

# CANCER RENAL

**Revision Urologia Clinica Bilbao**

**2009**



**Autores: Judith Palacios y Gaspar Ibarluzea**  
**[www.urologiaclinicabilbao.com](http://www.urologiaclinicabilbao.com)**

# ÍNDICE

- Introducción
- Epidemiología
- Etiopatogenia. Clasificación OMS
- Factores de riesgo
- Clínica
- Diagnóstico. Estadificación.
- Factores pronósticos
- Tratamiento
  - . Tratamiento de la enfermedad localizada
  - . Cirugía conservadora
  - . Tratamiento mínimamente invasivo
  - . Terapia adyuvante
  - . Tratamiento del CCR metastásico
    - tratamiento quirúrgico del CCR metastásico
    - resección de las metástasis
    - radioterapia para las metástasis
    - terapia sistémica para el CCR metastásico
- Seguimiento
- Recomendaciones para el CCR metastásico
- Bibliografía

## **INTRODUCCIÓN**

El cáncer renal es el tercer tumor urológico más frecuente. Por delante de él se sitúan el cáncer de próstata y el de vejiga. Sin embargo, constituye el tumor más letal de los mismos

Actualmente, los diagnósticos se realizan muy a menudo de forma incidental. La razón fundamental es el aumento del uso de las técnicas de imagen.

El único tratamiento con intención curativa es la cirugía en sus diversas técnicas. La supervivencia a los cinco años del tratamiento inicial se relaciona con la extensión de la enfermedad.

En los últimos años se han desarrollado diferentes técnicas de cirugía mínimamente invasiva para tratar este tipo de lesiones como son la cirugía laparoscópica, la crioterapia o la radiofrecuencia.

Actualmente, la terapia sistémica con inmunoterapia y dianas moleculares es de elección en los pacientes con enfermedad diseminada.

## **EPIDEMIOLOGÍA**

El carcinoma renal constituye el 2,6% de todas las neoplasias malignas primarias del adulto. Es la séptima neoplasia más frecuente en el varón y ocupa el duodécimo lugar en la mujer.

Es la causa del 3% de las causas de muerte por cáncer.

El carcinoma de células renales (CCR) constituye el 85% de las neoplasias malignas primarias del riñón.

En España son diagnosticados anualmente 36.160 nuevos casos.

La incidencia anual se ha incrementado progresivamente en las tres últimas décadas, en todos los estadios, lo cual implica un verdadero aumento del número de casos reales, no justificado plenamente por el uso masivo de pruebas de imagen diagnósticas.

De hecho, la proporción de pacientes que presentan metástasis en el momento del diagnóstico no se ha modificado en los últimos años, lo cual justifica la existencia de un mayor número de casos y no meramente un adelanto diagnóstico.

Asimismo, la mortalidad se ha mantenido sin modificaciones. La mayor incidencia se produce a partir de los 40 años, con pico entre los 50 y los 70 años. En cuanto al sexo, tiene una predominancia por el varón, con una ratio de 3:2.

El CCR presenta variaciones geográficas, con tasas elevadas en Estados Unidos y Canadá y bajas en los países asiáticos; las tasas más elevadas del mundo se dan en Europa.

En España se observa una distribución claramente diferenciada de la incidencia de cáncer renal, con una mayor incidencia en la zona del País Vasco y Cantabria y una menor incidencia en el sur del país. De forma aislada se observa también una mayor incidencia en Extremadura y el área de Salamanca.

La explicación a la mayor incidencia en estas zonas no está suficientemente esclarecida, pero se sabe que la cornisa cantábrica y el Golfo de Vizcaya corresponden a zonas con elevados índices de contaminación.

## **ETIOPATOGENIA. CLASIFICACIÓN OMS**

La etiología del CCR es desconocida, pero los estudios recientes han puesto de manifiesto el importante papel que en su desarrollo tienen los factores ambientales.

El CCR se origina del epitelio renal y representa más del 90% de todas las neoplasias malignas de este órgano. Aproximadamente el 2% de los carcinomas renales se asocian con síndromes hereditarios, oncogenes específicos o alteraciones de genes supresores tumorales.

La clasificación de la Organización Mundial de la Salud (2004) distingue 3 subtipos histológicos fundamentales: convencional (células claras), papilar y cromóforo.

Otros tipos más infrecuentes son: carcinoma de los conductos de Bellini, carcinoma medular, carcinoma asociado a neuroblastoma y carcinoma mucinoso tubular.

Adicionalmente se ha introducido el carcinoma de células renales inclasificado, el cual incluye todos aquellos tumores que no se pueden encuadrar en ninguna otra categoría morfológica.

## **CLASIFICACIÓN DE LA OMS DE LOS CCR**

### **Tumores de células renales**

Carcinoma de células claras (convencional)  
Carcinoma de células claras multilocular  
Carcinoma papilar  
Carcinoma cromóforo  
Carcinoma de conductos colectores de Bellini  
Carcinoma medular renal  
Carcinoma con translocación Xp11  
Carcinoma asociado con neuroblastoma  
Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes  
Carcinoma de células renales inclasificable  
Adenoma papilar  
Oncocitoma  
Tumor inclasificable

### **Tumores metanéfricos**

Adenoma metanéfrico  
Adenofibroma metanéfrico  
Tumor estromal metanéfrico

### **Tumores nefroblásticos**

Restos nefrogénicos  
Nefroblastoma (y nefroblastoma quístico parcialmente diferenciado)

### **Tumores mesenquimales principalmente pediátricos**

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

### **Tumores mesenquimales principalmente de adultos**

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

### **Tumores mixtos epiteliales y mesenquimales**

Nefroma quístico  
Tumor mixto epitelial y estromal  
Sarcoma sinovial

### **Tumores neuroendocrinos**

Carcinoide  
Carcinoma neuroendocrino  
Tumor neuroectodérmico primitivo  
Neuroblastoma  
Feocromocitoma

### **Tumores hematopoyéticos y linfoides**

Linfoma  
Leucemia  
Plasmocitoma

### **Tumores de células germinales**

Teratoma  
Coriocarcinoma

### **Tumores metastásicos riñón**

## CCR DE CÉLULAS CLARAS (ADENOCARCINOMA O CA. CONVENCIONAL)

Es la variante histológica mas frecuente. Representa el 70% de todos los tumores de células renales.

