

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina Trabajo Fin de Máster

Máster en Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Enfermo
Oncológico



**UNIVERSIDAD
DE SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

**ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-
PATOLÓGICAS, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA
DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO
EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE
SALAMANCA**

Autor: Juan Carlos Redondo González

Tutor: Emilio Fonseca Sánchez

Salamanca, 2022-2023

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**MÁSTER EN TRATAMIENTO DE SOPORTE Y CUIDADOS PALIATIVOS EN
EL ENFERMO ONCOLÓGICO**

Dr. Emilio Fonseca Sánchez, Profesor Titular de Medicina del Departamento de Medicina.

CERTIFICA:

Que el presente trabajo titulado “ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS, TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO EN EL COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA” llevado a cabo por Juan Carlos Redondo González, ha sido realizado bajo su dirección en el Departamento de Medicina, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y superar el Trabajo de Fin de Máster en “Tratamiento de Soporte y Cuidados Paliativos en el Paciente Oncológico” de la Universidad de Salamanca.

Para que conste y surta efecto donde proceda, expide el presente certificado en

Salamanca, a 15 de junio de 2023.

Nombre de reconocimiento (DN): c=ES,
serialNumber=IDCES-07824069K,
givenName=EMILIO, sn=FONSECA SANCHEZ,
cn=FONSECA SANCHEZ EMILIO - 07824069K
Fecha: 2023.06.15 18:16:35 +02'00'

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mi tutor el Dr. Emilio Fonseca Sánchez por la atención y el tiempo dedicado a la supervisión del presente proyecto, con el apoyo y guía fundamental de mi compañero Daniel Morchón Araujo.

A todos los componentes del Servicio de Oncología Médica del Complejo Asistencial Universitario de Salamanca por estimular mi inquietud y contribuir en mi formación.

Me gustaría también agradecer a mis compañeros de residencia los consejos aportados, el apoyo recibido y contribuir a formar un auténtico grupo humano que nos hace crecer a todos como profesionales y también como personas. A Luis y Pablo, por convertirnos en un pilar fundamental y poder contar siempre con vosotros.

A mi familia y amigos por todo el cariño recibido en la distancia.

RESUMEN

Introducción: Los carcinomas de células renales (CCR) son un grupo tumoral muy heterogéneo con clara predominancia del subtipo de células claras. Afecta sobre todo a varones mayores de 50 años y su incidencia parece estabilizarse después de décadas en aumento. El objetivo primario fue analizar las características epidemiológicas y clínico-patológicas y describir los resultados terapéuticos obtenidos.

Material y métodos: Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los 82 pacientes diagnosticados de carcinoma de células renales en estadio avanzado (CCRa) que recibieron tratamiento sistémico por parte del servicio de Oncología Médica del CAUSA desde 2010 hasta 2023. Se incluyen variables epidemiológicas, las principales características clínico-patológicas e histológicas, el índice pronóstico IMDC y los resultados tras el tratamiento recibido.

Resultados: La mediana de edad de los pacientes de la muestra fue de 62 años, un 71% fueron varones. El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma de células claras (n=63; 76.8%), seguido del subtipo papilar. La mayoría presentaron un grado nuclear elevado y fueron diagnosticados en un estadio IV de inicio. La mitad de la muestra tuvo únicamente metástasis en una localización, siendo visceral la afectación más habitual (73.2%), sobre todo a nivel pulmonar (63.4%); aunque fue la afectación ósea la que demostró mayor impacto en SG. Pudo constatarse la capacidad del IMDC para pronosticar SG, independientemente del tratamiento recibido.

El 75% recibió TKI en primera línea (SG 54 meses, SLP 13 meses y RO 27%). Para dobletes de ICI con SLP de 5 y SG de 13 meses varios pacientes alcanzaron respuestas mantenidas prolongadas. En ICI + TKI se obtuvo una SLP de 26 meses sin alcanzar la mediana de SG, y RO en el 70%. Nivolumab en 2ª línea mostró SLP de 7 meses y SG 26 meses, RO del 22%.

Conclusiones: Las características epidemiológicas y clínico-patológicas coinciden con las series publicadas. Es importante conocer los factores pronósticos como el IMDC y la afectación metastásica antes de iniciar el tratamiento. La nefrectomía citorreductora mostró beneficio aun en fase avanzada. Los distintos esquemas mostraron respuestas favorables, superiores a los estudios publicados en algunos casos.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma de Células Renales; Metástasis de la Neoplasia; Inmunoterapia; Terapia molecular dirigida.

ABSTRACT

Introduction: Renal cell carcinoma (RCC) is a very heterogeneous tumor group with predominance of the clear cell subtype. It is usually affecting men over 50 years and its incidence seems to be stabilizing nowadays after decades of increase. The primary objective was analyzing the epidemiological and clinicopathological characteristics of the patients in the sample, comparing the therapeutic results obtained with different treatment regimens.

Material and methods: We developed a retrospective study carried out of 82 patients diagnosed with advanced stage renal cell carcinoma (mRCC) who received systemic treatment by the CAUSA Medical Oncology service from 2010 to 2023. Epidemiological variables, main clinicopathological and histological characteristics, IMDC prognostic index and outcomes after treatment were included.

Results: Median age of the patients in the sample was 62 years, 71% were male. The most frequent histological type was clear cell carcinoma (n=63; 76.8%), followed by papillary subtype. Most had a high nuclear grade and were diagnosed at stage IV onset. Half of the sample had metastases in only one localization, with visceral involvement being the most common (73.2%), pulmonary (63.4%), although bone involvement had the greatest impact on OS. The ability of IMDC to predict OS was demonstrated.

75% received first-line TKI in monotherapy, median OS was 54 months, PFS 13 months and ORR 27%. For ICI doublets PFS of 5 months and OS of 13 months; however, some patients achieved prolonged sustained responses. In ICI + TKI, the PFS was 26 months with not-reached median OS and 70% ORR. Nivolumab in 2nd line showed PFS of 7 months and 26 months of OS, 22% ORR.

Conclusions: Epidemiological and clinicopathological characteristics coincide with the most recent published series. It would be useful knowing about prognostic factors such as IMDC and metastatic involvement before starting treatment. For our cytoreductive nephrectomy (CN) showed benefit even in advanced stage. The different regimens showed favorable responses, even superior to published studies in certain cases.

KEY WORDS: Carcinoma, Renal Cell; Neoplasm Metastasis; Immunotherapy; Molecular Targeted Therapy.

ÍNDICE:

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	EPIDEMIOLOGÍA	1
1.2	FACTORES DE RIESGO.....	1
1.3	PATOLOGÍA.....	2
1.4	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	4
1.5	FACTORES PRONÓSTICOS	4
1.6	TRATAMIENTO.....	6
1.6.1	Tratamiento del CCR localizado y localmente avanzado.....	6
1.6.2	Tratamiento del CCR avanzado.....	7
1.6.2.1	<i>Nefrectomía citorreductora</i>	7
1.6.2.2	<i>Tratamiento sistémico</i>	7
1.6.3	Vigilancia activa	9
1.6.4	Poblaciones especiales.....	9
2	JUSTIFICACIÓN	10
3	OBJETIVOS	11
4	MATERIAL Y MÉTODOS	12
4.1	OBTENCIÓN DE DATOS	12
4.2	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	13
5	RESULTADOS	14
5.1	EPIDEMIOLOGÍA	14
5.2	HISTOLOGÍA	14
5.2.1	Subtipos histológicos.....	14
5.2.2	Grado de Fuhrman	16
5.3	ESTADIFICACIÓN.....	17
5.3.1	Enfermedad metastásica	18
5.4	ÍNDICE IMDC	18
5.5	TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	19
5.5.1	Primera línea de tratamiento en CCRa	19

