muestran que el modelo IMDC mejora la capacidad de

pronóstico del modelo MSKCC por sus tres factores pronósticos adicionales (diagnóstico al tratamiento menos de un año, trombocitopenia y neutrofilia). Estos tres factores han sido estudiados en análisis multivariante y univariante, mostrando una importancia pronóstica independiente.

Por otra parte, el modelo del IMDC, previamente validado externamente, demostró que puede aplicarse en tumores de células no claras y en pacientes en terapia dirigida de segunda línea tras progresión con fármacos anti-VEGF, a la hora de clasificar a los pacientes en grupos de riesgo en la práctica clínica.³⁸

Pronóstico molecular

En los últimos años se ha avanzado en la búsqueda de marcadores más precisos que permitan evaluar mejor el pronóstico de la enfermedad avanzada y la respuesta a la terapia sistémica. Se pone especial interés en la investigación de los agentes dirigidos molecularmente que puedan revelar la heterogeneidad de este CCR. Esto permitiría estratificar el riesgo para mejorar la toma de decisiones clínicas.³⁹

En el contexto de enfermedad metastásica, la expresión inmunohistoquímica del ligando de muerte programada 1 (PD-L1) está actualmente bajo el foco de atención. En 2016, se demostró que niveles elevados de PD-L1 suponían un valor pronóstico negativo ya que se correlaciona con características patológicas agresivas como mayor progresión de la enfermedad, grado nuclear más alto o necrosis, aunque los resultados disponibles hasta la fecha siguen siendo controvertidos. A pesar de ello, la expresión de PD-L1 es capaz de identificar pacientes que se benefician de una combinación de dos inhibidores del punto de control inmunitario.⁴⁰

Además, se ha sugerido que la angiogénesis, el IFN- α y la expresión de genes inflamatorios mieloides predicen la respuesta al inhibidor de la tirosina cinasa (TKI) del receptor del VEGF y la inmunoterapia.

Otros marcadores han resultado ser prometedores como indicadores del pronóstico en CCR de células claras. La detección inmunohistoquímica de la anhidrasa carbónica IX (CAIX) y el marcador proliferativo Ki67 se han correlacionado con el pronóstico. Bajos niveles de expresión de CAIX y altos niveles de Ki67 se asociaron con un pronóstico significativamente peor.¹¹ De igual forma, biomarcadores inflamatorios y específicos del CCRm, como niveles altos de IL-6, se asocian con un riesgo mayor de mortalidad.

Por otra parte, el estudio genético, proteómico y de ADN ha permitido un estudio muy extenso en la carcinogénesis y progresión tumoral del CCR. Algunos microARN representan resultados prometedores como biomarcadores. En otros estudios, aunque los resultados todavía son inciertos, altos niveles de HIF1- α se asociaron

con una peor supervivencia y la delección del cromosoma 9p se ha relacionado con una enfermedad más agresiva en su presentación.⁴

Estos biomarcadores parecen prometedores a la hora de mejorar el pronóstico y aportarían beneficios a las herramientas pronósticas de las que disponemos actualmente. Sin embargo, la utilidad clínica de estos marcadores no se ha adoptado ampliamente debido a su baja disponibilidad y alto coste.²²

TRATAMIENTO

El tratamiento del CCRm ha evolucionado considerablemente en los últimos años. Antes del año 2004, la inmunoterapia representaba la base del tratamiento mediante el uso de agentes como altas dosis de interleucina-2 (IL-2) e interferón- α (IFN- α). Tras esta época, los avances en la comprensión de la biología de este tipo de neoplasias han cambiado el paradigma del tratamiento del CCR. Se han aprobado múltiples terapias dirigidas principalmente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) o su receptor (VEGFR) o a la vía mTOR.

Estas nuevas terapias incluyen antiangiogénicos como inhibidores del VEGF como bevacizumab e inhibidores de tirosin quinasas (TKI) tales como axitinib, pazopanib, sorafenib, tivozanib y sunitinib. Los inhibidores de mTOR son everolimus y temsirolimus. Otros fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para CCRm son el inhibidor VEGFR/MET/AXL cabozantinib, así como el inhibidor multicitinasa lenvatinib, en combinación con everolimus, y un inhibidor de muerte programada-1 (PD-1), nivolumab.

Todos ellos han tenido un efecto positivo en los resultados de los pacientes estudiados, mostrando mayores tasas de supervivencia libre de progresión (SLP), aunque la probabilidad de progresión de la enfermedad sigue siendo alta.⁴¹

A continuación nos centramos en el tratamiento de la enfermedad avanzada.

Tratamiento quirúrgico en enfermedad metastásica

Dos ensayos clínicos prospectivos evaluaron el papel de la nefrectomía citorreductora en el tratamiento actual de estos pacientes ya que su manejo clínico es complicado y debe ser individualizado.

Mientras que el ensayo SURTIME⁴² todavía no ha aportado evidencias suficientes en relación a la supervivencia global, el ensayo CARMENA⁴³ demostró que la nefrectomía no debería considerarse como primera opción en pacientes de

intermedio y mal pronóstico con tumores primarios asintomáticos que requieren de tratamiento con sunitinib. Este estudio no demostró diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes tratados solos con sunitinib y los pacientes tratados con nefrectomía más sunitinib. No obstante, este tratamiento se debe aplicar de forma individualizada a cada paciente y según características clínicas como tumores con sintomatología florida o en caso de tratamiento distinto al antiangiogénico, ya que algunos se podrían beneficiar de la resección quirúrgica antes de comenzar la terapia sistémica. Según datos retrospectivos, se había recomendado la nefrectomía en pacientes con CCRm con buen KPS (Escala de Karnofsky), tumores primarios grandes y enfermedad metastásica con baja carga.

La metastasectomía y otras estrategias locales de tratamiento como la radiocirugía estereotáctica pueden considerarse en pacientes seleccionados que hayan sido estudiados por un comité multidisciplinar. Se pueden incluir para la resección de metástasis aquellos pacientes con buen Karnofsky, metástasis solitaria u oligometástasis, enfermedad metacrónica con intervalo libre de enfermedad mayor de 2 años, ausencia de progresión en la terapia sistémica y un grado de Fuhrman bajo o intermedio. Estos parámetros se han asociado con un resultado favorable del tratamiento local de metástasis de CCR.⁴⁴

Tratamiento sistémico

Inmunoterapia

Antes del desarrollo de agentes activos dirigidos molecularmente, la inmunoterapia con inmunomodulares como IL-2 e IFN- α constituyó el tratamiento de referencia para pacientes con CCR metastásico.⁴⁵

Dosis altas de IL-2 siguen siendo una opción viable en pacientes de alto riesgo. Inducen remisiones duraderas a largo plazo con períodos libres de recaídas, aunque el tratamiento se asocia con toxicidad severa. Otras opciones son IFN- α en monoterapia o bevacizumab más IFN- α , combinación que aumenta la tasa de respuesta y la SLP.^{1, 2}

Los agentes de inmunoterapia estudiados recientemente se dirigen a los puntos de control inmune a través de antígeno citotóxico asociado a linfocitos 4 (CTLA-4) y PD-1.⁸ Algunas estrategias han combinado diferentes mecanismos de acción de estos agentes que permitan mejores resultados y respuestas más duraderas.⁴⁶

Inhibidores del punto de control inmunitario como nivolumab en monoterapia y la combinación nivolumab más ipilimumab, aumentan la supervivencia del CCRm. Estos fármacos están aprobados para el rescate y el tratamiento de primera línea de estos pacientes.^{8, 47}

Un ensayo de fase III de nivolumab versus everolimus después tratamiento dirigido a VEGF, reportó un aumento de supervivencia, mejor calidad de vida y perfil de seguridad en pacientes con CCR avanzado tratados con nivolumab.¹

Otro ensayo en fase III demostró que la combinación de nivolumab e ipilimumab mantenía un efecto antitumoral a largo plazo con un perfil de seguridad manejable. Posteriormente, en pacientes de intermedio y mal pronóstico, esta combinación demostró ser superior a sunitinib en términos de SG, con una alta tasa de respuestas completas (9%).^{2,8}

Terapia dirigida

Primera línea

La vigilancia activa se puede considerar como opción terapéutica viable en aquellos pacientes que presenten CCR metastásico estable o indolente, se encuentren asintomáticos y tengan buen pronóstico.

Las diversas investigaciones para comprender mejor la fisiopatología del CCR, han permitido una mejor intervención terapéutica a través de la terapia dirigida molecularmente. Las principales vías de actuación identificadas son la vía del VEGF y la vía mTOR.

Diversos ensayos clínicos de fase III en pacientes de buen pronóstico o intermedio, los agentes dirigidos al VEGF han demostrado eficacia. Para bloquear esta vía se han descrito los TKI y un anticuerpo monoclonal, bevacizumab.^{2,45}

Sunitinib, pazopanib y bevacizumab mejoraron significativamente la SLP en comparación con IFN- α o placebo, con una mediana de 8.5-11 meses.¹

Sunitinib tiene actividad antiangiogénica e inhibe la proliferación de células tumorales. En un ensayo de fase III, la monoterapia de primera línea con sunitinib demostró una SLP y una tasa de respuesta mayor frente a pacientes tratados con INF- α . En el ensayo de fase III COMPARZ, pazopanib demostró ser no inferior a sunitinib y demostró menor toxicidad.^{1,8,45}

Tivozanib, inhibidor selectivo de VEGF, mostró superioridad en comparación con sorafenib en un ensayo de fase III. Fue aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos en CCRm como tratamiento de primera línea.^{1,2}

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado. El estudio AVOREN⁵² comparó bevacizumab más IFN- α versus monoterapia con INF- α en CCRm. La respuesta general fue mayor en el grupo bevacizumab más IFN- α . Estos datos impulsaron este anticuerpo monoclonal como un agente de primera línea viable junto con las terapias de sunitinib y pazopanib.

En base a estos resultados, estos cuatro anti-VEGFR-TKI se han convertido en el tratamiento de elección en estos pacientes.^{1, 2, 8}

Otros tratamientos incluyen sorafenib, axitinib y cabozantinib, también aprobados como agentes de primera línea. Sorafenib se introdujo como la primera terapia dirigida para CCRm en 2004. Axitinib y sorafenib no mostraron diferencias.⁸

Por otro lado, cabozantinib, inhibidor de tirosin quinasas VEGFR/MET/AXL, en un estudio aleatorizado de fase II en pacientes de mal pronóstico que no habían sido tratados previamente con agentes sistémicos, mostró mejorar la SLP (8.2 meses) y la tasa de respuesta (46%) en comparación con sunitinib (5.6 meses de SLP y 18% de respuesta).

Otro enfoque de tratamiento lo encontramos en la inhibición de la vía mTOR ya que tiene el potencial de inhibir la progresión tumoral. Temsirolimus demostró mejoría significativa de la SG en un estudio de fase III frente a IFN- α en pacientes de mal pronóstico.