El clásico aspecto macroscópico es redondeado, uniforme, solitario, ocasionalmente acompañado de zonas de necrosis (lo cual implica peor pronóstico clínico) y rodeado de una pseudocápsula de parénquima comprimido y tejido fibroso.

Microscópicamente puede presentar una arquitectura alveolar, acinar o sólida. Normalmente tiene una tupida red vascular. El citoplasma de las células tumorales es habitualmente claro. El núcleo puede ser redondeado o poligonal con nucleolos y una cromatina finamente distribuida.

Estos tumores, ya sean esporádicos o hereditarios, asociados o no a la enfermedad de Von Hippel-Lindau, se caracterizan genéticamente por la pérdida de una región del cromosoma 3p.

## CCR TIPO PAPILAR

Es el segundo en frecuencia de los carcinomas derivados del epitelio tubular renal. Representa el 10-15% de los casos en la mayoría de las series quirúrgicas.

Se define por la distribución de sus células alrededor de ejes capilares (papilas) al menos en un 50-70% del tumor.

Un 73% de los casos está formado por células basófilas (tipo1) y un 42% de células eosinófilas (tipo 2). Los primeros suelen tener bajo grado celular y mejor pronóstico que los tipo 2.

Comparado con otros tipos de carcinoma de células renales, se observa una mayor frecuencia de multifocalidad (39%) y bilateralidad (4%). Además se asocia a adenomas corticales.

El carcinoma papilar presenta una constelación de anomalías cromosómicas que lo diferencia claramente del convencional.

Los cambios genéticos más frecuentes son la trisomía o tetrasomía del 7, trisomía 17 y pérdida del cromosoma Y.

En los carcinomas papilares con comportamiento biológico más agresivo se han detectado trisomías en los cromosomas 12, 16 y 20, así como pérdidas parciales del cromosoma 14.

El diagnóstico diferencial entre el carcinoma de células renales convencional y el papilar tiene un gran significado clínico por las diferentes tasas de supervivencia entre los dos tumores.

Diversos estudios han ratificado el peor pronóstico de los carcinomas papilares en comparación con los convencionales.

Por lo tanto es obligado intentar una caracterización fenotípica y genotípica a la hora de realizar el diagnóstico.

### CCR DE CÉLULAS TIPO CROMÓFOBO

Representa el 5% de los carcinomas de células renales en nuestro medio.

Mientras que el carcinoma convencional y el papilar se originan del túbulo proximal, este tumor se ha relacionado con las células intercalares de los conductos colectores.

Microscópicamente está bien circunscrito. Estas células tienen cantidades variables de citoplasma pálido o eosinofílico que se tiñe de azul con el hierro coloidal de Hale. Este hallazgo se considera patognomónico de este tipo de tumor.

Los cambios moleculares más frecuentemente encontrados son pérdida en los cromosomas 1, 2, 6, 10, 17 y 21. Las pérdidas de heterogeneidad del cromosoma 17 lo relacionan con el Síndrome de Birt-Hogg-Dubé.

Tiene mejor pronóstico que otras variantes de carcinoma de células renales.

### CARCINOMA DE CONDUCTOS COLECTORES (CA. DE BELLINI)

Este subtipo no llega a representar ni el 1% de todos los tumores renales.

Su origen se cree que se encuentra en la nefrona distal.

Macroscópicamente el tumor es preferentemente medular con profusión hacia los cálices. Tiene una morfología muy variable que dificulta su diagnóstico.

Su comportamiento clínico es muy agresivo e incide en una población más joven que la de los tumores convencionales o papilares.

Tiene una gran tendencia a metastatizar en los ganglios linfáticos, los huesos y el hígado.

A menudo produce la muerte rápidamente a pesar de su extirpación quirúrgica.

### TRANSFORMACIÓN SARCOMATOIDE

La transformación sarcomatoide se ha visto que ocurre en todos los tipos de carcinoma de la clasificación, así como en el carcinoma urotelial de la pelvis renal.

Ocasionalmente se observan células de aspecto basófilo y escaso citoplasma y células fusiformes alongadas, de forma fascicular, con verdadero aspecto sarcomatoide tanto al microscopio como macroscópicamente.

Como no existe evidencia de que sea carcinoma sarcomatoide de novo, no se considera como un tipo con entidad propia sino como una manifestación de carcinoma de alto grado del tipo del que provenga.

En ocasiones, los elementos sarcomatoides proliferan de tal manera que ocultan el carcinoma subyacente hasta el extremo de que éste no puede ser reconocido.

Dichos tumores deben asignarse a la categoría de carcinoma inclasificable. Su pronóstico es infausto.

### **FACTORES DE RIESGO**

Varios factores de riesgo tienen demostrada su influencia en el desarrollo del carcinoma renal.

El **tabaquismo** se considera el factor de riesgo más claramente relacionado con el cáncer de riñón.

La incidencia de carcinoma renal en los fumadores es 1,7 veces mayor que en la población general.

Se ha establecido una clara relación entre el número de cigarrillos consumidos por día y el riesgo de desarrollar cáncer renal.

El riesgo parece disminuir tras el cese del hábito, pero sólo a partir de al menos 10 años tras la interrupción.

No se conoce el mecanismo patogénico de la relación. Se ha propuesto como mecanismo añadido a la exposición de los compuestos carcinogénicos del tabaco, el efecto de la hipoxia crónica causada por el monóxido de carbono y la disminución de la función pulmonar.

La **insuficiencia renal crónica** y la **diálisis** constituyen otro factor de riesgo.

El 45% de los pacientes en diálisis por insuficiencia renal crónica terminal desarrollan enfermedad renal quística adquirida. Esta enfermedad se caracteriza por la formación bilateral de 3 o más quistes en los riñones. Los quistes están tapizados por un epitelio que puede ser hiperplásico con varias capas y proyecciones papilares.

El 4-9% de los pacientes con estos cambios asocian un carcinoma renal, una incidencia 2.500 veces superior a la de la población general.