5.5.2	Segunda línea de tratamiento en CCRa	19
5.6	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA	21
5.6.1	Índice IMDC.....	22
5.6.2	Localizaciones metastásicas	23
5.6.3	Recaída metastásica.....	24
5.6.4	Tratamiento.....	26
5.6.4.1	<i>Nefrectomía citorreductora</i>	26
5.6.4.2	<i>Tratamiento sistémico</i>	27
5.6.4.2.1	Inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en 1ª línea	27
5.6.4.2.2	Inmunoterapia en 1ª línea	28
5.6.4.2.3	Combinación de TKI – inmunoterapia en 1ª línea	29
5.6.4.2.4	Segunda línea de tratamiento sistémico	30
6	DISCUSIÓN	31
7	CONCLUSIONES	36
8	BIBLIOGRAFÍA	37
9	ANEXO	43
9.1	CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER RENAL, 8ª ED. AJCC	43

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Clasificación de International Society of Urological Pathology /WHO para el CCR (18)	3
Figura 2. Modelo pronóstico sobre el CCR elaborado por la IMDC (23).....	5
Figura 3. Supervivencia estimada anual en función del estadio tumoral en CCR (25)...	6
Figura 4. A) Distribución por sexo; B) Edad en función del sexo (box-plot)	14
Figura 5. Distribución por histología.....	15
Figura 6. Distribución histológica por edad	15
Figura 7. Distribución del grado de Fuhrman según histología	16
Figura 8. Grado de Fuhrman en función de edad y sexo.....	16
Figura 9. Estadio de la enfermedad al diagnóstico	17
Figura 10. Distribución de la afectación metastásica (visceral, ganglionar y ósea).....	18
Figura 11. Terapia sistémica recibida en 1ª línea	19
Figura 12. Curva de supervivencia global general para la muestra.....	21
Figura 13. Curva de supervivencia global en función del índice IMDC	22
Figura 14. Curva de supervivencia global en función de la afectación metastásica	23
Figura 15. Curva de SG en función de la afectación sincrónica y metacrónica	24
Figura 16. SLE en pacientes M0 al diagnóstico.....	25
Figura 17. Impacto de la nefrectomía citorreductora en supervivencia global.....	26
Figura 18. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con TKI.....	27
Figura 19. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con inmunoterapia.....	28
Figura 20. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con inmunoterapia y TKI.....	29
Figura 21. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con inmunoterapia en 2ª línea	30

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características basales de los pacientes en función del estadio al diagnóstico (M1 vs M0).....	17
Tabla 2. Resumen de los características y resultados de los pacientes en 1ª línea	20
Tabla 3. Supervivencia global (mediana) para todos los pacientes de la muestra.....	21
Tabla 4. Estimación de supervivencia global (mediana) en función del IMDC.....	22
Tabla 5. Estimación de supervivencia global (mediana) en función de la afectación metastásica.....	23
Tabla 6. Recidiva metastásica. Supervivencia libre de enfermedad (SLE)	24
Tabla 7. Actitud en función del Índice IMDC	26
Tabla 8. SLP y SG para las distintas líneas de tratamiento sistémico	27
Tabla 9. Supervivencia en los pacientes tratados con TKI en 1ª línea	27
Tabla 10. Supervivencia en los pacientes tratados con inmunoterapia en 1ª línea.....	28
Tabla 11. Supervivencia en los pacientes tratados con ICI + TKI en 1ª línea.....	29
Tabla 12. Supervivencia en los pacientes tratados con ICI en 2ª línea.....	30

1 INTRODUCCIÓN

El cáncer de células renales (CCR) supone un 80-85% de todos los tumores malignos en el riñón y comprende un grupo heterogéneo de tumores derivados de las células epiteliales del parénquima renal (1).

1.1 EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de células renales (CCR) representa un 2% de los tumores malignos en la población global, estimándose 425.000 casos diagnosticados y 137.000 muertes por año (2). La incidencia es variable en las distintas regiones, pero predomina en los países desarrollados. En España supuso la causa de fallecimiento en 2.270 pacientes en el año 2021 y se estima que se diagnosticarán hasta 8.626 nuevos casos de CCR en el año 2023 de acuerdo con el estudio realizado por la Sociedad Española de Oncología Médica(3). Aun así, la incidencia parece estabilizarse en los últimos estudios tras un incremento constante en las últimas décadas. La mortalidad ha disminuido probablemente debido al incremento en el uso de pruebas de imagen no invasivas que han supuesto un diagnóstico incidental de tumores con un menor tamaño y en estadios precoces y, por tanto, potencialmente curables.

Respecto al sexo, es un tumor más frecuente en varones con una ratio 2:1 respecto a las mujeres, siendo el riesgo de padecer un CCR a lo largo de la vida de 1:69 en varones respecto a 1:116 en mujeres (4).

Generalmente, el CCR se diagnostica a partir de la 6ª década de la vida siendo la mediana de edad al diagnóstico de 64 años, aunque se está reportando un incremento de incidencia en pacientes más jóvenes probablemente también debido al uso de pruebas de imagen no invasivas (5,6)

1.2 FACTORES DE RIESGO

El principal factor de riesgo es la edad, seguido del sexo masculino(7). No obstante, existen factores de riesgo modificables presentes en aproximadamente un 50% de los nuevos diagnósticos que incluyen principalmente el tabaco, la obesidad y la hipertensión. También se han relacionado otros factores como el estilo de vida, el consumo de fármacos, la ocupación laboral y otros factores medioambientales (8).

La asociación con el tabaco parece evidente, reportándose hasta un aumento del riesgo del 38% en fumadores y exfumadores, aunque el riesgo el riesgo disminuye tras 10 años desde el cese del hábito tabáquico. (9). Respecto a la hipertensión, parece un factor independiente, aunque la relación se basa en estudios retrospectivos con datos limitados y todavía se desconoce la explicación biológica de esta asociación (10). A la obesidad se ha atribuido hasta un tercio de los casos de CCR (11).

Sin embargo, existe una relación paradójica dado que también hay estudios que reportan una mejor supervivencia global en los pacientes con un índice de masa corporal (IMC) más elevado. En estos pacientes se ha demostrado una menor expresión de una enzima necesaria en la síntesis de ácidos grasos, conocida como FASN (fatty acid synthase) (12,13).

1.3 PATOLOGÍA

Existen hasta 16 subtipos de CCR en la actual clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO). Las principales variantes histológicas son el carcinoma renal de células claras (75-80%), seguido del papilar (5-10%), cromóforo (3-5%) y de los ductos colectores o Bellini (< 1%), representando en conjunto el 90-95% de todos los carcinomas renales.

Gracias al incremento de los conocimientos en la biología molecular en el CCR se han identificado subtipos infrecuentes basados en alteraciones genéticas o moleculares, lo que supuesto la integración de estos hallazgos en las nuevas clasificaciones histopatológicas del CCR.

El CCR de células claras es el subtipo más frecuente. Su pronóstico depende del estadio al diagnóstico y del grado nuclear. La mutación somática del gen VHL asociada a la pérdida de función del alelo “no mutado” se encuentra hasta en el 92% de los tumores con CCR de células claras (14,15).

Estas mutaciones no se han encontrado en otros subtipos histológicos. Se asocia con frecuencia a deleciones, mutaciones o metilaciones del cromosoma 3. Existe una forma familiar conocida como enfermedad de Von Hippel Lindau(16).

Los CCR tipo papilar se subclasifican en dos grupos. El CCR papilar tipo 1, se asocia principalmente a mutaciones en MET tanto de forma esporádica como en la forma familiar. Presenta un pronóstico muy favorable, con supervivencias que alcanzan

aproximadamente 95% a los 5 años. El tipo 2 presenta un pronóstico más limitado, similar al CCR de células claras(17).

El CCR cromóforo afecta en la misma proporción a hombres y mujeres mostrando un excelente pronóstico de supervivencia.

El carcinoma renal de ductos colectores o de Bellini suelen presentar un alto grado histológico, incluso asemejándose a tumores uroteliales y presenta de forma global un mal pronóstico. Se asemejan más histológicamente a otras neoplasias de origen urotelial y tienen un pronóstico de supervivencia muy pobre; las alteraciones genéticas de base son muy inconstantes y variables.

Además del subtipo histológico, se han identificado nuevas variables que pueden tener impacto en el pronóstico del CCR como el grado nuclear, la diferenciación rabdoide o sarcomatoide, la necrosis tumoral o la invasión vascular.