La combinación de nivolumab e ipilimumab debe considerarse como primera línea de opción terapéutica en pacientes con enfermedad de intermedio y mal pronóstico del IMDC (Figura 1).^{1, 2}

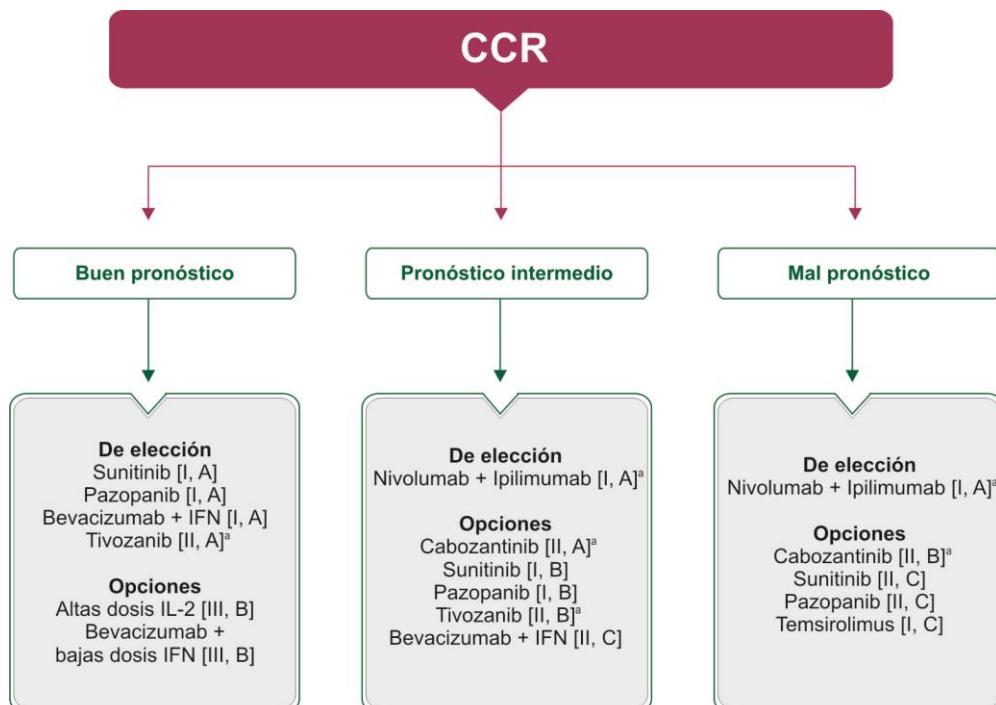


Figura 1. Tratamiento sistémico de primera línea en CCR avanzado¹¹

^a Aprobados desde el 1 de enero de 2016

Los resultados de ensayos fase III de combinación de pembrolizumab y axitinib y de avelumab y axitinib posicionan estos fármacos en las actualizaciones de guías terapéuticas, aunque se encuentran pendientes de financiación (Figura 2).¹¹

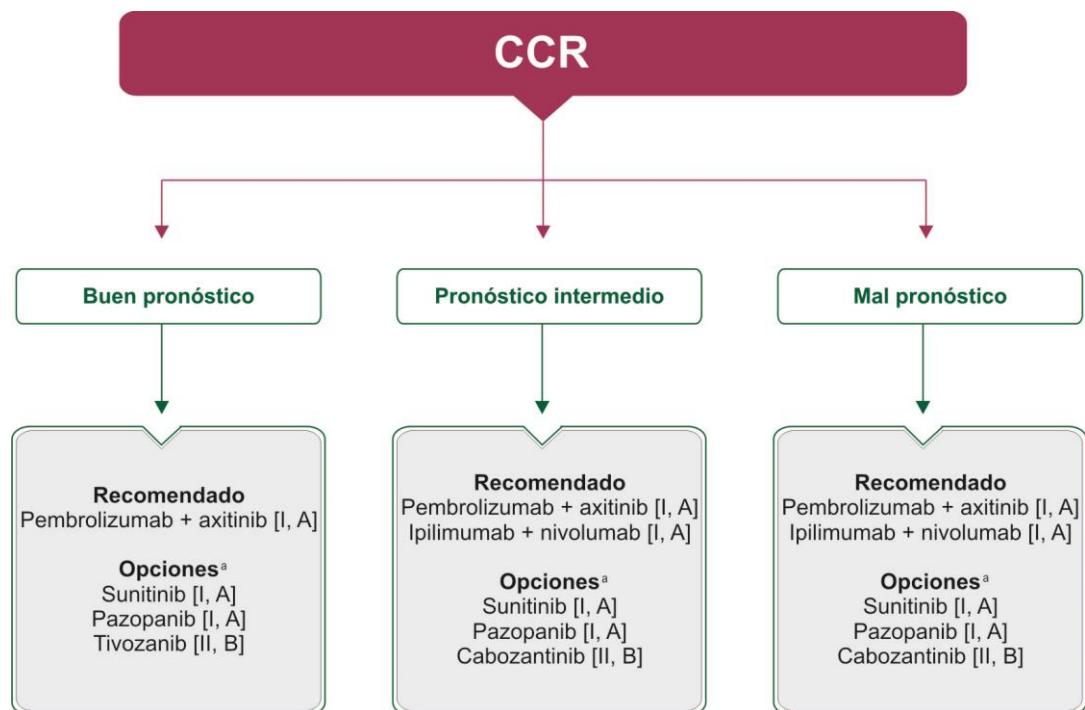


Figura 2. Última actualización del tratamiento de primera línea en CCR avanzado¹¹

^a Cuando el tratamiento recomendado está contraindicado o no disponible

Segunda línea

La evidencia ha mostrado que inhibidores de tirosin-quinasas como sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib y tivozanib tienen actividad después de una primera línea de tratamiento con citocinas.¹¹

Hasta hace unos años, el VEGFR-TKI axitinib o el inhibidor de mTOR everolimus eran el tratamiento estándar para los pacientes que progresaban a pesar de terapia previa.^{1, 2, 45}

El tratamiento de segunda línea del CCR metastásico cambió drásticamente desde 2015 después del informe de dos ensayos aleatorios de fase III en los cuales se demostró mejoría en la SG con nivolumab y cabozantinib. Ambos fármacos se compararon con everolimus. Tanto nivolumab como cabozantinib mostraron una mejoría significativa en la supervivencia y la tasa de respuesta, mientras que la SLP fue significativamente mejor solo con cabozantinib.²

En 2016, la FDA aprobó cabozantinib como tratamiento de segunda línea para el CCRm después de la terapia antiangiogénica.⁸

Lenvatinib, inhibidor multikinasa, fue investigado en combinación con everolimus en un estudio aleatorizado en fase II, mostró beneficio de la SLP y la SG sobre everolimus, por lo que se aprobó esta combinación.¹

En definitiva, pacientes con CCR avanzado previamente tratados con inhibidores antiangiogénicos de tirosina quinasa, las opciones recomendadas son nivolumab y cabozantinib. Si no se encuentran disponibles, se puede administrar lenvatinib y everolimus en combinación, aunque no está financiado en España, o everolimus o axitinib en última instancia (Figura 3).¹¹

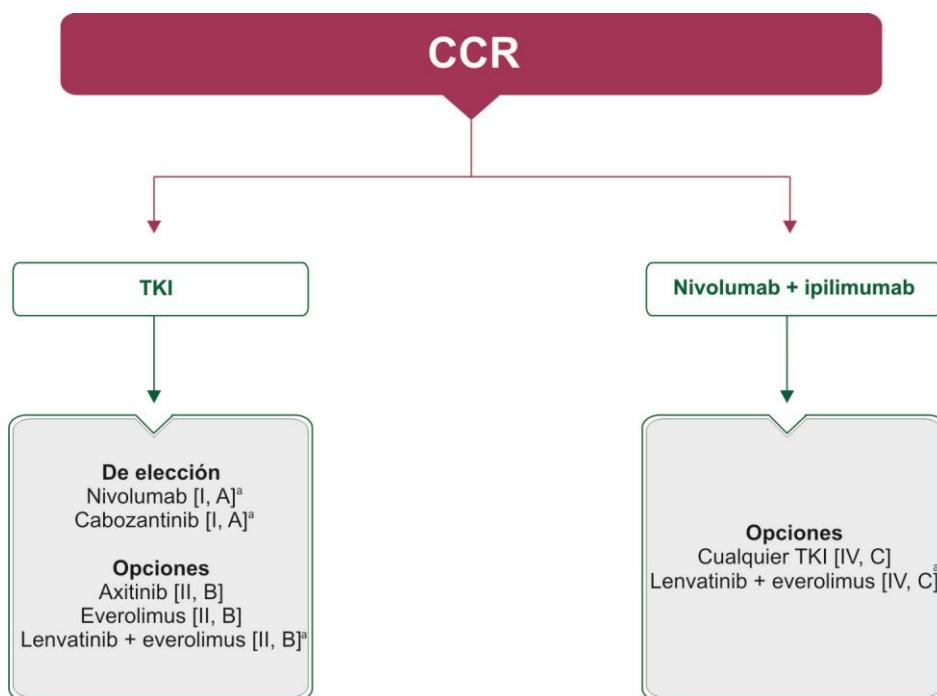


Figura 3. Tratamiento sistémico de segunda línea en CCR avanzado¹¹

^a Aprobados desde el 1 de enero de 2016

Tercera línea

Se desconoce con certeza la elección del fármaco en la tercera línea de tratamiento por lo que se recomienda la participación de los pacientes en ensayos clínicos siempre que sea posible.

En un ensayo de fase III en la enfermedad refractaria a anti-VEGF, cabozantinib se perfila como agente con ventajas de supervivencia. Axitinib también ha mostrado datos positivos de SLP en la enfermedad refractaria.^{1, 2}

La Sociedad Europea de Oncología Médica (SEOM)¹¹ recomienda en sus guías clínicas nivolumab o cabozantinib en función de haber tratado previamente o no con alguno de estos agentes. Si no se encuentran disponibles, se puede utilizar everolimus o axitinib (Figura 4).