El riesgo aumenta con el tiempo transcurrido desde la primera diálisis.

El hecho de padecer enfermedad quística adquirida de la diálisis es un factor de riesgo por sí solo para desarrollar cáncer renal.

La **obesidad**, definida como un índice de masa corporal igual o superior a 30 kg/m<sup>2</sup> eleva el riesgo de padecer cáncer renal un 24% en los varones y un 34% en las mujeres por cada 5 kg/m<sup>2</sup>.

Como mecanismos patogénicos se han propuesto cambios hormonales inducidos por la obesidad que producen elevados niveles de insulina y esteroides sexuales.

La peroxidación lipídica y el estrés oxidativo que acompaña a la obesidad pueden causar daños en el ADN.

**Otros** factores de riesgo son la hipertensión, el abuso crónico de analgésicos conteniendo fenacetina (relacionado claramente con el desarrollo de carcinoma de urotelio en tracto urinario superior), aunque este fármaco está en desuso desde hace más de dos décadas.

Asimismo se creen también involucrados en el desarrollo del cáncer renal la exposición a asbestos y la ingesta de grasas y proteínas entre otros.

Alrededor del 2-4% de los carcinomas renales están asociados con **síndromes hereditarios**.

La presencia de lesiones renales múltiples sugestivas de neoplasia o la historia familiar de cáncer renal, sobre todo si se trata de personas jóvenes, sugiere predisposición genética para padecer la enfermedad.

Ejemplos de estos son: la Enfermedad de von Hippel-Lindau, el carcinoma renal papilar familiar, el síndrome de leiomatosis hereditaria y carcinoma renal familiar y el síndrome de Birt-Hogg-Dubé (carcinomas renales cromóforos y oncocitomas, hamartomas de los folículos pilosos de cara y cuello, quistes pulmonares y neumotórax espontáneo)

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas del carcinoma de células renales son fundamentalmente de tres tipos: urológicas, generales y producidas por síndromes paraneoplásicos.

Sin embargo, en un 20-30 % de todos los enfermos los síntomas iniciales serán metastásicos, referentes a lesiones óseas, pulmonares o cerebrales.

Las manifestaciones urológicas son consecuencia del efecto local del tumor. La hematuria, el dolor renal y la palpación del tumor es la tríada clásica de Guyon. Sin embargo, esta asociación se presenta únicamente entre un 6-10% de los casos, y con frecuencia se asocia a enfermedad diseminada.

La *hematuria* es un signo esencial, aunque tardío y no tan frecuente como en los tumores de urotelio. Es consecuencia de la invasión pielocalicial del tumor.

El *dolor* también es un signo tardío, ocasionado por la distensión capsular por un aumento del tamaño renal. Se localiza en la fosa renal y tiene características gravitativas, aunque en ocasiones es cólico, si hay obstrucción de la vía por coágulos.

Un 1% de las tumoraciones renales se manifiestan inicialmente con *varicocele izquierdo agudo*. Esto se produce por la invasión tumoral de la vena renal izquierda o por adenopatías retroperitoneales que dificultan el drenaje de la vena espermática.

La astenia, anorexia, pérdida de peso y febrícula son manifestaciones generales inespecíficas, comunes a cualquier tumor y relativamente frecuentes en el carcinoma de células renales.

Los síntomas gastrointestinales como náuseas, vómitos, estreñimiento y dolor abdominal, se presentan cuando el tumor alcanza gran tamaño y comprime los órganos intraperitoneales.

La anemia está presente con frecuencia, pero su patogenia no está definitivamente aclarada.

Se encuentran síndromes paraneoplásicos en alrededor del 30% de los pacientes con carcinoma renal sintomático.

Los más frecuentes son hipercalcemia, policitemia, hipertensión, síndrome de Stauffer (disfunción hepática no metastática), caquexia, pirexia, neuromiopatía, amiloidosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular, anemia.

El reconocimiento de estos síndromes paraneoplásicos tiene importancia clínica porque preceden a la sintomatología propiamente tumoral, permiten valorar el efecto terapéutico de la nefrectomía puesto que desaparecen o se normalizan tras ella y se mantienen elevados ante enfermedad metastásica, indicando su reaparición y recidiva tumoral.

El CCR se disemina por extensión directa linfática y a distancia por vía hematológica o linfohematológica.

Las localizaciones y frecuencia de invasión son las siguientes: pulmón (67-76%), ganglios linfáticos (40-66%), hueso (42%), hígado (41%), riñón contralateral (23%), suprarrenal ipsilateral (17%), suprarrenal contralateral (11%), cerebro (11%).

Las metástasis pulmonares aparecen como nódulos múltiples generalmente, aunque también se han observado nódulos solitarios.

Las metástasis óseas son líticas, rara vez blásticas. Sus localizaciones preferentes por orden de frecuencia son costales, vertebrales, hueso iliaco, fémur, húmero y cráneo.

## **DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

La presentación clínica del carcinoma de células renales es tan diversa y caprichosa que hasta un 30% de los pacientes se diagnostican por síntomas y signos no urológicos. Por este motivo se le denomina “tumor del internista”.

En los últimos diez años, con la realización habitual de la ecografía y el TC, el descubrimiento incidental de masas renales asintomáticas ha aumentado un 60%.

En la actualidad, más del 50% de los tumores se diagnostican de esta forma.

El “incidentaloma renal”, por tanto, ha cambiado los conceptos clásicos referentes a la forma de presentación del carcinoma de células renales, con un diagnóstico precoz de tumores más pequeños que pueden ser subsidiarios de cirugías más conservadoras.

Por lo tanto, el diagnóstico, la relación del tumor con la anatomía renal y el estudio de extensión dependen principalmente de las técnicas de imagen.

La mayoría de los tumores renales se diagnostican por una ecografía abdominal o un TC realizado por diversos motivos.

El hallazgo ecográfico de una masa renal sólida debe ser investigado más profundamente mediante un TAC de alta resolución con medio de contraste.

El patrón de oro del diagnóstico de carcinoma de células renales, el TC helicoidal, evalúa el tumor primario, su extensión extrarrenal y proporciona información sobre la afectación venosa, adenopatías locorregionales, estado de las glándulas suprarrenales y del funcionamiento y morfología del riñón contralateral.