Grade 1	Tumor cell nucleoli invisible or small and basophilic at 400 x magnification
Grade 2	Tumor cell nucleoli conspicuous at 400 x magnification but inconspicuous at 100 x magnification
Grade 3	Tumor cell nucleoli eosinophilic and clearly visible at 100 x magnification
Grade 4	Tumors showing extreme nuclear pleomorphism and/or containing tumor giant cells and/or the presence of any proportion of tumor showing sarcomatoid and/or rhabdoid dedifferentiation

Figura 1. Clasificación de International Society of Urological Pathology /WHO para el CCR (18)

El sistema de clasificación de Fuhrman (19) establece cuatro grados de tumores renales de acuerdo con las características morfológicas nucleares a nivel microscópico y ha sido el más usado en el CCR de células claras, aunque su valor pronóstico no ha sido validado de momento en el resto de los subtipos histológicos.

Por ello, se introdujo recientemente un nuevo sistema reconocido por la Organización Mundial de la Salud (OMS/WHO) y la Sociedad Interna de Patología Urológica (ISUP) válido para CCR de células claras y papilar (18).

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

Históricamente, la triada clásica asociada al cáncer renal (dolor en fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable) ha supuesto el diagnóstico de estos tumores(20). Actualmente más del 50% se diagnostican de forma incidental gracias al incremento en el uso de pruebas radiológicas. En el 30% de los pacientes ocurren síndromes paraneoplásicos como hipercalcemia, fiebre, eritrocitosis, polimialgia reumática o síndrome de Stauffer, entre otros. Los carcinomas renales pueden diseminarse tanto por vía linfática como hematogena. Las metástasis más frecuentes son ganglionares, pulmonares y óseas, aunque puede verse afectada cualquier otra localización.

La estadificación de la enfermedad requiere un adecuado diagnóstico radiológico mediante tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica para evaluar la afectación locoregional y a distancia. El uso de la resonancia magnética (RM) abdominal está indicada para descartar o confirmar la afectación de la pared de la vena cava cuando existe un trombo tumoral. El resto de las pruebas se deben dirigir en función de la sintomatología o la sospecha clínica. El sistema de clasificación reconocido es el TNM (8ª edición) (ver Anexo 1).

El diagnóstico del CCR requiere una confirmación histológica, aunque en ocasiones no es necesario una biopsia dado que el tratamiento con nefrectomía radical es de elección en la mayoría de los casos localizados. En caso de que los pacientes no sean subsidiarios de nefrectomía o bien se vayan a realizar técnicas ablativas locales sería necesario realizar una biopsia renal previa, al igual que en los pacientes metastásicos que no sean subsidiarios de nefrectomías.

1.5 FACTORES PRONÓSTICOS

Las características clínicas se han estudiado como potenciales factores pronósticos en pacientes con CCR metastásico o avanzado. Actualmente el factor pronóstico más importante de supervivencia es el *performance score (PS)*. Algunos estudios sugieren que la presencia de afectación visceral (pulmón, hígado o suprarrenal), hueso o cerebral se asocian con un peor pronóstico. También parece importante el número de localizaciones metastásicas. Se ha reportado que la afectación de dos o más localizaciones es un factor independiente que duplica el riesgo de muerte en estos pacientes.

Se han desarrollado escalas que han tratado de integrar factores clínicos y analíticos con el objetivo de caracterizar mejor el pronóstico de estos pacientes al inicio del tratamiento. Una de las escalas más utilizadas fue desarrollada por el Memorial Sloan-Kettering Cancer Centre (MSKCC) en la época de citocinas (21). Posteriormente el International Metastatic Database Consortium (IMDC) adaptó el modelo pronóstico MSKCC al uso de nuevas terapias dirigidas (22).

De acuerdo con este índice el riesgo de los pacientes es estratificado en bajo riesgo cuando obtienen 0 puntos en la escala; intermedio 1-2 puntos o alto riesgo con 3 o más punto. (Ver figura 2)

IMDC-risk factors	
•	Karnofsky Performance Status < 80 %
•	Time from initial diagnosis to initiation of systemic therapy < 1 year
•	Decreased hemoglobin level
•	Elevated corrected serum calcium (corrected calcium [mg/dL] = total calcium [mg/dL] + 0.8 (4.0 - serum albumin [g/dL]))
•	Neutrophilia
•	Thrombocytosis
Risk profile	
•	Favorable Score: 0
•	Intermediate Score: 1-2
•	Poor Score: ≥3

Figura 2. Modelo pronóstico sobre el CCR elaborado por la IMDC (23)

El estadio tumoral presenta una gran relevancia en el tiempo de supervivencia estimado y las respuestas a los tratamientos, correlacionando una supervivencia decreciente a medida que avanza la afectación a nivel local y sistémico (24) (Figura 3).

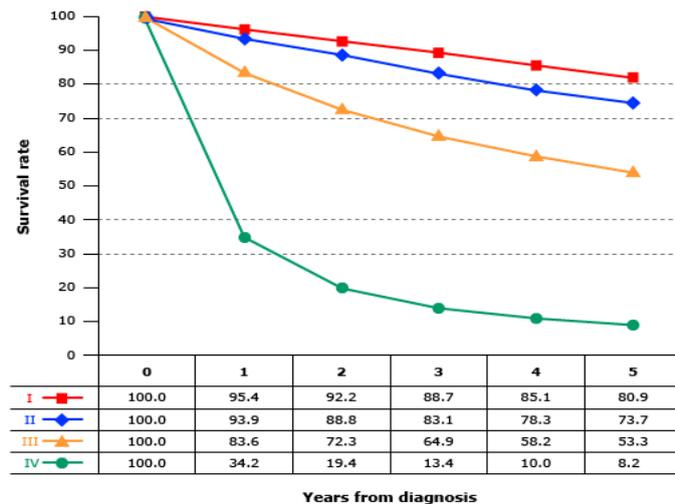


Figura 3 Supervivencia estimada anual en función del estadio tumoral en CCR (25)

Desde la era de las citoquinas donde la supervivencia se situaba en torno a 12 meses, se ha incrementado de manera considerable hasta los 28 meses en el caso de los TKI o hasta los 40 meses con ICI (26,27).

1.6 TRATAMIENTO

1.6.1 Tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) localizado y localmente avanzado

Dado que el 50-70% de CCR se detectan incidentalmente y la mayoría son “tumores pequeños”, se han desarrollado múltiples estrategias en estadios precoces como son la nefrectomía radical (NR), nefrectomía parcial (NP), la ablación térmica (AT) o la vigilancia activa (VA) y la posibilidad de tratamiento adyuvante con nuevos fármacos como la inmunoterapia.

En el grupo de pacientes con aumento del riesgo de recidiva definido como riesgo intermedio-alto - pT2 con grado 4 o características sarcomatoides; pT3, de cualquier grado sin afectación ganglionar (N0) ni metástasis a distancia (M0)- o alto - pT4, N0 y M0 de cualquier grado; cualquier pT, cualquier grado con afectación ganglionar y M0- o M1 sin evidencia de enfermedad, que incluyó pacientes con enfermedad metastásica que habían sido sometidos a resección completa de las lesiones (28).

1.6.2 Tratamiento del carcinoma de células renales (CCR) avanzado

1.6.2.1 *Nefrectomía citorreductora*

Aproximadamente el 30-40% de los pacientes presentaran enfermedad metastásica secundaria al CCR. En estos pacientes una terapia multimodal incluyendo cirugía, ha demostrado un aumento de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), aunque no está exenta de complicaciones posteriores.

La nefrectomía citorreductora (NCR) y la metastasectomía si fuera posible previamente al inicio de terapia sistémica ha sido la recomendación establecida desde la época de las citocinas hasta la introducción de los nuevos fármacos.

Sin embargo, estudios recientes como CARMENA y SURTIME en 2009 y 2010 respectivamente han puesto en duda el uso de NCR(29,30).