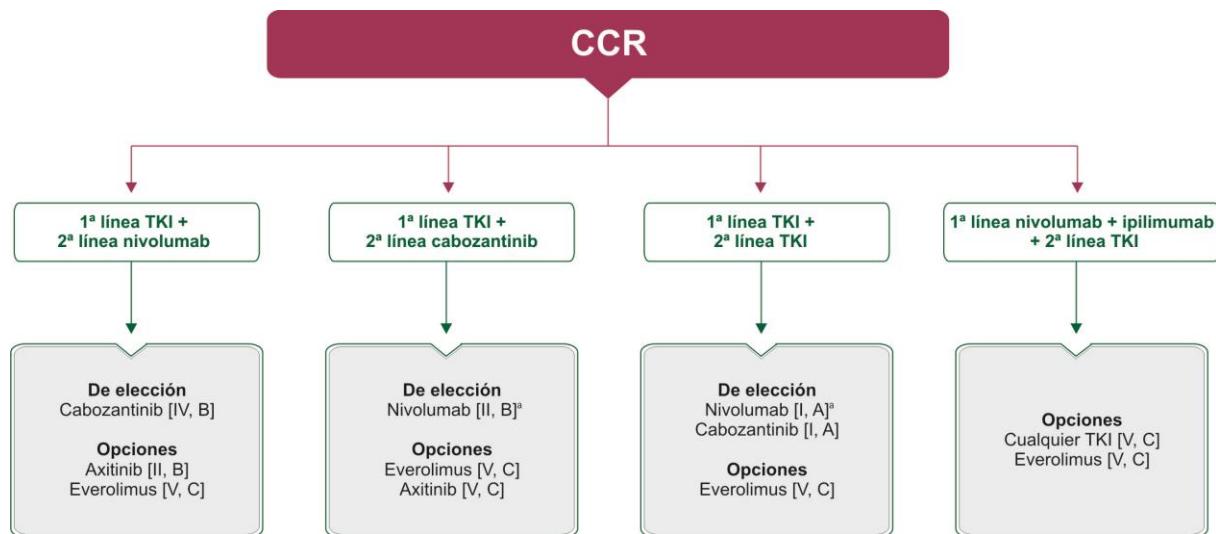


Figura 4. Tratamiento sistémico de tercera línea en CCR avanzado¹¹

^a Aprobados desde el 1 de enero de 2016

Quimioterapia

La quimioterapia no tiene una función establecida en el tratamiento de pacientes con CCRm. La combinación de gemcitabina y doxorrubicina podría ser una opción en los sarcomatoïdes y el CCR rápidamente progresivo.^{1, 45}

Radioterapia

A pesar de la caracterización del CCR como un tumor radiorresistente, la radioterapia convencional y estereotáctica (RT) pueden resultar útiles a la hora de tratar un número único o limitado de metástasis.⁴⁵

Un estudio publicado en el año 2020, consideró la radioterapia estereotáctica (SBRT) de alta precisión como enfoque alternativo en casos seleccionados. Esta técnica puede reducir el tamaño del tumor, así como maximizar el efecto del tratamiento y minimizar reacciones adversas en los tejidos adyacentes.⁴⁸

SEGUIMIENTO

La última edición de las Guías Clínicas de la SEOM establece el seguimiento del CCR mediante TC toraco-abdominal de forma rutinaria. Se recomienda realizar TC cada 3 a 6 meses en pacientes de alto riesgo durante los dos primeros años, siendo de periodicidad anual en aquellos de bajo riesgo, según opiniones de expertos. El seguimiento a largo plazo del CCR ha sido propuesto en varias instituciones por la posible recurrencia tardía, pero sin beneficio demostrado.¹¹

En pacientes con CCRm que sigan una terapia sistémica, es conveniente el seguimiento con TC cada 2 o 4 meses para valorar la respuesta y la resistencia del tratamiento. Los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) siguen siendo el método estándar más utilizado para evaluar la eficacia y respuesta del tumor. Sin embargo, no hay evidencia clínica que la disminución del tamaño sea un valor clínicamente válido para la interrupción o modificación del tratamiento. Los nuevos tratamientos provocan una estabilización de la enfermedad a través de necrosis tumoral sin disminución importante del tumor, por lo que estos criterios quedarían limitados para la detección precoz de enfermedad progresiva. Otros autores proponen nuevas clasificaciones como los criterios MASS (Morfología, Atenuación, Tamaño y Estructura), aunque todavía se desconoce su aplicación en el manejo de los pacientes.^{11, 49}

Además se debe vigilar y controlar la función renal, recurrencia local o en riñón contralateral y el desarrollo de metástasis.¹

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Hipótesis principal

Se formula como hipótesis de este estudio si la supervivencia en pacientes con CCRm tratados con una primera línea de antiangiogénicos se diferencia en función de presentar ninguno o un factor de riesgo, lo que los clasifica en pronóstico favorable o intermedio, respectivamente.

Hipótesis secundarias

Se formula como hipótesis secundaria si la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en nuestra serie de pacientes es equivalente al del IMDC.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Objetivo principal

El objetivo de este estudio es evaluar la supervivencia de CCRm en pacientes tratados con una primera línea de antiangiogénicos con ninguno o un factor de riesgo, estratificados en pronóstico favorable o intermedio, respectivamente, en el periodo de tiempo comprendido del año 2006 al 2019.

Objetivos específicos

- Evaluar las diferencias de la SG entre el subgrupo de buen pronóstico de Heng y el intermedio pronóstico con un solo factor.
- Evaluar las diferencias de la SLP entre el subgrupo de buen pronóstico de Heng y el intermedio pronóstico con un solo factor.
- Evaluar la concordancia de la SG estratificada por grupos pronósticos entre nuestra serie y la del IMDC.
- Evaluar el impacto en SG y SLP del factor pronóstico tiempo desde el diagnóstico al inicio del tratamiento menor de un año.

MATERIAL Y MÉTODOS

En el presente trabajo se realiza primero una revisión bibliográfica de la literatura disponible que permita conocer el contexto y situación actual del cáncer renal metastásico. En segundo lugar, se realiza un estudio en una serie de pacientes analizando sus factores pronósticos y supervivencia.

MARCO TEÓRICO

Se ha realizado una revisión de la literatura consultando artículos científicos de los últimos diez años con el propósito de revisar la mejor evidencia disponible. Se acudió a las bases de datos Pubmed, Science Direct, UpToDate y Scielo, seleccionando los más recientes para mejorar la búsqueda; también se han consultado guías de práctica clínica de la SEOM, EAU y ESMO de 2019, así como posteriores actualizaciones del año 2020. Algunas de las revistas científicas digitales consultadas son *The New England Journal Of Medicine*, *Annals of Oncology*, *European Urology Oncology*, *The Lancet Oncology*, *International Journal of Urology*, *Journal of Clinical Oncology*, *Journal of Clinical Oncology*, entre otras. No hubo restricción de idioma.

Los MeSH y palabras clave utilizados han sido renal cell carcinoma, epidemiology, renal carcinogenesis, risk factors, histology, diagnosis, staging, systemic therapy, metastasis, prognostic factors, predictive model, entre otros. Añadiendo operadores booleanos AND y OR para precisar la búsqueda.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio analítico observacional, unicéntrico, retrospectivo, de pacientes diagnosticados de CCR metastásico en el Servicio de Oncología Médica del Hospital Clínico Universitario (HCU) Lozano Blesa de Zaragoza, en seguimiento hasta su éxito si lo hubiera, desde el año 2006 hasta mayo de 2019.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

La selección de pacientes se realizó a partir de la base de datos disponible en el Servicio de Farmacología y se reclutaron pacientes tratados con agentes antiangiogénicos como primera línea de tratamiento (sunitinib/pazopanib) que progresaron en la enfermedad, requiriendo sucesivas líneas posteriores de tratamiento.

Recogida de datos

Los datos se obtuvieron de forma retrospectiva a través del sistema informático del hospital (Intranet), historias clínicas electrónicas (HCE) e historias en formato físico de papel. Los pacientes fueron seleccionados a partir de la base de datos del Servicio de Farmacología del HCU Lozano Blesa de Zaragoza y se incluyeron aquellos con tratamiento de primera línea con antiangiogénesis que prosiguieron en la enfermedad. Cada paciente firmó un consentimiento informado para la realización de este trabajo, salvo pacientes fallecidos.

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células renales
- Diagnóstico de CCR avanzado en estadios III o IV según la 8^a edición del TNM
- Pacientes en tratamiento de primera línea con antiangiogénicos en monoterapia
- Consentimiento informado firmado en pacientes vivos

Criterios de exclusión

- Diagnóstico anatomopatológico de carcinoma de células no renales y otros subtipos histológicos
- Pacientes con primera línea de tratamiento diferente a antiangiogénicos

CRITERIOS DE VALORACIÓN/ENDPOINTS

Criterio principal

El criterio principal es la supervivencia general (SG), definida como el periodo de tiempo entre el inicio de primera línea de tratamiento y la fecha de fallecimiento o fecha fin del estudio, si el fallecimiento no se ha producido.

Criterios secundarios

Se clasificó a los pacientes en función del modelo pronóstico IMDC en tres grupos en función de la presencia de ningún factor de riesgo (buen pronóstico), uno o dos factores de riesgo (pronóstico intermedio) y tres o más factores de riesgo (mal pronóstico).

Se registraron los factores pronósticos de Heng et al. utilizando KPS, hemoglobina, calcio sérico corregido, recuento de neutrófilos, recuento de plaquetas y tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año. Los resultados de las pruebas de laboratorio se establecen según los niveles estandarizados por laboratorio.

La supervivencia libre de progresión (SLP) se obtuvo a partir del inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad o finalización de la primera terapia, muerte o fin del estudio.

Se estudiaron las características de los pacientes según el estadio TNM al diagnóstico y las características de las metástasis según localización y momento de su aparición.

VARIABLES A ESTUDIO

Se recogieron las variables relacionadas con la supervivencia y los datos recopilados incluyeron características de los pacientes como fecha del diagnóstico, fecha de inicio de tratamiento de primera línea, fecha final de tratamiento o progresión, tiempo del diagnóstico al tratamiento, fecha del éxitus, anti-VEGF de tratamiento de primera línea, fármaco de tratamiento de segunda línea, fecha de segunda progresión, fármaco de tratamiento de tercera línea, fecha de tercera progresión, fármaco de tratamiento de cuarta línea, última fecha de progresión.

Otras variables recogidas fueron:

- Nivel de hemoglobina (g/dl): según valores indicados por laboratorio
- Recuento de neutrófilos: según valores indicados por laboratorio
- Recuento de plaquetas: según valores indicados por laboratorio
- Nivel de calcio corregido (mg/dl): según valores indicados por laboratorio
- Nivel de LDH (U/l): según valores indicados por laboratorio
- Escala de Karnofsky: 0-100
- Duración del tratamiento en meses: a partir de la fecha de la primera dosis de tratamiento y la fecha de final de tratamiento o progresión
- Estado actual del paciente: fallecimiento, pérdida de seguimiento, en tratamiento/seguimiento
- Extensión local del tumor (T): según anatomía patológica o pruebas de imagen
- Afectación nódulos linfáticos (N): sí/no
- Metástasis a distancia (M): sí/no
 - Al diagnóstico: sí/no. Localización en caso afirmativo
 - Metacrónicas: sí/no. Localización y fecha de aparición en caso afirmativo
- Supervivencia general (SG) (mediana): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de muerte o último seguimiento/consulta (calculada en días y meses)
- Supervivencia libre de progresión (SLG) (mediana): tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la fecha de progresión de la enfermedad o muerte (calculada en días y meses)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se ha realizado a través del paquete informático Excel Office 365, versión 1907 y el software IBM SPSS Statistics para Windows, versión 26.0.

Análisis descriptivo

Se realizó el análisis descriptivo de las variables analizadas de la cohorte. Las variables cuantitativas continuas se representan con la medida de tendencia central de la mediana y medidas de dispersión con rangos intercuartílicos (percentiles 25-75). Las variables categóricas se presentan como frecuencias para cada categoría.

Para la representación gráfica se han utilizado diagramas de sectores y diagramas de violín para la distribución de los datos y densidad de probabilidad en la variable principal de SG.

Análisis inferencial

Se ha utilizado el método no paramétrico de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia. Se realizó el test de log-rank para comparar las curvas de supervivencia entre los distintos grupos pronósticos estudiados. Se construyó un análisis univariante y multivariante de modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para identificar los seis factores de riesgo propuestos en el modelo IMDC que afectan significativamente la SG y la SLP, calculando el hazard ratio de cada una de las variables incluidas. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < .05$.