Como mínimo una radiografía de tórax debe realizarse para evaluar la existencia de metástasis, aunque el TC torácico es la prueba más precisa para estadificar el tórax.

La Resonancia Magnética se puede reservar para los pacientes con enfermedad localmente avanzada, sospecha de afectación venosa, insuficiencia renal o alergia al contraste intravenoso.

También es una opción para evaluar la extensión del trombo tumoral por la vena cava.

Otras pruebas diagnósticas, como el rastreo óseo, el TC o RM cerebral, pueden aplicarse si los síntomas clínicos o los datos de laboratorio así lo requieren.

La arteriografía renal, la cavografía inferior o la punción-biopsia con aguja fina tienen un papel limitado en el estudio clínico de estos pacientes, pero en casos seleccionados se deben considerar.

El **estadiaje** de los tumores renales es importante para establecer su pronóstico evolutivo, la elección terapéutica y la estrategia quirúrgica.

El estadiaje definitivo es el resultado de la valoración quirúrgica y del estudio anatomopatológico y constituye el principal criterio sobre el que se basa el pronóstico.

En la actualidad se utilizan dos sistemas de estadiaje: la clasificación de Robson, en Estados Unidos, y la clasificación TNM de la UICC, en Europa.

Aunque no está claro que esta clasificación sea óptima para predecir la supervivencia en estos pacientes es la que se recomienda en Europa.

## CLASIFICACION TNM (2002)

### T – Tumor primario

**TX** El tumor no puede ser valorado

**T0** No existe evidencia de tumor

**T1** Tumor de 7 cm o menos en su diámetro mayor, confinado en el riñón

**T1a** Tumor de 4 cm o menos en su diámetro mayor, confinado en el riñón

**T1b** Tumor mayor de 4 cm pero no mayor de 7 cm diámetro mayor, confinado en el riñón

**T2** Tumor mayor de 7 cm en su diámetro mayor, confinado en el riñón

**T3** Tumor que invade las venas mayores o la glándula suprarrenal o la grasa perinefrítica sin sobrepasar la fascia de Gerota

**T3a** Tumor que invade la glándula suprarrenal o la grasa perinefrítica sin sobrepasar la fascia de Gerota

**T3b** Tumor que se extiende ampliamente a la vena renal o la cava subdiafragmática

**T3c** Tumor que se extiende ampliamente a la vena cava supradiafragmática

**T4** Tumor que atraviesa la fascia de Gerota

### N – Ganglios linfáticos regionales

**NX** Ganglios regionales no valorables

**N0** No se demuestran metástasis ganglionares regionales

**N1** Metástasis en un único ganglio linfático regional

**N2** Metástasis en más de un ganglio linfático regional

### M – Metastasis a distancia

**MX** No se pueden evaluar las metástasis a distancia

**M0** Ausencia de metástasis a distancia

**M1** Metástasis a distancia

\*La clasificación de los ganglios debe incluir al menos ocho ganglios linfáticos; si son negativos o no alcanzan este número se clasifica como pN0.

## AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DE LA CLASIFICACIÓN TNM

ESTADIO	CATEGORIA T	CATEGORIA N	CATEGORIA M
<b>I</b>	T1	N0	M0
<b>II</b>	T2	N0	M0
<b>III</b>	T3a, T3b, T3c	N0	M0
	T3a, T3b, T3c	N1	M0
<b>IV</b>	T4	N0, N1	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier N	M1

## SISTEMA POR ESTADIOS DE EXTENSIÓN TUMORAL PARA EL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES DE ROBSON y su relación con el TNM

ESTADIO DE ROBSON	TNM	
<b>I:</b> Tumor confinado al riñón, intracapsular	T1-2	
<b>II:</b> Tumor que invade la grasa perinefrítica	T3A	
<b>IIIa:</b> Tumor con invasión de vena renal o cava	T3B-C	
<b>IVa:</b> Tumor que invade más allá de la cápsula de Gerota	T4	
<b>IIIb:</b> Tumor con afectación linfática	N1-2	
<b>IVb:</b> Tumor con metástasis positivas	M1	

## FACTORES PRONÓSTICOS

La determinación de factores pronósticos ayuda a plantear la estrategia terapéutica más apropiada, a dirigir futuros tratamientos y a desarrollar esquemas específicos de seguimiento.

Podemos dividirlos en cuatro grupos: Anatómicos, clínicos, histológicos y moleculares.

### Anatómicos

Tamaño tumoral  
Extensión tumoral  
Afectación cápsula renal  
Afectación sistema colector  
Afectación suprarrenal  
Afectación linfática  
Afectación vascular  
Metástasis a distancia

### Clínicos

Sintomatología  
Performance status  
Trombocitosis  
Caquexia  
Neutrofilia

### Histológicos

Grado tumoral  
Tipo histológico  
Rasgo sarcomatoide  
Necrosis

### Moleculares

CA IX  
VEGF  
Ki67  
p53  
(CA IX: carbonic anhydrase IX;  
VEGF:vascular endotelial growth factor)

### --->ANATÓMICOS

Como es evidente, los pacientes con **tumores organoconfinados** presentan un mejor pronóstico en relación a los que sufren enfermedad diseminada.

Se ha observado en diversos estudios multivariante que el **tamaño tumoral** suele mostrarse como una variable pronóstica independiente.

El límite de 4 cm es el que se ha determinado a la hora de realizar cirugía ahorradora de nefronas, sin embargo, en los últimos años ha emergido una corriente que aboga por elevar el límite del tamaño tumoral de 4 hasta 7 cm para la decisión de cirugía conservadora en base a la ausencia de diferencias pronósticas significativas.

La existencia de **invasión microscópica** se muestra como un factor pronóstico independiente desfavorable.

En relación al desarrollo de metástasis, un 50% de los afectados por invasión microvascular las desarrolla frente al 5% de los casos con ausencia de la misma.

La **afectación vascular macroscópica** viene dada por la tendencia del carcinoma renal a crecer intraluminalmente en el sistema venoso. Puede afectar en torno al 10% de los casos al diagnóstico y su existencia, clásicamente, se ha asociado a mayor recurrencia y disminución de la supervivencia tras la cirugía, aunque existen publicaciones en pro y en contra de esta afirmación.