Se trata de 2 estudios randomizados que han intentado definir el impacto de la NCR en la era de las nuevas terapias dirigidas. Ambos demostraron que, aunque algunos pacientes pueden beneficiarse de realizar una NCR principalmente los grupos con características más favorables (grupo de buen pronóstico según IMDC o con escasa enfermedad metastásica), no debe ser el tratamiento establecido para todos los pacientes diagnosticados de CCR avanzado. Además, parece que se puede considerar la realización de una NCR diferida en el caso de que se obtenga una excelente respuesta con las nuevas terapias dirigidas (15,31)

1.6.2.2 *Tratamiento sistémico*

La mayoría de los carcinomas de células renales debutan en estadio localizado (60%) o localmente avanzado (10-15%), aunque hasta en un 30% el diagnóstico se realiza en fase avanzada dado el crecimiento indolente y diseminación de manera asintomática (32). Además, un 40% de los pacientes con enfermedad localizada van a desarrollar enfermedad metastásica a lo largo de la evolución.

La llegada de las nuevas terapias dirigidas ha supuesto una mejoría importante en la supervivencia de estos pacientes, aunque todavía es raro observar remisiones completas o de larga duración. Incluso existe un subgrupo de pacientes con CCR metastásico de bajo volumen y de lento crecimiento que podría beneficiarse de retrasar el inicio de terapia sistémica hasta la progresión radiológica (33,34).

Históricamente el estándar de tratamiento se basaba en dosis altas de interleucina 2 (IL-2), posteriormente se desarrollaron terapias dirigidas como los inhibidores de mTOR y fármacos inhibidores de la tirosina quinasa (TKI), en especial contra el receptor del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Desde el año 2018 los avances en inmunoterapia han supuesto una revolución consolidándose como primera opción terapéutica para casos seleccionados (35); los más empleados son los fármacos anti-PD 1 como pembrolizumab y anti-CTLA 4 como ipilimumab.

Los regímenes basados en inmunoterapia con dobletes ICI o anti-PD 1 en combinación con TKI han pasado a formar parte de la primera línea estándar de tratamiento. La respuesta a los dobletes de ICI se caracteriza por mayor duración en el tiempo, mientras que ICI + TKI suelen provocar mayor reducción tumoral, con aumento de la tasa respuestas objetivas (RO) y SLP.

La elección dependerá de la presencia de factores de mal pronóstico de acuerdo con el IMDC (36). Los dobletes de ICI han demostrado mayor beneficio en pacientes con IMDC de riesgo intermedio o alto, con escasa evidencia si presentan un índice de bajo riesgo. Las combinaciones de ICI + TKI sí que están indicadas en pacientes con riesgo bajo, aunque su beneficio también es superior en casos de riesgo intermedio o alto(37)

Sunitinib y pazopanib son algunos de los fármacos anti-VEGF utilizados clásicamente en monoterapia. El uso combinado de anti-PD 1 con estos tratamientos puede incluir cabozantinib, axitinib o lenvatinib como plasman los ensayos recientes KEYNOTE-426(38), JAVELIN Renal 101(39), CheckMate 9ER(40) o CLEAR(41).

Todos han demostrado superioridad en términos de SG ,con beneficio en PFS y mayor número de RC a cuatro años frente a TKI en monoterapia (42). No han sido comparados entre sí aún y se utilizan teniendo en cuenta la familiarización con su uso, la toxicidad tolerable y las comorbilidades de cada paciente.

Las opciones indicadas basadas en inmunoterapia incluyen: nivolumab más ipilimumab, pembrolizumab con axitinib, nivolumab con cabozantinib, o lenvatinib con pembrolizumab. Estas combinaciones de inmunoterapia con anti-VEGF han reportado resultados muy favorables y forman parte de la primera línea de tratamiento en la actualidad, aunque muchas de ellas carecen de financiación dentro del sistema sanitario a pesar de su aprobación por las agencias internacionales de medicamentos(43).

La mayor cuestión que hoy se baraja es la comparación de los resultados que ofrecen la terapia basada en dobles de ICI y aquellas en las que se opta por combinar la inmunoterapia con TKI.

En segunda línea, las indicaciones vienen marcadas por la progresión a los tratamientos iniciales. La utilización de inmunoterapia con anti-PD 1, como nivolumab, en segunda línea estará indicada en caso de progresión a una primera línea con TKI. Ha demostrado beneficio en términos de SG como se observa en el estudio CheckMate 025, comparando los resultados obtenidos con el tratamiento estándar en segunda línea hasta ese momento basado en everólimus(44).

1.6.3 Vigilancia activa

Esta práctica de vigilancia o supervisión activa debería ser considerada fundamentalmente en aquellos pacientes donde se espere una evolución de la enfermedad más paulatina o indolente.

Dados los efectos secundarios y las características no curativas de los tratamientos de los que disponemos hoy en día, pacientes asintomáticos al diagnóstico podrían beneficiarse de este tipo de estrategia terapéutica, como señalan estudios recientes donde hace referencia al posible beneficio y seguridad de retrasar el inicio de terapias sistémicas en pacientes cuidadosamente seleccionados con pronóstico favorable(45).

1.6.4 Poblaciones especiales

Pacientes que padecen el síndrome de Von Hippel Lindau, presentan un mayor riesgo de desarrollar carcinoma renal de células claras dada la mutación presente en el gen VHL(46,47). El tratamiento puede pasar desde la vigilancia activa a la nefrectomía parcial o el tratamiento sistémico con belzutifan (inhibidor de los factores inducibles por la hipoxia) (48).

2 JUSTIFICACIÓN

La incidencia de los carcinomas de células renales parece haberse estabilizado tras dos décadas en aumento, sobre todo en los países occidentales. Asimismo, se ha avanzado enormemente en el conocimiento de las características clínicas, biológicas y moleculares de estos tumores, lo que permite profundizar en su heterogeneidad y en el diseño de nuevas estrategias terapéuticas conforme a su naturaleza.

Los estudios sobre la hipervascularización de los CCR han permitido centrar los esfuerzos durante los últimos años en el desarrollo de tratamientos contra los factores de crecimiento angiogénico endovascular (VEGF), obteniendo resultados muy prometedores y afianzando su posición como primera línea terapéutica.

El avance en inmunoterapia abre un nuevo horizonte en este grupo de tumores, creciendo la necesidad de estudiar las características moleculares y herramientas predictivas para identificar los pacientes que más beneficio podrían obtener de ellos.

El CCR está incluido en algunas de las líneas de investigación que más optimismo generan a corto-medio plazo en un grupo de tumores que, hasta hace poco tiempo, tenía unas posibilidades terapéuticas muy reducidas. Ahondar en las características de los pacientes tratados en nuestro servicio, así como analizar los resultados obtenidos con los tratamientos administrados puede ser de gran interés a la hora de plantear nuevas posibilidades y adaptar los recursos de los que disponemos.

3 OBJETIVOS

1. El objetivo primario fue describir las características clínico-patológicas y epidemiológicas de los pacientes con CCRa tratados en el Servicio de Oncología Médica del CAUSA, incluyendo:
 - a. Estudiar la relación entre las diferentes variables epidemiológicas e histológicas.
 - b. Representar la SG de los pacientes en tratamiento de la muestra.
 - c. Registro del número y lugar de afectaciones metastásicas para comprobar su potencial como factor pronóstico de supervivencia.
 - d. Analizar el valor pronóstico del índice IMDC y su utilidad.
 - e. Conocer el abordaje terapéutico local realizado en pacientes con tumores estadio IV al diagnóstico, comparando su impacto en SG.
2. Como objetivos secundarios:
 - a. Registrar los tratamientos administrados en primera línea (TKI, dobles de ICI e ICI + TKI), comparando los resultados obtenidos en SG, SLP y RO con los ensayos clínicos publicados.
 - b. Analizar la segunda línea de tratamiento con inmunoterapia, comparando SG, SLP y tasa de RO.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 OBTENCIÓN DE DATOS

Se realizó un estudio retrospectivo de los pacientes diagnosticados de CCRa que habían recibido tratamiento sistémico con TKI (sunitinib, pazopanib o cabozantinib), inmunoterapia (nivolumab-ipilimumab o nivolumab en monoterapia) o combinación (pembrolizumab-axitinib) en nuestro Servicio de Oncología Médica según el registro de Farmacia Hospitalaria en el Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Se incluyeron pacientes desde 2010 hasta 2023.