En relación a la variable principal, mediana de SG, se realizaron comparaciones a través de los modelos estadísticos anteriormente citados:

- Pacientes con ningún factor de riesgo, uno o dos factores de riesgo, tres o más factores de riesgo
- Pacientes con ningún o un factor de riesgo
- Pacientes con tiempo al diagnóstico menor de un año, valorando su independencia o no de otros factores de riesgo

La habilidad discriminatoria ha sido evaluada a través de χ^2 y el índice C. Un índice C de 0.05 no representa discriminación predictiva y un índice de 1 representa la máxima discriminación.

APROBACIÓN ÉTICA

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA).

Todos los datos recopilados en este estudio fueron tratados siguiendo las condiciones de confidencialidad y trazabilidad establecidas en la Ley Orgánica de Protección de Datos.

RESULTADOS

Pacientes, tratamiento y supervivencia

Se identificaron 171 pacientes (N=171) de la cohorte de pacientes tratados con una primera línea con antiangiogénicos disponibles y con líneas sucesivas de tratamiento, tratados desde septiembre de 2007 hasta mayo de 2019. De estos pacientes, se excluyeron aquellos no diagnosticados de CCR avanzado (N=63), por lo que se dispone de 108 (N=108), de los cuales, excluidos los pacientes que no cumplen criterios de inclusión, se reclutaron un total de 87 pacientes.

En el momento del análisis de los datos, 73 (83.9%) de los 87 pacientes habían fallecido. La mediana de tiempo en tratamiento con antiangiogénicos de primera línea fue de 5.2 meses (rango 2.23-20.57). Los tratamientos de primera línea incluyeron sunitinib (n = 57, 65.5%) y pazopanib (n = 30, 34.5%). En el momento del diagnóstico, 44 de los 87 pacientes (50.6%) eran metastásicos. Las características de los pacientes y la enfermedad se describen en la Tabla 2.

En esta cohorte, la mediana de SG fue de 21.77 meses (IC 95% 4.96-34.27) y la SLP fue de 13.81 meses (IC 95% 2.23-20.57).

	n	%
Número de pacientes	87	
Tratamiento antiangiogénico de primera línea		
Sunitinib	57	65.5
Pazopanib	30	34.5
Metástasis al diagnóstico		
Sí	44	50.6
No	43	49.4
Número de sitios metastásicos		
1	32	36.78
2	32	36.78
3	6	6.90
Múltiples	17	19.54
Lugar de metástasis		
Pulmón	54	62.07
Hueso	22	25.29
Ganglios	22	25.29
Hígado	24	27.59
Suprarrenal	15	17.24
Cerebro	5	5.75
Múltiples	17	19.54
Otras	8	9.19

Factores de riesgo de Heng

Escala de Karnofsky (KPS)

< 80	14	16.1
≥ 80	73	83.9

Tiempo diagnóstico a tratamiento < de 1 año

Sí	45	51.7
No	42	48.3

Hemoglobina

< 12 g/dl	34	39.1
> 12 g/dl	52	59.8
Perdido	1	1.1

Neutrófilos

< 7500 /ml	76	87.4
> 7500 /ml	10	11.5
Perdido	1	1.1

Plaquetas

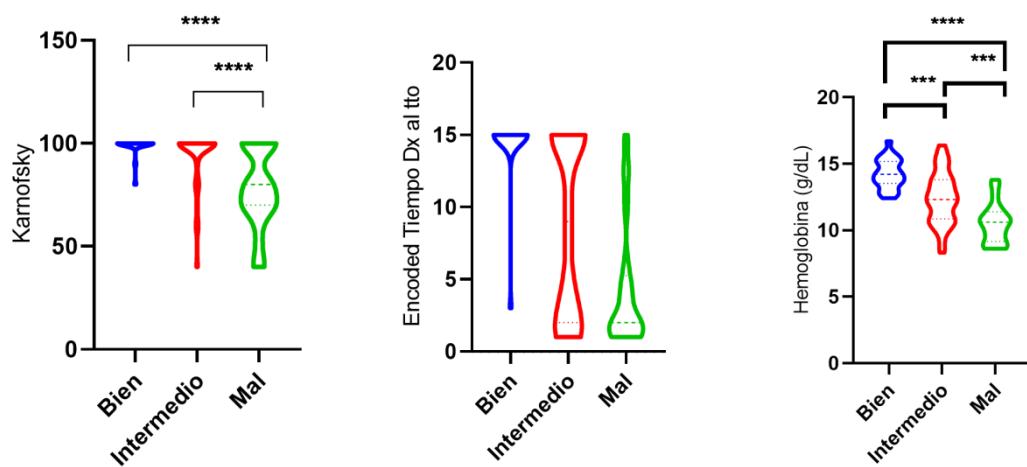
< 400000 mcL	77	88.5
> 400000 mcL	9	10.3
Perdido	1	1.1

Calcio sérico corregido

< 10 mg/dl	68	78.2
> 10 mg/dl	18	20.7
Perdido	1	1.1

Tabla 2. Características de los pacientes estudiados. N = 87

En la siguiente Figura 5 se presentan los seis factores pronósticos de Heng distribuidos en los tres grupos pronósticos.



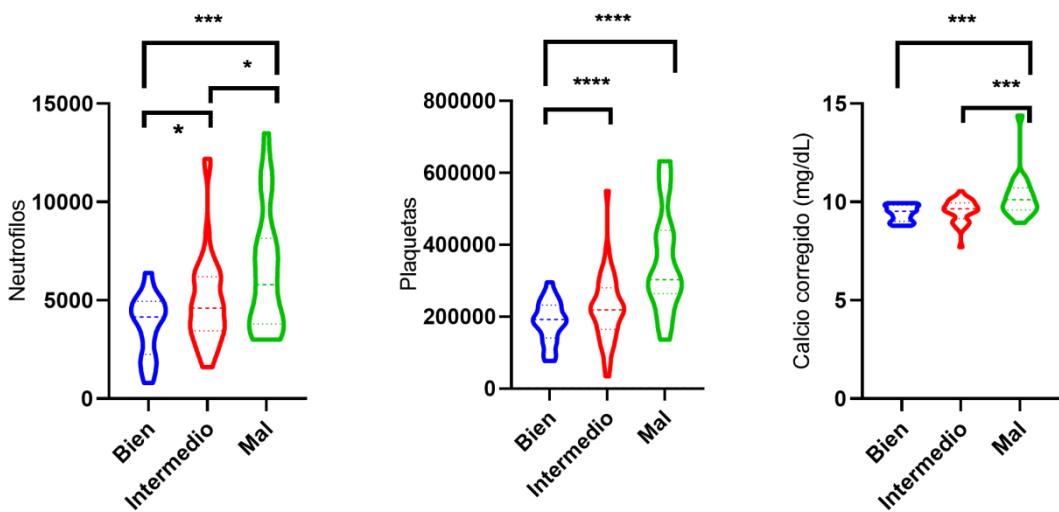


Figura 5. Diagramas de violín de los seis factores pronósticos de Heng clasificados en los tres grupos pronósticos.

Test ANOVA. $p^{****} < .0001$, $p^{***} < .0002$; $p^{**} < .0021$, $p^* < .0332$. Una puntuación inferior a 80 en la escala de Karnofsky, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento inferior a un año, niveles de hemoglobina inferior al límite normal, recuento de neutrófilos y plaquetas mayores al límite superior normal y calcio sérico corregido superior al límite superior normal se encuentran en el grupo de pronóstico desfavorable en comparación con otros grupos pronósticos. Estas variables consideradas en sus rangos normales se encuentran en el grupo de pronóstico favorable.

Análisis de la supervivencia general

Los pacientes se asignaron a grupos pronósticos según los factores de riesgo definidos por Heng et al. Los pacientes sin factores de riesgo se clasificaron como buen pronóstico, pacientes con uno o dos factores de pronóstico intermedio, y pacientes con tres o más factores de mal pronóstico.

De los 87 pacientes, 24 pacientes (27,6%) no tenían ningún factor pronóstico y, por lo tanto, se clasificaron de buen pronóstico; 41 pacientes (47.1%) tenían uno o dos factores pronósticos y se consideraron de pronóstico intermedio, de los cuales 26 presentaban un factor y 15 presentaban dos factores; 21 pacientes (24.1%) se clasificaron de mal pronóstico porque presentaban tres o más factores pronósticos (véase Tabla 3 y Figuras 6a y 6b).

	Frecuencia	Porcentaje (%)
Buen pronóstico	24	27.6
Pronóstico intermedio	41	47.1
1 factor	26	63.4
2 factores	15	36.6
Mal pronóstico	21	24.1
Total	86	98.9
Perdido	1	1.1
Total	87	100

Tabla 3. Clasificación de los pacientes en grupos pronósticos. N = 87

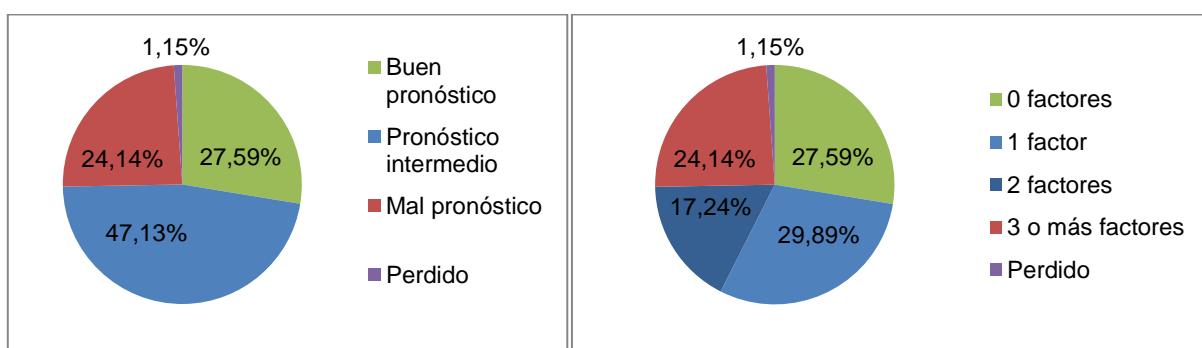


Figura 6. (a) Gráfico de sectores de los tres grupos pronósticos según la estratificación del IMDC. **(b)** Gráfico de sectores por presencia de los factores de riesgos definidos por Heng et al.

La mediana de SG en el grupo de buen pronóstico fue de 39.10 meses (IC95% 25.86-52.35), en el grupo de pronóstico intermedio fue de 26.37 meses (IC95% 18.12-34.61) y en el grupo de mal pronóstico fue de 7.87 meses (IC95% 4.14-11.59). El valor del índice C del modelo IMDC aplicado a nuestra población estudiada fue 0.674 (IC 95% 0.53-0.82).

La Figura 7 representa las curvas de supervivencia de estos tres grupos pronósticos. El test de log-rank ha demostrado diferencias estadísticamente significativas entre las curvas de supervivencia ($p < .001$).