La incidencia de **ganglios positivos** aumenta con el estadio pT y se asocia con metástasis a distancia y afectación venosa.

Los pacientes con afectación ganglionar y sin metástasis podrían encuadrarse en un grupo pronóstico de riesgo intermedio.

### --->CLÍNICOS

Los tumores diagnosticados de **forma incidental** presentan una mayor supervivencia. Hay autores que afirman que los tumores que tienen esta forma de presentación además tienen un menor porcentaje de recurrencias.

Se considera que existe una relación directamente proporcional entre la **trombocitosis** y el tamaño tumoral, la invasión ganglionar, la existencia de metástasis y el grado de Fuhrman, e inversamente proporcional con la supervivencia. (Considerando trombocitosis cuando existe una cuantificación plaquetaria mayor de 400.000/mm<sup>3</sup>)

Son considerados con mayor o menor peso variables como la anemia, la disfunción hepática, el incremento de la velocidad de sedimentación globular, el aumento de la fosfatasa alcalina...

### --->ANATOMOPATOLÓGICOS

El sistema de **gradación nuclear** más extendido en la actualidad es el de Fuhrman. Este sistema clasifica a los carcinomas renales en cuatro grados según la morfología nuclear.

El grado está condicionado por la variabilidad interobservador, de ahí la diferencia en cuanto a las tasas de supervivencia a los cinco años según las series analizadas.

## GRADOS DIFERENCIACIÓN NUCLEAR SEGÚN FUHRMAN

GRADO	TAMAÑO NUCLEAR	CONTORNO NUCLEAR	NUCLEOLO	SUPERVIVENCIA A 5 AÑOS (%)
I	10 $\mu$	Regular	Ausente	50-100
II	15 $\mu$	Algo irregular	Visible a 400x	30-94
III	20 $\mu$	Irregular	Visible a 100x	10-80
IV	>20 $\mu$	Irregular Grotesco Lobulado	Visible fácilmente	9-66

Otro factor pronóstico importante es el **tipo histológico**.

El carcinoma cromóforo clásicamente ha sido considerado el de mejor pronóstico, con una tasa de supervivencia a cinco años del 100%.

El carcinoma papilar tiene un pronóstico controvertido; se le ha considerado de peor pronóstico que el de tipo convencional o equivalente, ya que una de sus características es la multifocalidad, aunque se desconoce el motivo.

Sin embargo, existen trabajos actuales que encuentran similar supervivencia en los diferentes tipos histológicos, con la salvedad de los que poseen diferenciación sarcomatoide, en los que existe consenso en relación a su peor evolución.

La presencia de **necrosis** en el carcinoma renal ha sido considerada un importante factor predictor de supervivencia, asociándose a mayor tamaño tumoral, afectación ganglionar y metástasis, así como grados indiferenciados y peor estado funcional.

### --->FACTORES MOLECULARES

La incorporación de nuevas tecnologías en estudios genéticos, proteómica y de ADN han abierto un amplio horizonte en el campo de la tumorigénesis y progresión del carcinoma renal.

Por otro lado, el desarrollo de nuevos tratamientos, basados en dianas terapéuticas, ha estimulado la búsqueda de marcadores moleculares; estos marcadores podrían facilitar la estratificación del riesgo de los tumores renales.

Actualmente han demostrado ser factores pronósticos independientes los inductores de hipoxia como la CA IX y el VEGF, el factor de proliferación Ki67, el regulador del ciclo celular p53 y el oncogen p53 cuyas mutaciones favorecen la progresión del tumor.

Otros muchos marcadores moleculares están en estudio.

En la actualidad disponemos de nomogramas predictivos como el MSKCC o el UISS cuyo objetivo es facilitar el manejo y orientación terapéutica adyuvante de los pacientes afectados por carcinoma renal.

Sin embargo, la guía europea del carcinoma renal no recomienda su uso en la actualidad.

## TRATAMIENTO

La única posibilidad de curación de un carcinoma de células renales es la cirugía.

La radioterapia, quimioterapia, hormonoterapia e inmunoterapia han conseguido estabilizar lesiones o retrasar la aparición de metástasis en un bajo porcentaje de casos, pero no son alternativas válidas de tratamiento con intención curativa.

Por lo tanto, el carcinoma de células renales es indicación de tratamiento quirúrgico, siempre que no exista contraindicación que lo impida.

Tratamiento quirúrgico primario del CCR según los estadios T

<b>T1a</b>	Cirugía conservadora Nefrectomía radical	Abierta Laparoscópica	Tratamiento estándar recomendado Optativo en centros experimentados Razonable en pacientes seleccionados
<b>T1b-T2</b>	Nefrectomía radical Cirugía conservadora	Abierta Laparoscópica	Adecuado (alta morbilidad) Tratamiento estándar recomendado Factible, pero generalmente no recomendado
<b>T3, T4</b>	Nefrectomía radical	Abierta Laparoscópica	Tratamiento estándar recomendado Factible en pacientes seleccionados

## TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD LOCALIZADA

La nefrectomía radical continúa siendo el único tratamiento curativo en los pacientes con CCR localizado y ofrece una oportunidad razonable de curación.

No hay evidencia a favor de un abordaje quirúrgico específico.

Se recomienda realizar adrenalectomía asociada a nefrectomía cuando:

- el tumor tenga un tamaño superior a 5,5-6 cm
- el TC preoperatorio sugiera afectación suprarrenal
- exista una metástasis solitaria en la glándula suprarrenal

\*Según la Guía Europea para el CCR la linfadenectomía se debería limitar a la región perihiliar y con fines de estadificación, ya que la linfadenectomía amplia no parece mejorar la supervivencia. Hay estudios que sugieren realizar linfadenectomía en la enfermedad diseminada como parte de la cirugía citorreductora previa a tratamiento sistémico.

En los pacientes sin enfermedad metastásica y con trombo tumoral a nivel de la vena renal o de la vena cava inferior se recomienda realizar la trombectomía.

La embolización del tumor primario está indicada en pacientes con hematuria macroscópica o síntomas locales como dolor.