Se construyó una base de datos con el software Microsoft® Excel para Windows 11 (versión 16.73), recogiendo las siguientes variables:

- Número de historia clínica.
- Edad y sexo.
- Fecha de diagnóstico.
- Subtipo histológico.
- Grado de Fuhrman.
- TNM de acuerdo con la 8ª edición.
- Tratamiento local (nefrectomía radical, nefrectomía citorreductora o ninguno).
- Fecha de carcinoma renal avanzado o metastásico.
- Localización de las metástasis (ganglionar, ósea y visceral).
- Número de localización de las metástasis.
- Índice IMDC.
- Tratamiento sistémico recibido en primera línea (fecha de inicio, fecha de progresión y mejor respuesta obtenida según criterios RECIST 1.1 o iRECIST en el caso de recibir inmunoterapia).
- Tratamiento sistémico recibido en segunda línea (fecha de inicio, fecha de progresión y mejor respuesta obtenida según criterios RECIST 1.1 o iRECIST en el caso de recibir inmunoterapia).

4.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se exportaron los datos recogidos al software IBM ® SPSS Statistics (versión 26) para completar el análisis estadístico. Se realizó un análisis descriptivo, con medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación típica y rango) para las variables cuantitativas, y la frecuencia absoluta y relativa (%) para las variables cualitativas. Las variables fueron analizadas mediante las pruebas de normalidad: Kolmogorov- Smirnov y Saphiro-Wilks.

Para el estudio de correlación, se utilizó el coeficiente de relación de Spearman, por la presencia de datos extremos y la presencia de distribuciones no normales. Para medir las diferencias entre dos grupos independientes se usó la prueba U de Mann-Whitney y para el análisis de tablas de contingencia se utilizó el test Exacto de Fischer.

En todos los casos, se consideró un intervalo de confianza del 95%, aceptando un error α de 0,05. Para calcular las curvas de supervivencia se utilizó el método de Kaplan-Meier, y para la comparación de los análisis de supervivencia se utilizó el test de Log-Rank, aceptando un error α de 0,05.

5 RESULTADOS

Se obtuvo una muestra total de 82 pacientes.

5.1 EPIDEMIOLOGÍA

La mediana de edad global fue de 62 años (rango 31-83 años), siendo el 90% mayores de 52 años al diagnóstico.

El 71% (n=58) de los pacientes de la muestra fueron varones, mientras que las mujeres representaron el 29% (n=24). La mediana de edad del grupo fue similar en ambos grupos: varones 62 años (rango 31-83) frente a 61 años (rango 33-79) en mujeres. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Figura 4).

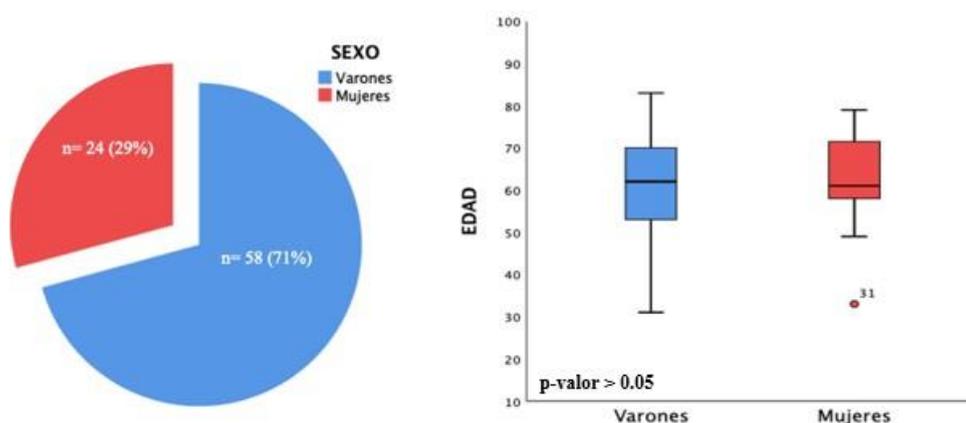


Figura 4. A) Distribución por sexo; B) Edad en función del sexo (box-plot)

5.2 HISTOLOGÍA

5.2.1 Subtipos histológicos

El subtipo histológico más frecuente hallado fue el carcinoma renal de células claras (ccCCR) representando el 76,8% (n=63), seguido del tipo papilar en un 9,8% (n=8). En otro 9,8% de los pacientes (n=8) se reportó como CCR mixto debido a la existencia de varios subtipos histológicos, siendo la coexistencia del subtipo de células claras con el papilar (n=5) la combinación más frecuente. Finalmente, en el 3,6% restante se halló un CCR de los conductos colectores de Bellini (n=1), un CCR cromóforo (n=1) y un CCR con traslocación de la familia MiT (Figura 5).

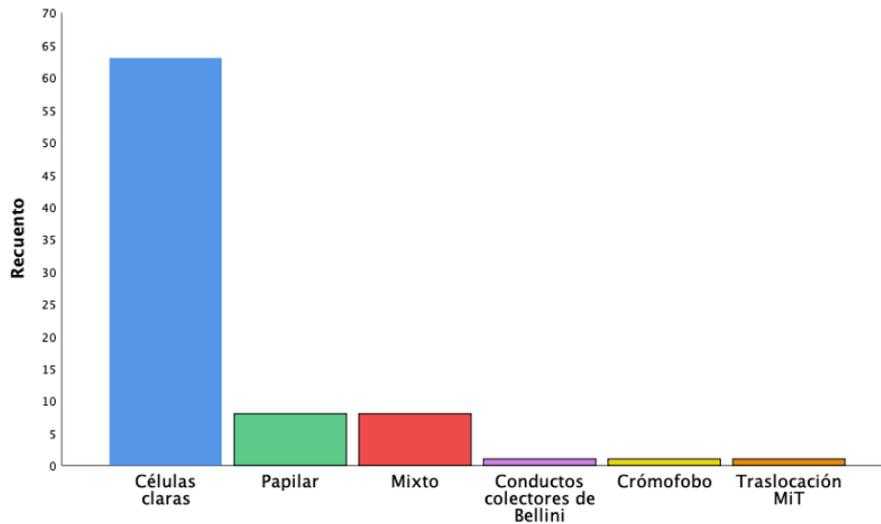


Figura 5. Distribución por histología

Se comparó la edad al diagnóstico entre los dos subtipos histológicos más frecuentes en nuestra muestra -CCR de células claras y el CCR tipo papilar- obteniéndose diferencias estadísticamente significativas (p -valor = 0,015) (Figura 6). La mediana de edad del CCR de células claras fue de 61 años (rango de 31-80 años) y la mediana de edad en el CCR tipo papilar en nuestra muestra alcanzó los 74 años (rango de 52-83 años). No se encontraron diferencias significativas en la distribución histológica por sexo ($p=0,53$).

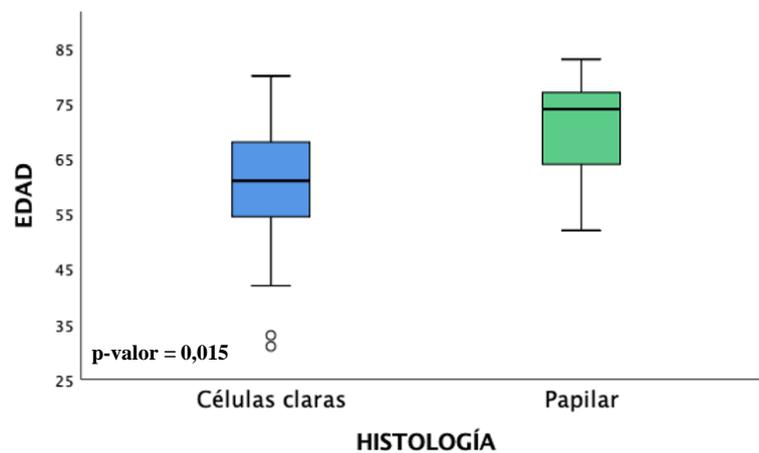


Figura 6. Distribución histológica por edad

5.2.2 Grado de Fuhrman

Se reportó el grado de Fuhrman en el 73% de las muestras histológicas (n=60) con los siguientes resultados:

- Grado 1: 0% (n=0)
- Grado 2: 15% (n=9)
- Grado 3: 38,3% (n=19)
- Grado 4: 53,3% (n=32)

La distribución por histología se muestra en la figura 7.