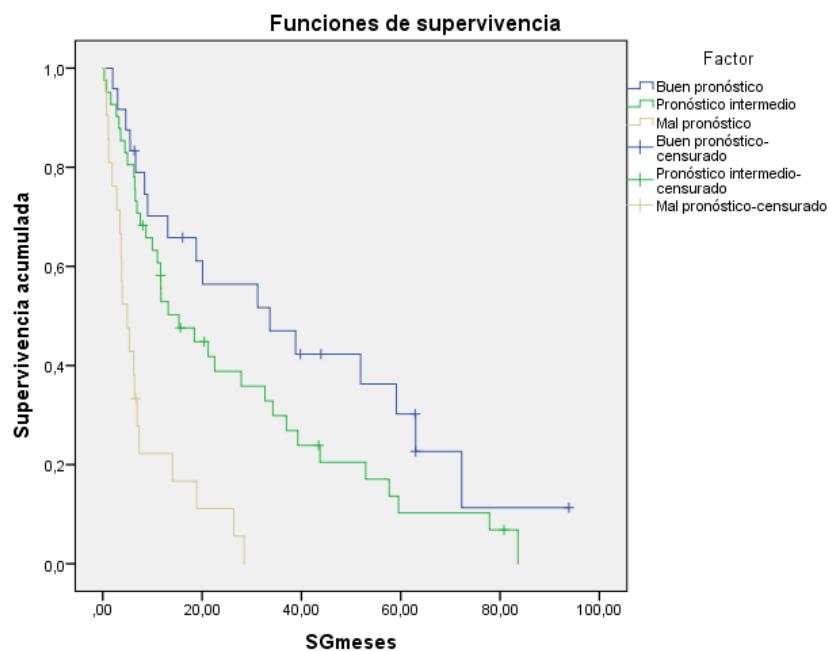


Figura 7. Curva de SG de Kaplan-Meier según grupos pronósticos estratificados según IMDC.

Análisis de subgrupo con ningún y un factor pronóstico

Se analizó el grupo con ningún factor pronóstico y con un factor pronóstico según su SG y SLP. Se partió de un subgrupo de 24 pacientes con ningún factor pronóstico y 26 con un factor pronóstico según el modelo IMDC.

Se obtuvo una mediana de SG de 39.10 meses (IC95% 25.86-52.35) en el grupo sin ningún factor de riesgo y una mediana de SG de 31.72 meses (IC95% 20.39-43.08) en el subgrupo con un factor de riesgo. La Figura 8 presenta la supervivencia general entre estos dos grupos. No hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SG de los grupos pronósticos con ningún o un factor pronóstico tras contrastar los grupos mediante el test log Rank ($p = .361$).

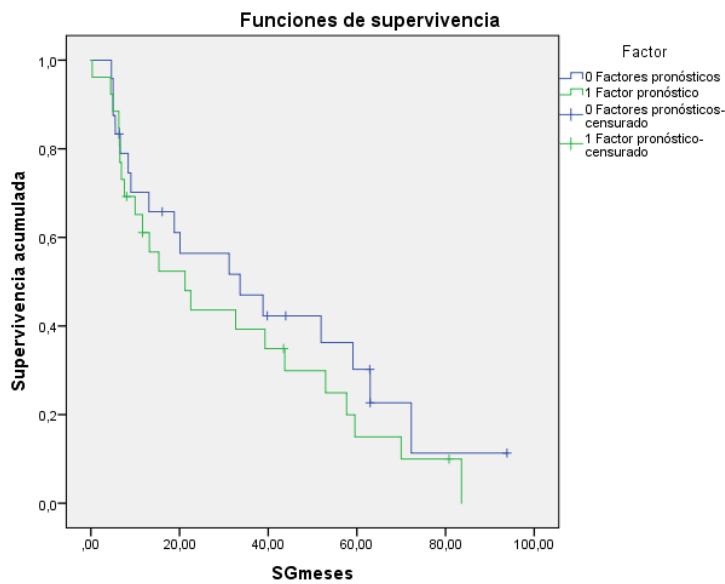


Figura 8. Curva de SG de Kaplan-Meier según grupos pronósticos estratificados según IMDC con ningún o un factor pronóstico.

Se analizó también la SLP. Se obtuvo una mediana de SLP de 26.03 meses (IC95% 16.01-36.06) en el grupo sin ningún factor de riesgo y una mediana de SLP de 19.23 meses (IC95% 11.33-27.13) en el subgrupo con un factor de riesgo. La Figura 9 presenta la supervivencia libre de progresión entre estos dos grupos. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la SLP de los grupos pronósticos con ningún o un factor pronóstico tras contrastar los grupos mediante el test log Rank ya que $p > .05$.

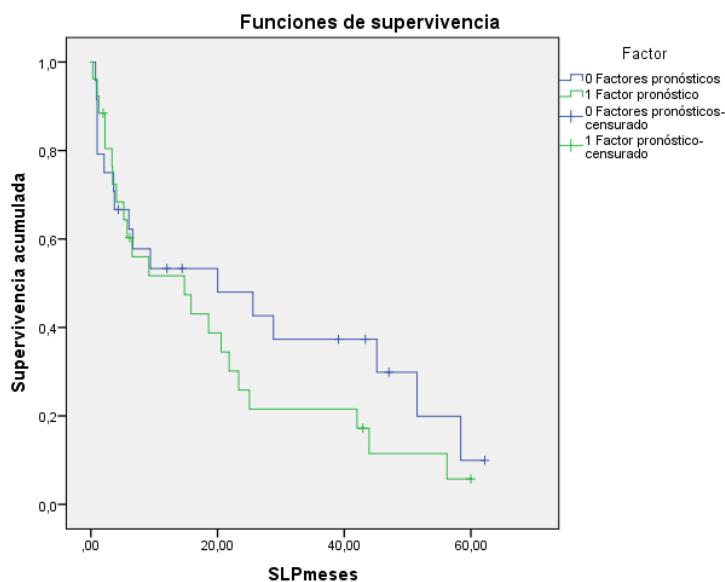


Figura 9. Curva de SLP de Kaplan-Meier según grupos pronósticos estratificados según IMDC con ningún o un factor pronóstico.

Análisis univariante y multivariante

Se realizó un análisis univariante mediante la regresión de Cox. Los factores de riesgo que se asociaron significativamente con una peor SG fueron KPS < 80 ($p = .006$), hemoglobina menor del límite inferior normal ($p = .016$), calcio corregido mayor al límite superior normal ($p = .001$) y tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año ($p = .005$). La Tabla 4 resume los resultados de este análisis univariante de los factores analizados en relación con la supervivencia general (HR se mueven en el rango 1.79-2.57). Cuatro de los seis factores fueron predictores independientes de una peor supervivencia global.

			IC 95% para HR	
	p	HR	Inferior	Superior
KPS < 80	.006	2.297	1.271	4.152
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento < 1 año	.005	1.963	1.221	3.154
Hemoglobina < LIN	.016	1.787	1.116	2.863
Plaquetas > LSN	.104	1.868	.879	3.970
Calcio > LSN	.001	2.567	1.476	4.466
Neutrófilos > LSN	.679	1.181		

N = 87. KPS: Karnosky Performance Status. LIN: límite inferior normal. LSN: límite superior normal

Tabla 4. Análisis univariante de regresión de Cox para SG.

La Tabla 5 muestra el análisis multivariante de regresión de Cox para SG, los siguientes factores pronósticos fueron predictores adversos de menor SG, KPS < 80 ($p = .031$), hemoglobina menor del límite inferior normal ($p = .049$), recuento de neutrófilos mayor al límite superior normal ($p = .041$) y tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año ($p = .050$).

	p	HR
KPS < 80	.031	.498
Tiempo desde el diagnóstico al tratamiento < 1 año	.050	.600
Hemoglobina < LIN	.049	.595
Plaquetas > LSN	.925	.959
Calcio > LSN	.889	.940
Neutrófilos > LSN	.041	.531

N = 87. KPS: Karnosky Performance Status. LIN: límite inferior normal. LSN: límite superior normal

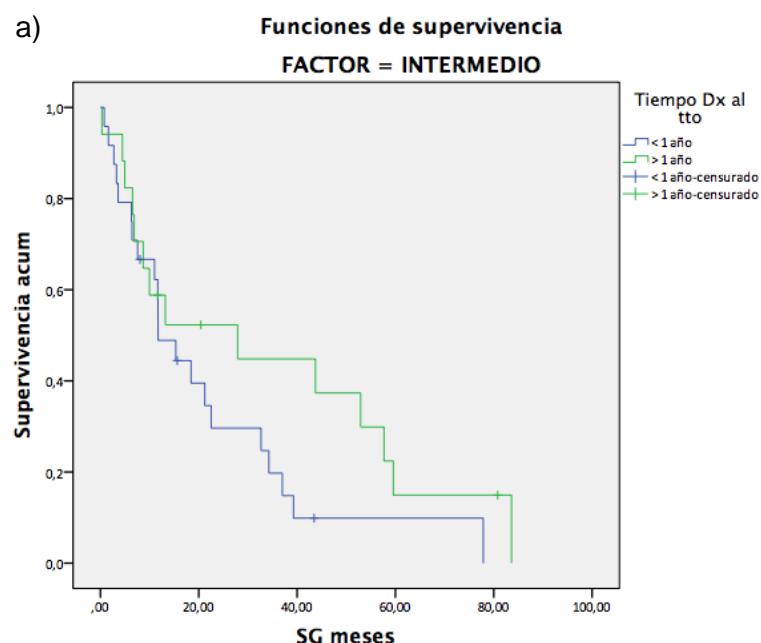
Tabla 5. Análisis multivariante de regresión de Cox para SG.

Análisis del factor tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año

Se analizó el factor tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en los subgrupos de pronóstico intermedio con un factor y dos factores. Del total de 41 pacientes, 26 tienen un factor de riesgo, de los cuales 12 (46.15%) presentan factor pronóstico de tiempo al tratamiento desde el diagnóstico menor de un año; 15 tienen dos factores de riesgo, de los cuales el factor analizado estaba presente en 12 de ellos (80%).

Se realizó el análisis de supervivencia de ambos grupos estratificados por el tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año según SG y SLP. Se puede observar la separación de las curvas de supervivencia pero mediante el análisis de test log-rank, no se obtienen diferencias significativamente estadísticas ni en SG ($p = .138$) ni en SLP ($p = .145$).

La Figuras 10a y 10b presenta los subgrupos de pronóstico intermedio según la presencia o ausencia del factor de tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año.



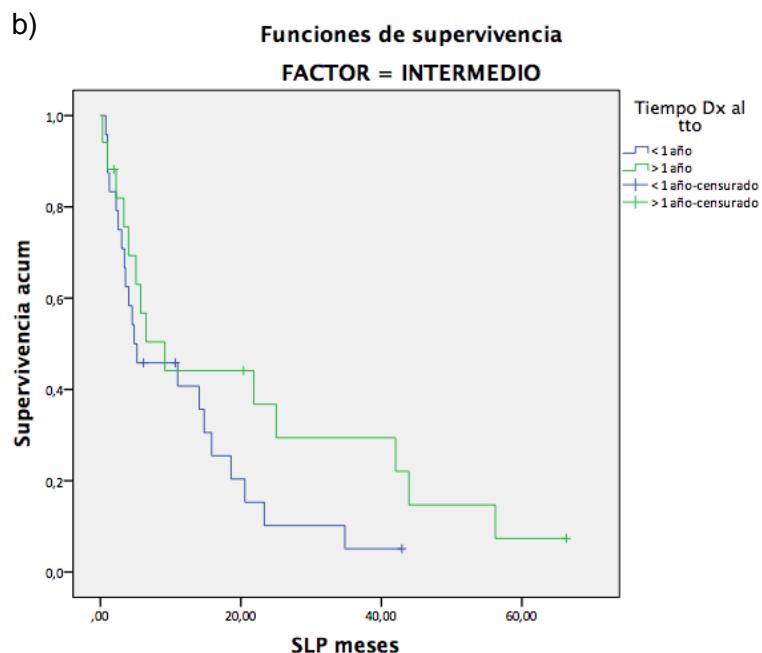


Figura 10. Curvas de SG de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en subgrupo con (a) uno y (b) dos factores. N = 41

Además se realizó la asociación entre ambos datos mediante la regresión de Cox, con ausencia de asociación significativamente estadística ($p = .142$) con HR = 1.716 (IC 95% .834-3.530).