Puede resultar beneficiosa también en los pacientes con malas condiciones físicas para la resección del tumor primario, así como previa a la resección quirúrgica de grandes metástasis óseas.

No existe beneficio en realizar la embolización de forma rutinaria previamente a la nefrectomía.

## CIRUGÍA CONSERVADORA

La cirugía conservadora consiste en la resección tumoral conservando el resto del parénquima renal, aparentemente libre de tumor.

Su desarrollo ha sido consecuencia de la mejoría de las técnicas de imagen, la experiencia desarrollada en la cirugía renovascular, el aumento de tumores incidentales y los buenos resultados.

Además el 80% de los tumores tienen una localización polar y su resección con preservación de la función renal casi siempre es posible.

La mayoría de los CCR se encuentran rodeados de una pseudocápsula de tejido fibroso, identificable en el 80% de los tumores menores de 7 cm, que actuaría como barrera cuando está íntegra.

Las indicaciones de nefrectomía parcial son las siguientes:

### -Absolutas:

- Tumor en riñón único anatómico o funcional
- Tumor renal bilateral

### -Relativas:

- Tumor multifocal en paciente con CCR familiar
- Tumor con riñón contralateral con lesión asociada

### -Electiva:

- Tumor incidental menor de 4 cm con riñón contralateral normal

## TRATAMIENTO MÍNIMAMENTE INVASIVO

La **nefrectomía radical laparoscópica** se ha convertido en una intervención quirúrgica consolidada, con una menor morbilidad que la cirugía abierta.

El abordaje laparoscópico duplica los principios oncológicos de la cirugía abierta consolidada, incluyendo el control precoz de las venas renales antes de la manipulación del tumor, una manipulación de la pieza por fuera de la fascia de Gerota, la evitación del daño o ruptura de la pieza y la extracción de la pieza intacta.

Actualmente, la nefrectomía radical laparoscópica se recomienda como tratamiento de referencia para los pacientes con un CCR en estadio T1-T2 y los resultados indican tasas de supervivencia sin cáncer equivalentes a las registradas utilizando la cirugía radical abierta.

Por otro lado, la nefrectomía parcial abierta continúa siendo actualmente el tratamiento estándar, reservando la laparoscópica para centros experimentados.

Las técnicas mínimamente invasivas como la radiofrecuencia percutánea, la crioterapia, la ablación focal por ultrasonidos de alta intensidad se han propuesto como posibles alternativas al tratamiento quirúrgico del CCR. Las potenciales ventajas de estas técnicas incluyen una reducción de la morbilidad, la terapia en consulta externa y la posibilidad de tratar a pacientes de alto riesgo con una salud precaria.

\*La Guía Europea del CCR establece la posible recomendación de estas técnicas experimentales a pacientes seleccionados:

- en pequeñas lesiones corticales halladas de forma incidental
- en pacientes ancianos
- en pacientes con predisposición para tener tumores múltiples
- en monorrenos
- en pacientes con tumores bilaterales

## +TERAPIA ADYUVANTE

\*Según la Guía Europea del CCR la vacuna tumoral adyuvante puede mejorar la supervivencia libre de progresión en determinados subgrupos de pacientes sometidos a nefrectomía con cáncer renal en estadio T3.

Sin embargo, la terapia adyuvante con citocinas no mejora la supervivencia tras la nefrectomía.

Por lo tanto, exceptuando los estudios clínicos controlados, no existen indicaciones de terapia adyuvante postquirúrgica TRATAMIENTO DEL CCR METASTÁSICO

### a) TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL CCR METASTÁSICO

Los objetivos de la nefrectomía en los pacientes con CCR diseminado son aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida.

Existen dos estudios actuales en los que se reseña el beneficio que aporta la nefrectomía en cuanto a supervivencia cuando ésta se sigue de tratamiento con interferón, a pesar de no estar del todo claro los mecanismos por los que esto sucede.

En estos estudios se demuestra que la nefrectomía previa seguida de tratamiento con interferon mejora la supervivencia global independientemente del estado general de salud del paciente, la localización de la metástasis y la presencia de enfermedad medible. Una hipótesis para responder a esta evidencia es la de que el tumor primario es capaz de segregar sustancias inmunosupresoras que disminuyen la eficacia de la inmunoterapia, por lo que la nefrectomía puede incrementar la supervivencia y retrasar la progresión, incrementando la respuesta al tratamiento sistémico.

### b) RESECCIÓN DE LAS METÁSTASIS DEL CCR

La extirpación completa de lesiones metastásicas puede contribuir a mejorar el pronóstico clínico del CCR.

Hoy en día, se acepta que la extirpación quirúrgica de las metástasis solitarias para los pacientes con CCR es la única posibilidad de supervivencia a largo plazo.

También se sabe que cuando se consigue resear completamente las metástasis o en recurrencias aisladas locales, la inmunoterapia adyuvante no mejora el pronóstico clínico.

Los criterios para considerar a un paciente como candidato a la resección de metástasis son:

- control de tumor primario
- extirpación quirúrgica de viabilidad
- ausencia de enfermedad sistémica

En pacientes con metástasis sincrónicas, la extirpación quirúrgica debe realizarse al mismo tiempo que la nefrectomía.

El pronóstico clínico es peor cuando las metástasis son asincrónicas.

### c)RADIOTERAPIA PARA LAS METÁSTASIS DEL CCR

\*Según la Guía Europea del CCR la radioterapia se puede utilizar en pacientes sintomáticos seleccionados con lesiones cerebrales u óseas irresecables que no han respondido a otros tratamientos conservadores. En determinados casos, ésta, puede inducir un alivio de los síntomas debidos al CCR metastásico.

### d)TERAPIA SISTÉMICA PARA EL CCR METASTÁSICO

#### -QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia, pilar básico en el tratamiento de las enfermedades neoplásicas, basada en diversos regímenes que combinaban vimblastina, 5 fluoracilo y más recientemente la gemcitabina tan sólo ha aportado modestas mejorías en la supervivencia con respuestas escasas casi siempre inferiores al 10%.