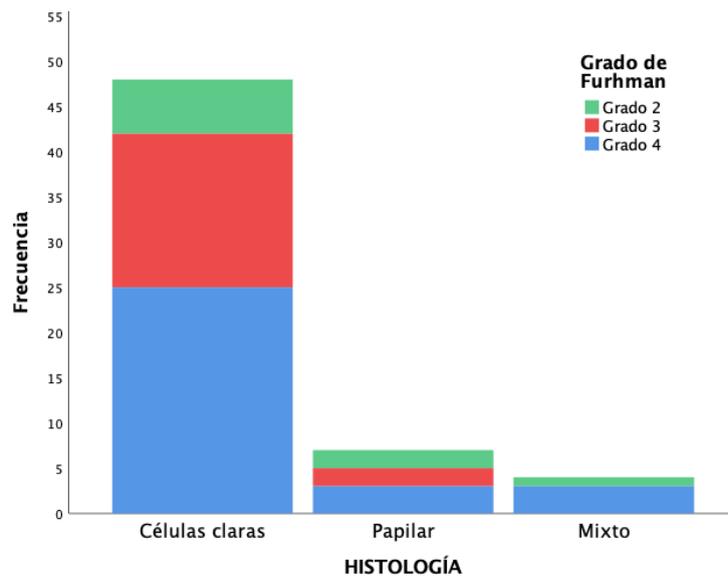


Figura 7. Distribución del grado de Fuhrman según histología

No se apreciaron diferencias en el grado de Fuhrman según la edad y sexo de los pacientes (Figura 8).

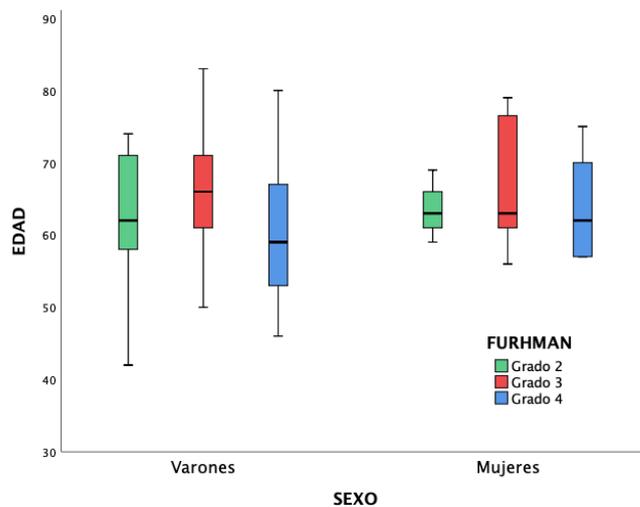


Figura 8. Grado de Fuhrman en función de edad y sexo

5.3 ESTADIFICACIÓN

En nuestra muestra, el 67% (n=55) de los pacientes se diagnosticaron en un estadio IV. El 33% (n=27) se diagnosticaron inicialmente en estadios precoces (Figura 9).

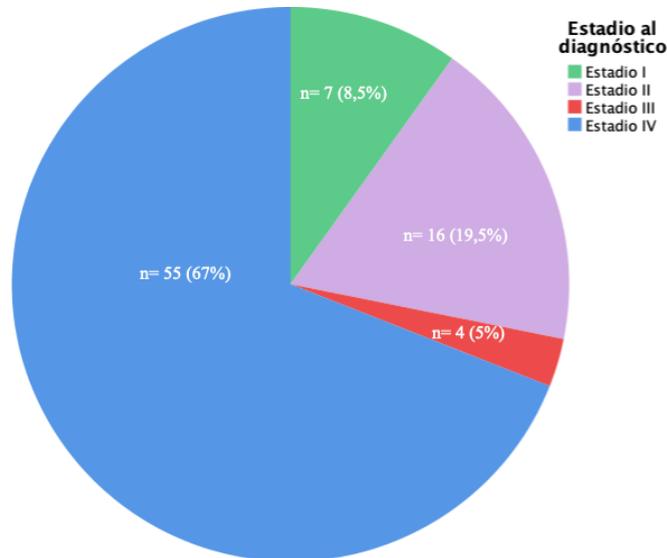


Figura 9. Estadio de la enfermedad al diagnóstico

En la siguiente tabla, se resumen las características basales de ambos grupos de pacientes.

Tabla 1. Características basales de los pacientes en función del estadio al diagnóstico (M1 vs M0)

	Estadio IV (n=55)	Estadios I-III (n=27)
Edad (mediana, rango)	63 (42-83)	59 (31-79)
Sexo - n. (%)		
Varones	40 (73)	18 (67)
Mujeres	15 (27)	9 (33)
Histología - n. (%)		
Células claras	45 (82)	18 (67)
Papilar	4 (7)	4 (15)
Mixto	4 (7)	4 (15)
Otros	2 (4)	1 (3)
Grado de Furhman - n. (%)		
Grado 1	0 (0)	0 (0)
Grado 2	6 (11)	3 (11)
Grado 3	11 (20)	8 (30)
Grado 4	22 (40)	10 (37)
No disponible	16 (30)	6 (22)

5.3.1 Enfermedad metastásica

De forma global, en el 73,2% (n=60) se demostró afectación visceral, en el 51,2% (n=42) afectación ganglionar y en el 22% (n=18) afectación ósea (Figura 10).

La afectación visceral más frecuente fue la pulmonar, reportada en el 63,4% (n=52), seguida de la afectación hepática en el 11% (n=9), suprarrenal en el 7,6% (n=6), pleural en el 3,7% (n=3), cerebral y pancreática de forma similar en el 2,4% (n=2) y finalmente de forma aislada se reportó un único caso con una metástasis muscular y otra intestinal (n=1; 1,2%).

En el 50% (n=41) se detectó únicamente metástasis en una localización. En el 34% (n= 28) se detectaron dos localizaciones distintas, mientras que en el 16% (n=13) restante se detectaron 3 localizaciones metastásicas o más.

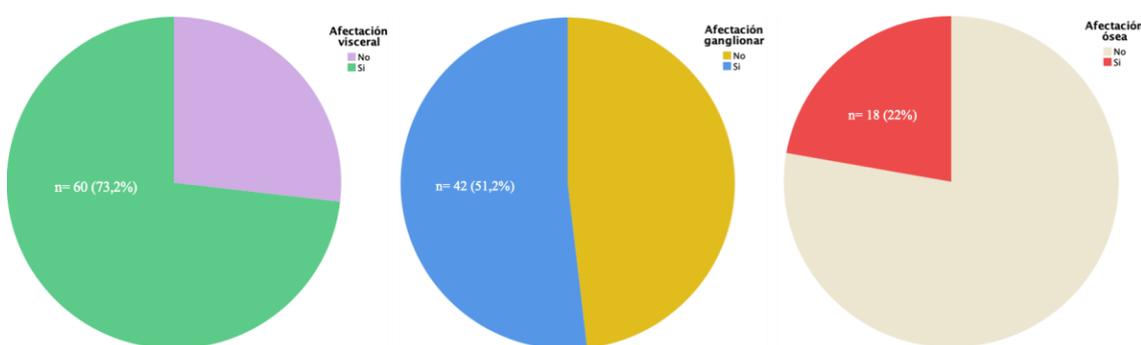


Figura 10. Distribución de la afectación metastásica (visceral, ganglionar y ósea)

5.4 **ÍNDICE IMDC**

El 45% (n=36) pertenecían al grupo pronóstico intermedio según el índice IMDC. En el grupo de mal pronóstico encontramos el 36% (n=28), mientras que al grupo de buen pronóstico únicamente pertenecían el 11% (n= 8). No se pudo calcular el índice IMDC en el 8% (n=7) de la muestra.