En el subgrupo de 26 pacientes con un factor de riesgo, el del tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año está presente en 12 de ellos. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas mediante el análisis con test log-rank ni en SG ($p= .569$) ni en SLP ($p = .444$). (Figuras 11a y 11b).

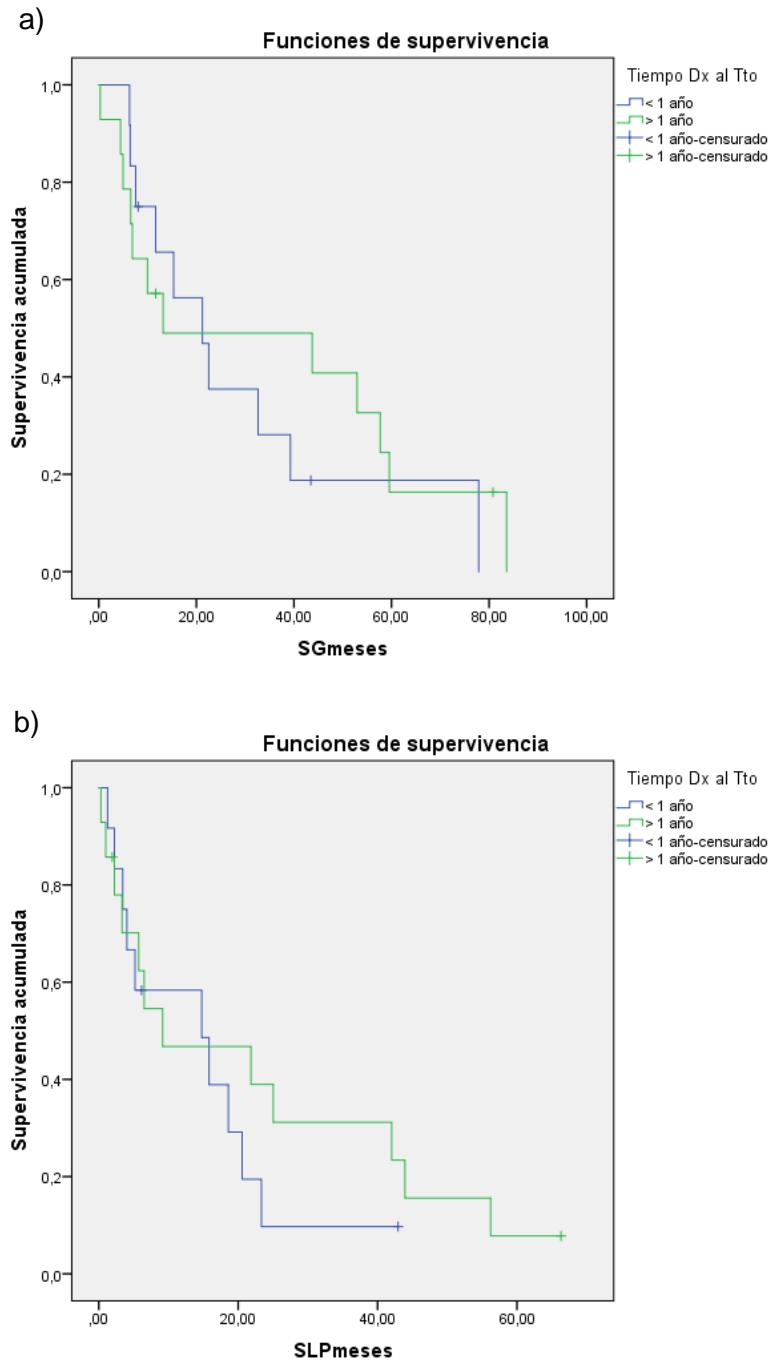


Figura 11. Curvas de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en subgrupo con 1 factor de riesgo, estratificado según la presencia (a) o ausencia (b) del factor de riesgo tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año. N = 26

En el subgrupo de 15 pacientes con dos factores de riesgo el del tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año está presente en 12 de ellos. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas mediante el análisis con test log-rank ni en SG ($p = .511$) ni en SLP ($p = .416$). (Figuras 12a y 12b).

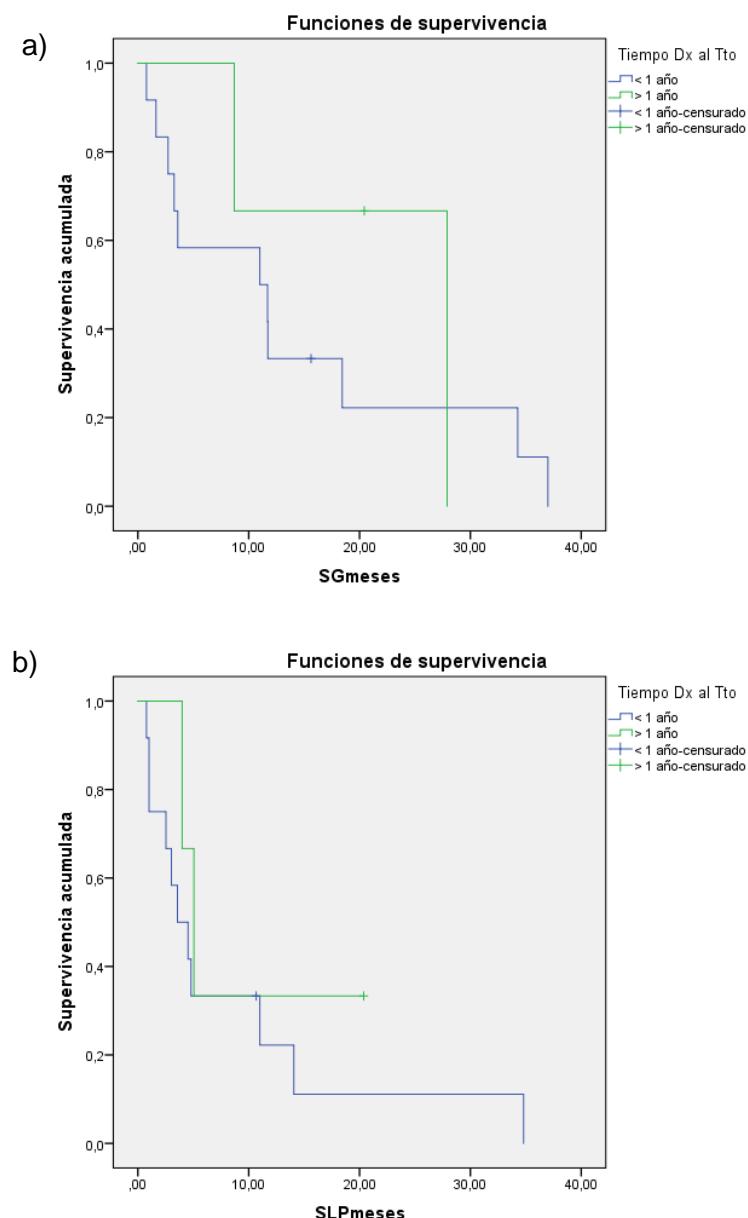


Figura 12. Curvas de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en subgrupo con 2 factores de riesgo, estratificado según la presencia (a) o ausencia (b) del factor de riesgo tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año. N = 15

Además de realizar el análisis de test log-rank, se estudió la asociación entre variables a través de la regresión de Cox, encontrando ausencia de diferencias significativamente estadísticas ($p > .05$).

No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los subgrupos de pacientes estudiados. Por otra parte, se analizó este factor de riesgo en la cohorte total de 87 pacientes según su presencia (45 pacientes) o ausencia (42 pacientes). Se realizó el análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de SG y SLP, encontrando diferencias significativas entre ambas curvas de supervivencia según el test log-rank ($p < .001$) con $p < .000$ en SG y $p = .001$ en SLP. (Figuras 13 y 14). La regresión de Cox aportó diferencias significativamente estadísticas en SG ($p = .005$, HR = 1.963, IC 95% 1.221-3.154).

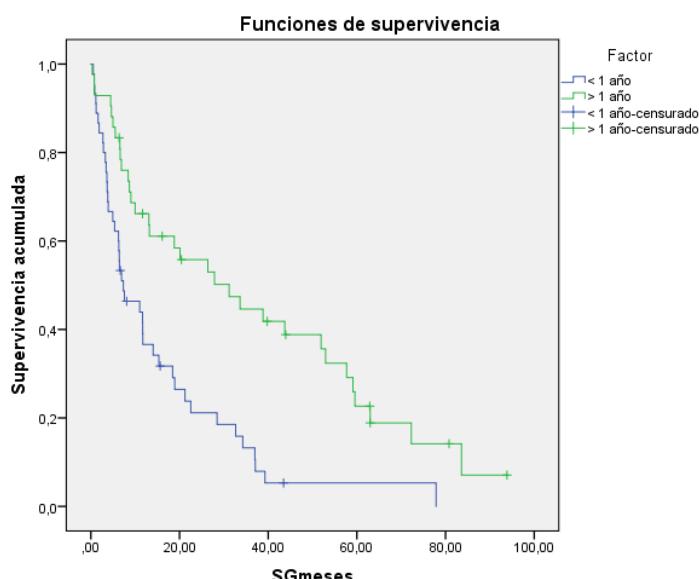


Figura 13. Curva de SG de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en la muestra total de pacientes. N = 87

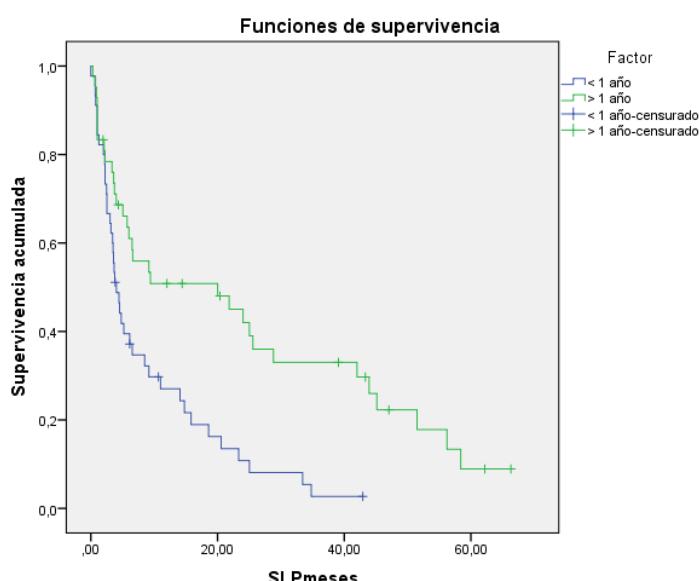


Figura 14. Curva de SLP de Kaplan-Meier según tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en la muestra total de pacientes. N = 87

DISCUSIÓN

La terapia antiangiogénica ha sido y sigue siendo la base del tratamiento del paciente con CCR metastásico. Se han desarrollado en los últimos años nuevas estrategias de tratamiento en primera línea, entre ellas la inmunoterapia con doble inhibición de los puntos de control inmune. La combinación de nivolumab (anti PD-1) e ipilimumab (anti-CTLA-4) ha mostrado superioridad en SG frente al tratamiento antiangiogénico estándar, pero en los pacientes de intermedio y mal pronóstico de Heng, sin embargo, sunitinib sigue siendo más eficaz en los pacientes de buen pronóstico (sin ningún factor de riesgo de Heng). Como ya hemos desarrollado en el presente trabajo, el pronóstico intermedio engloba pacientes con un solo factor pronóstico o con dos. En el ensayo clínico que estudió dicha combinación de inmunoterapia no quedó claramente demostrado si en el subgrupo de intermedio pronóstico de un solo factor existía beneficio de la inmunoterapia sobre el antiangiogénico. Sin embargo cuando existían dos factores pronósticos, el beneficio era más claro. Este hecho sugiere que el comportamiento biológico de estos subgrupos de intermedio pronóstico sea distinto.