Se cree que la razón por la que son resistentes a la mayoría de los quimioterápicos es que la mayoría de los CCR que se desarrollan a partir del túbulo proximal tienen altos niveles de expresión de la proteína de resistencia a drogas P-glicoproteína.

Actualmente, no se recomienda la quimioterapia en los pacientes con CCR metastásico.

#### -AGENTES HORMONALES

Desde que Kirkman descubrió en 1952 tumores renales estrógeno-inducidos, se emplearon en el tratamiento del CCR medroxiprogesterona y tamoxifeno, a falta de otras terapias.

Éstos se ha comprobado que son ineficaces con tasas de respuestas inferiores al 10%.

## -INMUNOTERAPIA

Existen múltiples datos para considerar al CCR como prototipo de tumor inmunogénico. Entre ellos es preciso citar la evidencia de regresiones espontáneas, la frecuencia elevada de lesiones metastásicas metacrónicas alejadas en el tiempo tras el diagnóstico, la asociación a varios síndromes y manifestaciones paraneoplásicas.

El objetivo de la inmunoterapia es restaurar la normalidad mediante la supresión o la potenciación de las propias células inmunológicas.

La inmunoterapia frente al CCR cuenta con diversas modalidades, aunque no todas al alcance de todos los centros.

Así, son terapias de uso en centros altamente especializados:

- la inmunoterapia adoptiva con células LAK y linfocitos LIT
- la inmunoterapia activa específica
- la terapia génica con vacunas tumorales
- el empleo de anticuerpos monoclonales activos
- el trasplante de stem-cells hematopoyéticas alogénicas

La inmunoestimulación con citocinas, disponible en cualquier centro hospitalario es de manejo no especialmente complicado, pudiendo administrarse en régimen ambulatorio.

Las citocinas son productos con efecto tumoricida directo que asimismo activan componentes efectores del sistema inmune.

Existen varias citocinas :

-El factor de necrosis tumoral (TNF-alfa) que presenta un efecto directo lítico, pero su administración exógena presenta graves efectos secundarios sistémicos.

-El interferon (IFN) induce la expresión de antígenos de superficie tumorales que pueden ser expuestos para su ataque por el sistema de vigilancia inmune, a la vez que se le reconoce un efecto antitumoral directo.

-La interleukina (ILK-2) conocida como factor de crecimiento de las células T, es producida por células T helper activadas ante un tumor, y origina proliferación de células T citotóxicas y células asesinas capaces de lisis células tumorales autólogas, respetando las células normales.

Se conocen desde 1976 13 subtipos, siendo el tipo 2, ILK2, el que más se ha empleado y del que se reconocen mejores efectos, mayor tolerancia y menos efectos indeseables.

La alta toxicidad de la ILK2 obliga a intentar descubrir pacientes que pudieran mejor responder a esquemas que emplean inmunoterapia para poder asumir los riesgos que su aplicación implica.

Datos preliminares sugieren que la expresión de anhidrasa carbónica IX en las células tumorales, así como una histología de células claras sin componente granular si sarcomatoide parecen mejorar la respuesta a citocinas.

Existe un tipo de tratamiento denominado de combinación que asocia ILK2 e IFN alfa, que busca reducir la toxicidad.

Los resultados con citocinas son de aparición lenta, debiendo valorarse sus efectos varios meses después de su inicio.

Está demostrado que las dosis intermedias son más efectivas que las bajas, igualando a las altas en resultados, pero con menos efectos adversos.

La terapia ha de mantenerse hasta lograr la remisión completa o hasta la aparición de toxicidad no tolerable.

Las dosis intermedias-altas de ILK2 con eventual cirugía de rescate de lesiones metastásicas obtiene entre un 5-7% de respuestas completas mantenidas y un 10-15% de pacientes con largas supervivencias, por lo que este tratamiento debería ser considerado en pacientes con pronóstico favorable, sin metástasis cerebrales, enfermedades autoinmunes ni disfunción cardíaca severa.

Según la Guía Europea para el CCR:

\*Ya que la ILK2 no ha demostrado ser superior al IFN, incluso en regímenes de altas dosis, su uso no se recomienda, siempre que se emplee el IFN alfa subcutáneo a dosis de 10 millones UI 3 veces por semana y durante 12 semanas.

Con esta pauta el porcentaje de respuestas será de 6-15% junto con una disminución del 25% en el riesgo de progresión tumoral, lográndose un beneficio de 3-5 meses en la supervivencia.

Aunque para algunos autores las respuestas a la inmunoterapia son paupérrimas, para otros, a pesar de no obtener resultados espectaculares, presentan relevancia clínica que pueden llegar a incluir respuestas completas, que aunque escasas, son inalcanzables con otros regímenes terapéuticos.

Muy probablemente en un futuro inmediato las nuevas moléculas dirigidas a nuevas dianas superen los resultados de la inmunoterapia, aunque ésta seguirá pudiendo ofrecer a pacientes concretos largas remisiones.

Otra de las líneas de pensamiento es que seguirán existiendo pacientes que se beneficiarán de un tratamiento con inmunoterapia más corto en duración, con relativa buena tolerancia, reservando las nuevas moléculas para la progresión, si ocurriera.

Además, se piensa que tanto la ILK2 como el IFN encontrarán un relevante puesto terapéutico en asociación con las nuevas moléculas, buscando elevar la eficacia obteniendo mejores resultados, permitiendo reducir las dosis de ambos fármacos, logrando así disminuir los efectos indeseables.

## TERAPIAS DIRIGIDAS A DIANAS TERAPÉUTICAS EN EL CCR

Los avances en la comprensión de la biología molecular del CCR ha dado lugar al desarrollo de tratamientos biológicos dirigidos (terapias diana) Éstas representan, por primera vez, en más de quince años de tan sólo disponer de las citocinas como arma terapéutica, un avance significativo en el tratamiento de esta enfermedad, con una mejora importante en la supervivencia libre de enfermedad y con algunos fármacos, de la supervivencia global.