5.5 TRATAMIENTO SISTÉMICO

5.5.1 Primera línea de tratamiento en CCRa

Se incluyeron 79 pacientes que recibieron tratamiento sistémico. Se excluyeron 3 pacientes de los que no se disponían datos suficientes para completar el análisis. La mayoría (73,4%; n= 58) recibieron tratamiento con TKIs (sunitinib o pazopanib) en 1ª línea de tratamiento.

Dos pequeños subgrupos de pacientes recibieron tratamiento con inmunoterapia (nivolumab-ipilimumab) o combinación de TKI con inmunoterapia (pembrolizumab-axitinib). Únicamente dos pacientes recibieron terapias alternativas. Un caso de CCR tipo papilar diagnosticado en 2003 que recibió tratamiento con IL2 y vinblastina y el paciente diagnosticado del tumor de ductos colectores o de Bellini que recibió quimioterapia con carboplatino y gemcitabina en primera línea.

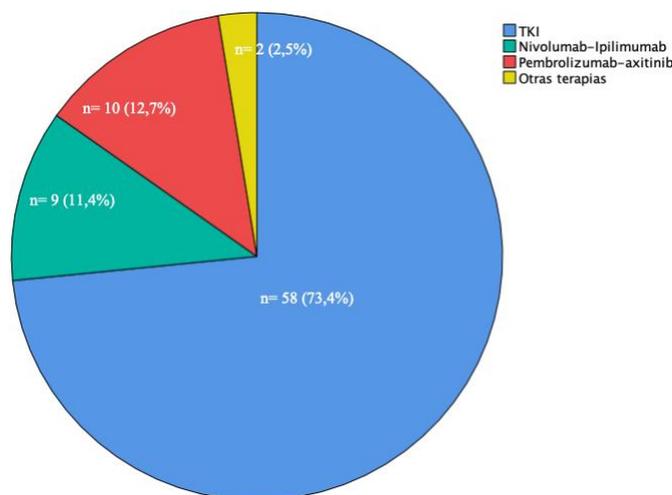


Figura 11. Terapia sistémica recibida en 1ª línea

Se muestran las características basales de los pacientes que recibieron tratamiento en 1ª línea con TKI, inmunoterapia o combinación de TKI-inmunoterapia en la tabla 6.

5.5.2 Segunda línea de tratamiento en CCRa

41 pacientes (52%) recibieron tratamiento sistémico en segunda línea con inmunoterapia (nivolumab) tras progresión a TKI (sunitinib o pazopanib).

Se obtuvo una respuesta completa (2,4%) y ocho respuestas parciales (19,5%). 14 pacientes (31,4%) alcanzaron la estabilización de la enfermedad como mejor respuesta y en doce casos (30%) se constató progresión en la primera reevaluación. 8 pacientes (20%) mantienen la respuesta alcanzada tras una mediana de seguimiento de 21 meses.

Tabla 2. Resumen de los características basales y resultados de los pacientes en 1ª línea de tratamiento.

	TKIs (n=58)	Nivo-Ipi (n=9)	Pembro-Axi (n=10)
Edad (mediana, rango)	61 (31-83)	64 (56-78)	64 (48-78)
Sexo - n. (%)			
Varón	40 (69)	6 (67)	9 (90)
Mujer	18 (31)	3 (33)	1 (10)
Histología - n. (%)			
Células claras	45 (78)	7 (78)	8 (80)
Papilar	7 (12)	0 (0)	0 (0)
Mixto	4 (7)	2 (22)	2 (20)
Otros	2 (3)	0 (0)	0 (0)
Grado de Furhman- n. (%)			
Grado 1	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Grado 2	7 (12)	0 (0)	2 (20)
Grado 3	16 (28)	3 (33)	2 (20)
Grado 4	23 (40)	1 (11)	3 (30)
No disponible	12 (20)	5 (56)	3 (30)
Estadio al diagnóstico- n. (%)			
M0 al diagnóstico	18 (31)	1 (11)	5 (50)
M1 al diagnóstico	40 (69)	8 (89)	5 (50)
Nefrectomía citorreductora- n. (%)			
No	11 (21)	5 (56)	2 (20)
Sí	47 (81)	4 (44)	8 (80)
Afectación metastásica- n. (%)			
Visceral	43 (74)	6 (67)	9 (90)
Ósea	11 (19)	4 (44)	2 (20)
Índice IMDC- n. (%)			
Buen pronóstico	8 (14)	0 (0)	0 (0)
Pronóstico intermedio	28 (48)	3 (33)	5 (50)
Mal pronóstico	17 (29)	5 (67)	5 (50)
No disponible	5 (9)	-	
Mejor respuesta obtenida. - n. (%)			
Respuesta completa	9 (15,5)	1 (11)	3 (30)
Respuesta parcial	20 (34,5)	2 (22)	4 (40)
Estabilización	15 (26)	1 (11)	2 (20)
Progresión	13 (22,4)	3 (33)	1 (10)
No disponible	0 (0)	2 (22)	0 (0)

*TKIs: sunitinib o pazopanib; Nivo-Ipi: nivolumab + ipilimumab; Pembro-Axi: pembrolizumab + axitinib.

5.6 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Los 79 pacientes que recibieron tratamiento sisémico presentaron una supervivencia global de 52 meses, independientemente del tratamiento administrado. La supervivencia global a 5 años se situó en un 36,7%, con una SLP de 12 meses (Figura 12, Tabla 3).

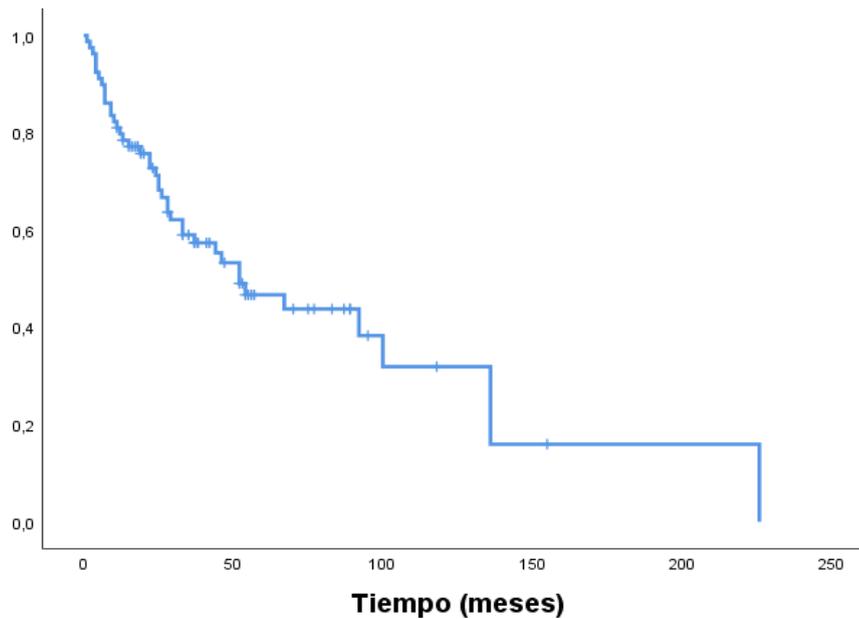


Figura 12. Curva de supervivencia global general para la muestra.

Tabla 3. Estimación de supervivencia global (mediana) para todos los pacientes de la muestra

	N	Eventos	Supervivencia (mediana, meses)	IC 95% (meses)
SG	79	42	52	27,2 – 76,8
SLP	79	62	12	5,6 – 18,4

5.6.1 Índice IMDC

Los pacientes con mal pronóstico presentan una mediana de supervivencia significativamente menor que el resto de los grupos (Tabla 4, Figura 13). Los pacientes con pronóstico intermedio presentan una mediana de SG de 67 meses (41-92) mientras que en el grupo de buen pronóstico no se alcanzó la mediana.