Existe una necesidad médica-terapéutica de mejorar la selección de pacientes con CCRm que se puedan beneficiar de este tipo de terapia dirigida, inmunoterapia u otras alternativas terapeúticas en desarrollo. Por esta razón, se encuentra la premisa de aplicar modelos de factores pronósticos a todos los pacientes en tratamiento antiangiogénico, dentro o fuera de ensayos clínicos.

El problema de la clasificación pronóstica de Heng es que no tiene una clara correlación con características clínicas de nuestros pacientes. Atendiendo a la distribución de las metástasis, un estudio poblacional previo (Bianchi et al., 2012)²⁷ expuso que las metástasis más frecuentes se encontraban en pulmón (45%), hueso (30%) y ganglios linfáticos (22%), seguidas de hígado (20%), glándula suprarrenal (9%) y cerebro (8%). Los pacientes analizados en nuestro estudio demostraron igual distribución metástásica, cobrando relevancia las metástasis pulmonares (62%), seguidas de óseas (25%) y ganglionares (25%). Otras localizaciones fueron hepáticas (28%), suprarrenales (17%) y cerebrales (6%).

En primer lugar, en nuestro estudio se ha comparado la supervivencia en pacientes de la práctica clínica habitual con un estudio publicado por Heng et al.³⁷ en el año 2013. Los datos obtenidos en nuestro estudio han mostrado similitud con el modelo del IMDC propuesto por Heng et al. Este modelo pronóstico se basó en una cohorte multicéntrica de 672 pacientes con CCR metastásico tratados con terapia de primera línea. Fue validado posteriormente en pacientes de la práctica clínica habitual y en una amplia variedad de cohortes contemporáneas.

En comparación con los datos obtenidos por Heng et al., la supervivencia general de nuestro estudio se asemeja a resultados publicados previamente. La mediana de SG de nuestra cohorte total de pacientes fue de 21.77 meses, similar a la obtenida por Heng et al., de 18,8 meses. Además, el índice C de nuestro estudio fue muy similar al valor de 0.67 obtenido en la base de datos del IMDC, lo que supone una concordancia en supervivencia entre nuestra serie de pacientes y la serie del IMDC de Heng. Al clasificar a los pacientes en grupos, la mediana de SG en el grupo de buen pronóstico fue de 39.10 meses frente a 43.2 meses, en el grupo de pronóstico intermedio de 26.37 meses frente a 22.5 meses y en el grupo de mal pronóstico de 7.87 meses frente a 7.8 meses.

Atendiendo a la mediana de SLP, en nuestra cohorte fue de 13.81 meses. Estos hallazgos son consistentes a publicaciones anteriores. En un estudio de Motzer et al.⁵³ de 375 pacientes la mediana de SLP fue de 10.8 meses y en otro de Choueiri et al.⁵⁴ de 120 pacientes fue de 13.8 meses.

Nuestra serie estudiada tuvo cierta similitud con el modelo del IMDC en términos de porcentajes de pacientes clasificados en grupos pronósticos. El 27.6% de los pacientes se encontraba en el grupo de buen pronóstico, el 47.1% en el grupo de pronóstico intermedio y el 24.1% en el grupo de mal pronóstico; siendo en el IMDC del 18%, 52% y 30%, respectivamente.³⁷ Estos datos deben tomarse con cautela por el menor número de pacientes incluidos en nuestra muestra (87 pacientes). En los últimos años¹⁰, la tendencia al alza de pacientes de buen pronóstico refleja la detección precoz en el diagnóstico del CCR, observándose un aumento en el grupo de buen pronóstico del 18% al 27.6% en nuestro estudio. Del mismo modo, el porcentaje de pacientes clasificados como grupo de pronóstico intermedio en ambos estudios es muy cercano. Este dato permite comparar ambos subgrupos y resulta representativo en relación a la población general.

El objetivo principal de nuestro estudio fue comparar la supervivencia global de los pacientes de buen pronóstico con el subgrupo de intermedio pronóstico que solo tienen un factor pronóstico. La clasificación pronóstica universalmente aceptada proviene de un estudio multicéntrico realizado por Heng et al.⁵⁰ en 645 pacientes con CCR metastásico tratado con antiangiogénicos. Propuso un modelo compuesto por cuatro parámetros de laboratorio y dos clínicos. Estos autores expusieron una mejor discriminación pronóstica según la individualización por factores de riesgo en lugar de valorar a los pacientes en tres grupos pronósticos. Se demostró que características clínicas como KPS inferior a 80, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento menor de un año y características de laboratorio de anemia, hipercalcemia, neutrofilia y trombocitosis, se asociaban significativamente con una SG pobre. Sin embargo, la clasificación de los pacientes en tres grupos es el sistema utilizado de forma generalizada.

En nuestro estudio, cuatro de los seis factores pronósticos fueron predictores independientes de una supervivencia general menor (estado funcional de Karnofsky menor de 80, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento menor de un año, anemia e hipercalcemia). Estos cuatro factores de riesgo también habían sido descritos previamente en los criterios del MSKCC, en relación con un aumento de la carga tumoral o una biología tumoral agresiva.⁵⁵

En el análisis multivariante, demostraron diferencias estadísticamente significativas los factores escala de Karnofsky menor de 80, tiempo desde el diagnóstico hasta el tratamiento menor de un año, anemia y neutrofilia. Mientras que la trombocitosis en ambos análisis no ha demostrado diferencias, la neutrofilia no demostró valor pronóstico independiente en el análisis univariante e hipercalcemia fue factor pronóstico significativo en el análisis univariante, pero no en el análisis multivariante. Estos resultados pueden estar sesgados debido, probablemente, a la presencia de estos factores de riesgo en un pequeño número de pacientes.

Aunque existen estudios en curso, ningún modelo pronóstico incluye biomarcadores en sus criterios. Se precisa su inclusión en los modelos para mejorar el pronóstico y la terapia individualizada de cada paciente. Hasta la validación de marcadores biológicos, la selección de pacientes depende de características clínicas y parámetros de laboratorio de aquellos candidatos a tratamiento. Una comparación de los modelos pronósticos existentes mostró que se ha alcanzado un límite en el pronóstico utilizando solo variables clínicas.³⁷

En relación a la posible mejora en la estratificación de los grupos pronósticos actuales, nuestro estudio no ha demostrado diferencias estadísticamente significativas en relación a SG y SLP en el grupo sin factores de riesgo, de buen pronóstico, y el subgrupo de pacientes que presentaban un factor de riesgo, incluido en el grupo de pronóstico intermedio. No existen apenas estudios publicados que hayan aclarado este punto hasta el momento. De esta forma, las medianas de SG y SLP en el grupo sin factores de riesgo fueron de 39.10 meses y 26.03 meses, respectivamente, mientras que en el grupo que presentó un factor de riesgo, las medianas de SG y SLP fueron de 31.72 meses y 19.23 meses, respectivamente. Nuestros resultados habían informado de una mediana de SG en el grupo de pronóstico intermedio de 26.37 meses. En estos dos subgrupos analizados, se puede observar una mayor cercanía del subgrupo de un factor hacia el grupo de buen pronóstico que hacia el grupo de pronóstico intermedio.

Según nuestros resultados, la clasificación de los pacientes de pronóstico intermedio resulta inexacta por no hallar diferencias entre buen pronóstico e intermedio de un factor. Serían necesarios estudios más amplios para evaluar nuestra hipótesis, analizando en particular estos grupos pronósticos. El debate de esta hipótesis resultaría una novedad ya que, en el caso de no haber diferencias,

podría suponer un cambio en la elección del mejor tratamiento disponible para los pacientes con CCR metastásico. Hoy en día, en pacientes de intermedio pronóstico el tratamiento de elección va a ser la combinación de inmunoterapia nivolumab-ipilimumab. Es posible que los pacientes con un solo factor se sigan beneficiando más del tratamiento antiangiogénico.

En la segunda parte de nuestro análisis, se analizó el impacto del factor de riesgo tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año, dentro del grupo de intermedio pronóstico. No se trata de un factor muy estudiado en la literatura revisada por lo que se ha considerado relevante para este trabajo. Definido como factor independiente por Heng et al.⁵⁰, se ha confirmado como factor pronóstico relacionado con una menor SG en el análisis univariante en el total de la cohorte de pacientes, así como su asociación estadística en el análisis de supervivencia. Sin embargo, este factor pronóstico no ha demostrado diferencias significativas en SG y SLP en su análisis en el grupo de pronóstico intermedio, diferenciado en pacientes con uno o dos factores de riesgos. Estos hallazgos podrían estar relacionados con el reducido número de pacientes incluidos en el grupo pronóstico analizado, así como la desproporción de pacientes en ambos subgrupos.

Las limitaciones de este estudio incluyen su diseño retrospectivo a la hora de recoger todos los datos de los pacientes, así como un número relativamente pequeño de pacientes incluidos en el análisis. Por otra parte, la falta en el seguimiento de pacientes en tratamiento tras la finalización del estudio podría afectar a los datos de supervivencia, así como la falta de actualización de los datos en el año actual.

Las fortalezas de este estudio radican en la escasez de datos en la literatura actual sobre el análisis del grupo pronóstico con ningún factor y con un factor pronóstico. Por ello, podría resultar en nuevas investigaciones que indaguen en los resultados hallados para la elección del mejor tratamiento disponible. Además, los pacientes seleccionados provienen de la práctica clínica habitual en tratamiento antiangiogénico, por lo que tienen un perfil más cercano a la población general, a diferencia de poblaciones estudiadas en ensayos clínicos.