Se han descrito varias dianas terapéuticas de posible interés en el tratamiento del CCR. Entre ellas:

+ Las implicadas en la proliferación celular:

- la familia de receptores del factor de crecimiento epidérmico (EGFR)
- .la vía del mTOR
- .la vía de la Raf-kinasa

+Las implicadas en la angiogénesis:

- el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y su receptor (VEGFR)
- el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)

Básicamente se han estudiado dos estrategias diferentes para inhibir estas dianas:

- los anticuerpos monoclonales como: bevacizumab, ABX-EGF, cetuximab
- las moléculas pequeñas inhibitoras de la tirosin-kinasa como: sunitinib (Sutent), sorafenib (Nexavar), pazopanib, PTK 787, axitinib
- temsirolimus, everolimus

Se ha propuesto como tratamiento de primera línea de pacientes con enfermedad avanzada sunitinib y la combinación bevacizumab/interferon.

Los inhibidores de mTOR, como temsirolimus, pueden ser una opción de tratamiento tras el fallo de los inhibidores de tirosin kinasa.

Sin embargo, estas nuevas terapias dirigidas contra dianas moleculares plantean todavía interrogantes como la secuencia de administración, el

beneficio de la terapia combinada, la determinación de factores predictivos de respuesta y la mejora del perfil de toxicidad a largo plazo, entre otros.

Actualmente no hay datos disponibles acerca de si curarán a algunos pacientes o de si estabilizarán el CCR metastásico durante un periodo prolongado.

A la hora de administrarlo es necesario tener esto en cuenta, así como la toxicidad de los mismos y su repercusión sobre la calidad de vida.

## **SEGUIMIENTO TRAS LA CIRUGÍA RADICAL EN EL CCR**

El seguimiento tras la cirugía radical permite al urólogo identificar las complicaciones postoperatorias, la función renal, la recurrencia local o en el riñón contralateral y el desarrollo de metástasis.

Las **complicaciones postoperatorias** y la **función renal** son evaluadas por la anamnesis, la exploración física y las determinaciones de creatinina. Si la función renal estaba dañada previamente a la cirugía o en el postoperatorio se debe controlar durante periodos largos de tiempo.

La **recurrencia local** es rara (1,8%), pero dado que el tratamiento más eficaz es la cirugía citorreductora, el diagnóstico precoz es de gran importancia.

La **metástasis en el riñón contralateral** también es poco frecuente (2-3%) y se relaciona con márgenes quirúrgicos positivos, multifocalidad y el grado.

Una de las justificaciones del seguimiento tras la cirugía es para identificar precozmente las **metástasis**, de modo que sea factible la resección quirúrgica.

Además un temprano diagnóstico mejora la eficacia del tratamiento sistémico, ya que la carga tumoral es menor.

No es necesario realizar un seguimiento radiológico exhaustivo en pacientes con tumores pequeños bien diferenciados, ya que los resultados tras la cirugía en este tipo de tumores suele ser excelente. Por lo tanto, es razonable ajustar el seguimiento de acuerdo con el riesgo de desarrollar una recurrencia o metástasis.

Cuando la probabilidad de recurrencia es baja es suficiente con la realización de radiografías de tórax y ecografías.

Cuando el riesgo es intermedio o alto es de elección el TC toracoabdominal, teniendo en cuenta que la radiación de las repetidas pruebas es elevada.

En cuanto a la duración óptima del seguimiento, algunos autores consideran que el seguimiento, pasado 5 años, deja de ser coste efectivo; sin embargo, las metástasis de aparición tardía suelen ser solitarias y deberían tener un tratamiento agresivo con intención curativa.

Los pacientes que desarrollan un tumor en el riñón contralateral pueden ser tratados mediante cirugía conservadora del órgano si se detectan precozmente.

Para tumores de menos de 4cm no existe diferencia en cuanto a recurrencia tras la nefrectomía parcial o radical.

Utilizando muchos de estos parámetros, varios grupos han diseñado sistemas de puntuación y algoritmos para estratificar a los pacientes en grupos de riesgo bajo, intermedio y alto, en cuanto a desarrollo de recurrencia o metástasis se refiere.

Las frecuencias y tipo de investigación son diferentes para cada grupo.

Un ejemplo de algoritmo para predecir el desarrollo de metástasis tras la nefrectomía en pacientes con CCR de células claras es el de la Clínica Mayo.

<b>Característica</b>	<b>Puntuación</b>
<u>Estadio T del tumor primario</u>	
T a	0
pT b	2
pT2	3
pT3-pT4	4
<u>Tamaño tumoral</u>	
< 10 cm	0
> 10 cm	1
<u>Estado de los ganglios regionales</u>	
pNx/pN0	0
pN -pN2	2
<u>Grado nuclear</u>	
Grado 1-2	0
Grado 3	1
Grado 4	3
<u>Necrosis tumoral</u>	
No necrosis	0
Necrosis	1

Los grupos de riesgo se pueden estratificar por medio de este sistema en **riesgo bajo 0-2**, **riesgo intermedio 3-5** y **riesgo elevado >6**, de acuerdo con la Mayo Scoring System<sup>62</sup>.

Riesgo acumulado de desarrollo de metástasis (%) tras la nefrectomía en pacientes con CCR de células claras en función de los grupos definidos por la Mayo Scoring System<sup>62</sup>

<b>Grupo de riesgo</b>	<b>Primer año</b>	<b>Tercer año</b>	<b>Quinto año</b>	<b>Décimo año</b>
Bajo	0,5	2,1	2,9	7,5
Intermedio	9,6	20,2	26,2	35,7
Alto	42,3	62,9	68,8	76,4

## **RECOMENDACIONES ACTUALES EN EL CCR METASTÁSICO**

\*CCRm de riesgo bajo e intermedio:

1ª línea de tratamiento → SUNITINIB

-Alternativa → Bevacizumab + Interferon

-2ª alternativa → Sorafenib o ILK-2

\*CCRm de mal pronóstico → TEMSIROLIMUS

\*Cuando exista progresión durante el empleo de un inhibidor de la tirosin quinasa → EVEROLIMUS

## **BIBLIOGRAFÍA**

Guidelines European Association of Urology 2009

Actas Urológicas Españolas 2009

Tratado de Urología, 2ª edición

Campbell, 8ª edición

Cáncer renal. Nuevas estrategias terapéuticas médico-quirúrgicas

European journal of cáncer 45 (2009) 765-773