Finalmente, en relación al objetivo principal de este trabajo a la hora de evaluar la supervivencia en el grupo sin factores pronósticos y con un factor, los resultados de este estudio suponen una trascendencia importante en la elección del mejor tratamiento disponible. Dicha elección podría estar condicionada por la presencia o ausencia de un factor pronóstico, ya que pacientes clasificados de buen pronóstico se benefician más de tratamiento antiangiogénico que inmunoterapia en combinación.

CONCLUSIONES

- No se han encontrado diferencias significativas en SG ni SLP en pacientes con ningún factor de riesgo y un factor de riesgo, por lo que no se puede confirmar la existencia de dos grupos claramente separados.
- Las medianas de SG y SLP de pacientes con diagnóstico de CCR avanzado tratados con antiangiogénicos de primera línea, en condiciones de la práctica clínica habitual, son concordantes con los datos publicados en la serie del IMDC de Heng, la más amplia publicada a nivel mundial.
- La distribución de pacientes por grupo pronóstico de esta cohorte es similar a las presentadas en publicaciones previas de impacto, sugiriendo representatividad de esta serie de pacientes.
- La clasificación en distintos grupos pronósticos de pacientes con CCR avanzado es hoy en día una herramienta relevante a la hora de la elección del mejor tratamiento disponible.
- Existen diferencias en SG en los factores pronósticos KPS < 80, hemoglobina menor del límite inferior normal, calcio corregido mayor al límite superior normal, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año en el análisis univariable de la cohorte analizada, lo que confirma que son predictores independientes de una SG menor.
- El factor tiempo desde el diagnóstico al tratamiento menor de un año no presenta diferencias en SG en el grupo de pronóstico intermedio en pacientes con un factor de riesgo y aquellos con dos factores de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3.
2. Lázaro M, Valderrama BP, Suárez C, et al. SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020; 22 (2): 256-69. doi:10.1007/s12094-019-02285-7.
3. Atkins MB. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma. Available on: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma>.
4. Choueiri TK. Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma. Available on: <https://www.uptodate.com/contents/prognostic-factors-in-patients-with-renal-cell-carcinoma>.
5. Chow WH, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol.* 2010; 7 (5): 245-57. doi:10.1038/nrurol.2010.46.
6. Patel AR, Prasad SM, Shih YC, Eggener SE. The association of the human development index with global kidney cancer incidence and mortality. *J Urol.* 2012; 187 (6): 1978-83. doi:10.1016/j.juro.2012.01.121.
7. Ravaud A, Motzer RK, Pandha HS, George DJ, Pantuck AJ, Patel A, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med.* 2016; 375 (23): 2246-54. doi: 10.1056/NEJMoa1611406
8. Zarrabi K, Fang C, Wu S. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy. *J Hematol Oncol.* 2017; 10 (1): 38. doi:10.1186/s13045-016-0374-y.
9. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians.* 2018; 68: 7-30.
10. 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, 1975-2017, National Cancer Institute. Bethesda, MD, https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/, based on November 2019 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2020.
11. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30 (5): 706-20. doi:10.1093/annonc/mdz056.
12. Pascual D, Borque A. Epidemiology of kidney cancer. *Adv Urol.* 2008; 2008: 782381. doi:10.1155/2008/782381.
13. Tsivian M, Moreira DM, Caso JR, Mouraviev V, Polascik TJ. Cigarette smoking is associated with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2011; 29 (15): 2027-31. doi: 10.1200/JCO.2010.30.9484.

14. Ridge CA, Pua BB, Madoff DC. Epidemiology and staging of renal cell carcinoma. *Semin Intervent Radiol.* 2014; 31 (1): 3-8. doi:10.1055/s-0033-1363837.
15. Petejova N, Martinek A. Renal cell carcinoma: Review of etiology, pathophysiology and risk factors. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2016; 160 (2): 183-94. doi:10.5507/bp.2015.050.
16. Koul H, Huh JS, Rove KO, et al. Molecular aspects of renal cell carcinoma: a review. *Am J Cancer Res.* 2011; 1 (2): 240-54. PMID: 21969126.
17. Mondul AM, Weinstein SJ, Moy KA, Männistö S, Albanes D. Vitamin D-binding protein, circulating vitamin D and risk of renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2014; 134 (11): 2699-706.
18. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (12): 2763-71. doi:10.1200/JCO.2005.07.055.
19. Muglia VF, Prando A. Renal cell carcinoma: histological classification and correlation with imaging findings. *Radiol Bras.* 2015; 48 (3): 166-74. doi:10.1590/0100-3984.2013.1927.
20. Kalra S, Rini BI, Jonasch E. Alternate sunitinib schedules in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015; 26 (7): 1300-4. doi:10.1093/annonc/mdv030.
21. Hua H, Kong Q, Zhang H, Wang J, Luo T, Jiang Y. Targeting mTOR for cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2016; 12 (71). doi.org/10.1186/s13045-019-0754-1
22. Graves A, Hessamodini H, Wong G, Lim WH. Metastatic renal cell carcinoma: update on epidemiology, genetics, and therapeutic modalities. *Immunotargets Ther.* 2013; 2: 73-90. doi:10.2147/ITT.S31426.
23. Cairns P. Renal cell carcinoma. *Cancer Biomark.* 2010; 9 (1-6): 461-73. doi:10.3233/CBM-2011-0176.
24. Sacco E, Pinto F, Sasso F, Racciopi M, Gulino G, Volpe A, et al. Paraneoplastic syndromes in patients with urological malignancies [published correction appears in *Urol Int.* 2010; 85 (4): 483]. *Urol Int.* 2009; 83 (1): 1-11. doi:10.1159/000224860.
25. Xie Y, Chen L, Ma X, et al. Prognostic and clinicopathological role of high Ki-67 expression in patients with renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017; 7: 44281. doi:10.1038/srep44281.
26. Gray RE, Harris GT. Renal Cell Carcinoma: Diagnosis and Management [published correction appears in *Am Fam Physician.* 2019 Jun 15; 99 (12): 732]. *Am Fam Physician.* 2019; 99 (3): 179-84. PMID: 30702258.
27. Bianchi M, Sun M, Jeldres C, Shariat SF, Trinh QD, Briganti A, et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: A population-based analysis. *Ann Oncol.* 2011; 23 (4): 973-80. doi: 10.1093/annonc/mdr362.

28. Debois JM. Metastases from cancers of the urogenital tract. In: TXNMX1: the anatomy and clinics of metastatic cancer. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers, 2002; 456–579.
29. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. *Urology*. 2005; 66 (3): 484-88. doi:10.1016/j.urology.2005.04.003.
30. Caoili EM, Davenport MS. Role of percutaneous needle biopsy for renal masses. *Semin Intervent Radiol*. 2014; 31 (1): 20-6. doi:10.1055/s-0033-1363839.
31. Zhang L, Li XS, Zhou LQ. Renal Tumor Biopsy Technique. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129 (10): 1236-40. doi:10.4103/0366-6999.181957.
32. Rossi SH, Klatte T, Usher-Smith J, Stewart GD. Epidemiology and screening for renal cancer. *World J Urol*. 2018; 36 (9): 1341-53. doi:10.1007/s00345-018-2286-7.
33. Swami U, Nussenzveig RH, Haaland B, Agarwal N. Revisiting AJCC TNM staging for renal cell carcinoma: quest for improvement. *Ann Transl Med*. 2019; 7 (Suppl 1): S18. doi:10.21037/atm.2019.01.50.
34. Shao N, Wang HK, Zhu Y, Ye DW. Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma. *Cancer Med*. 2018; 7 (11): 5431-38. doi:10.1002/cam4.1790.
35. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999; 17 (8): 2530-40. doi:10.1200/JCO.1999.17.8.2530.
36. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2002; 20 (1): 289-96. doi:10.1200/JCO.2002.20.1.289.
37. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GE, Vaishampayan UN, 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 (2): 141-8. doi:10.1016/S1470-2045(12)70559-4.
38. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, Lee JL, Rini BI, Knox JJ, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with first-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015; 16 (3): 293-300. doi:10.1016/S1470-2045(14)71222-7.
39. Sun M, Shariat SF, Cheng C, Ficarra V, Murai M, Oudard S. Prognostic Factors and Predictive Models in Renal Cell Carcinoma: A Contemporary Review. *Eur Urol*. 2011; 60 (4): 644-61. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.041.
40. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, Arén O, Melichar B, Choueiri TK, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2018; 378 (14): 1277–90.

41. Gong J, Maia MC, Dizman N, Govindarajan A, Pal SK. Metastasis in renal cell carcinoma: Biology and implications for therapy. *Asian J Urol.* 2016; 3 (4): 286-92. doi:10.1016/j.ajur.2016.08.006.
42. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, Van Thienen JV, Blank CU, et al. Comparison of immediate vs deferred cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib. *Jama Oncol.* 2019; 5 (2): 164-70. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5543.
43. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib alone or after nephrectomy in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 379 (5): 417-27. doi: 10.1056/NEJMoa1803675.
44. Zaid HB, Parker WP, Safdar NS, Gershman B, Erwin PJ, Murad MH, Boorjian SA, Costello BA, Thompson RH, Leibovich BC. Outcomes following complete surgical metastasectomy for patients with metastatic renal cell Carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Urol.* 2017; 197 (1): 44-9. doi.org/10.1016/j.juro.2016.07.079.
45. Atkins MB. Overview of the treatment of renal cell carcinoma. Available on: <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-renal-cell-carcinoma>.
46. De Velasco G, Bex A, Albiges L, Powles T, Rini BI, Motzer RJ, et al. Sequencing and Combination of Systemic Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2 (5): 505-14. doi:10.1016/j.euo.2019.06.022.
47. Hahn AW, Klaassen Z, Agarwal N, Haaland B, Esther J, Ye XY, et al. First-line Treatment of Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Eur Urol Oncol.* 2019; 2 (6): 708-15. doi:10.1016/j.euo.2019.09.002.
48. Buti S, Bersanelli M, Viansone A, Leonetti A, Masini C, Ratta R, et al. Treatment Outcome of metastatic lesions from renal cell carcinoma undergoing extra-cranial stereotactic body radiotherapy: The together retrospective study. *Cancer Treat Res Commun.* 2020; 22: 100161. doi:10.1016/j.ctarc.2019.100161.
49. Brufau BP, Cerqueda CS, Villalba LB, Izquierdo RS, González BM, Molina CN. Metastatic renal cell carcinoma: radiologic findings and assessment of response to targeted antiangiogenic therapy by using multidetector CT [published correction appears in Radiographics. 2014 Jan; 34 (1): 15A]. *Radiographics.* 2013; 33 (6): 1691-716. doi:10.1148/radiographics.336125110.
50. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren M, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (34): 5794-9. doi:10.1200/JCO.2008.21.4809.
51. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356 (2): 115-24. doi:10.1056/NEJMoa065044.

52. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (13): 2144-50. doi:10.1200/JCO.2009.26.7849.
53. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, Hutson TE, Michaelson MD, Kim ST, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008; 113 (7): 1552-58. doi:10.1002/cncr.23776.
54. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, Khasawneh M, Usman S, Golshayan AR, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer.* 2007; 110 (3): 543-50. doi:10.1002/cncr.22827.
55. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, Boumerhi G, Malhi S, Wood L, Elson P, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23 (4): 832-41. doi:10.1200/JCO.2005.05.179.