Tabla 4. Estimación de supervivencia global (mediana) en función del IMDC

IMDC	N	Eventos	Supervivencia (mediana, meses)	IC 95% (meses)
Buen pronóstico	8	0	NR	-
Pronóstico intermedio	36	17	67	41-92
Mal pronóstico	28	20	22	10-33

*NR: no alcanzada

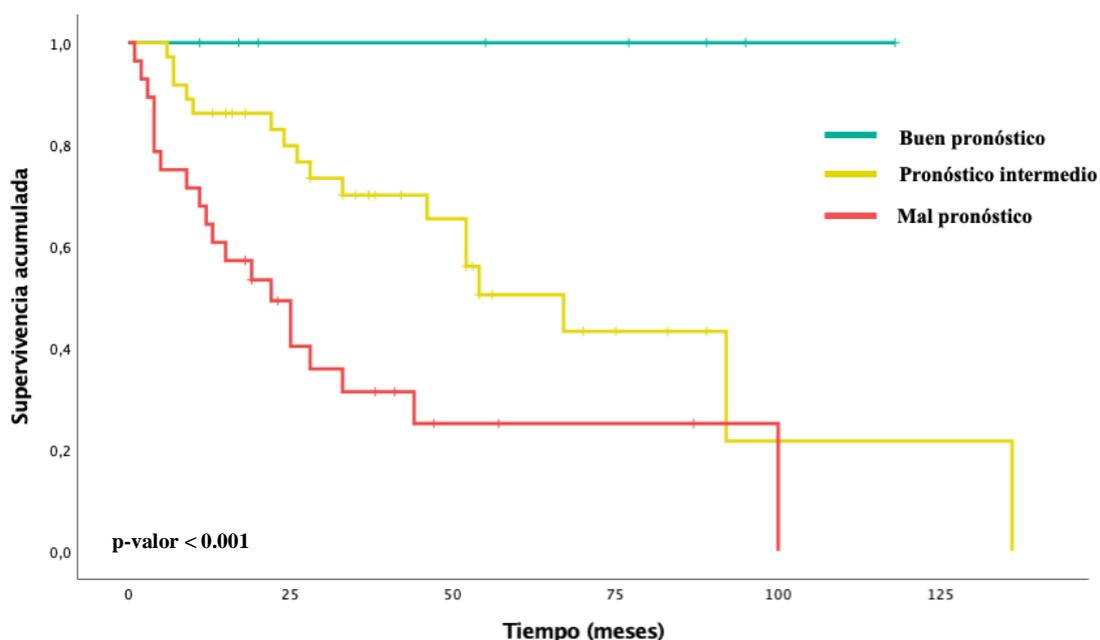


Figura 13. Curva de supervivencia global en función del índice IMDC

5.6.2 Localizaciones metastásicas

La SG en el grupo sin afectación visceral fue discretamente mayor (54 meses) respecto al grupo con afectación visceral (44 meses), aunque no resultó estadísticamente significativo.

Sin embargo, cuando comparamos la SG entre los pacientes con afectación metastásica ósea frente a los que no previamente al inicio de terapia sistémica observamos que ésta es mayor en el subgrupo de pacientes que no tiene afectación metastásica ósea, resultando estadísticamente significativo (Tabla 5, figura 14).

Tabla 5. Estimación de supervivencia global (mediana) en función de la afectación metastásica

	N	Eventos	SG (mediana, meses)	IC 95% (meses)
Afectación visceral				
Sí	58	30	44	4 - 83
No	20	11	54	36 - 71
Afectación ósea				
Sí	18	12	28	24 - 110
No	59	29	67	2 - 54
Afectación sincrónica	54	33	46	25 - 66
Afectación metacrónica	24	8	NR	-

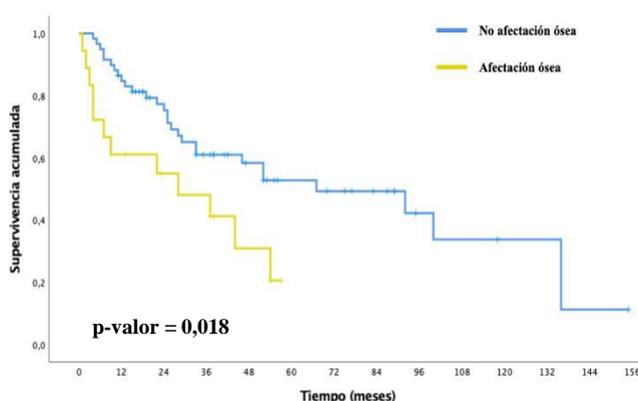
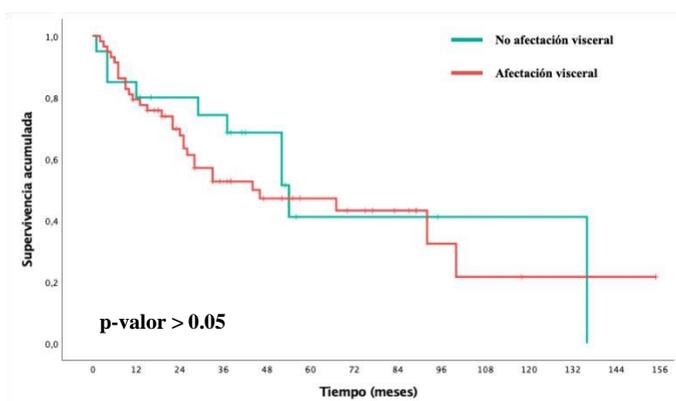


Figura 14. Curva de supervivencia global en función de la afectación metastásica visceral (arriba) y afectación metastásica ósea (debajo)

Comparamos también la supervivencia global en los pacientes con afectación metastásica sincrónica y afectación metacrónica, observando un incremento en SG a favor del último grupo, aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (Figura 15, tabla 5).

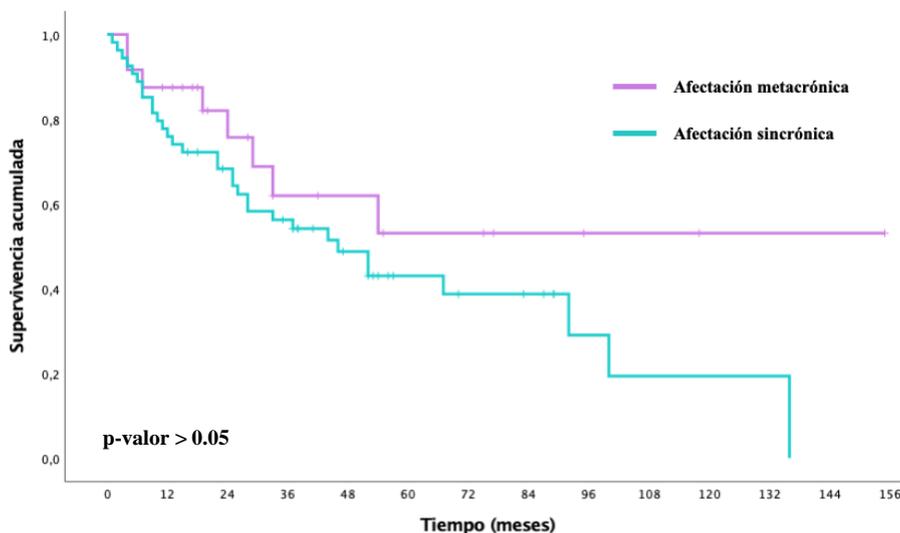


Figura 15. Curva de SG en función de la afectación metastásica sincrónica y metacrónica

5.6.3 Recaída metastásica

El 33% (n=27) de los pacientes se diagnosticaron en estadios precoces, pero sufrieron una recaída metastásica en algún momento de la evolución. En el 96% (26) se realizó una nefrectomía radical. Solo en un caso se realizó una nefrectomía parcial.

Tabla 6. Recidiva metastásica. Supervivencia libre de enfermedad (SLE).

Recidiva metastásica	N	SLE (mediana, meses)	IC 95% (meses)
Estadio I	7	46	0 – 110
Estadio II	16	24	13 - 34
Estadio III	4	2	0 – 8
Global	27	24	5 - 42

Hemos observado que la mediana de SLE de un paciente diagnosticado en estadios precoces es de 24 meses desde el tratamiento quirúrgico, aunque este valor varía en función del estadio inicial. Los pacientes con estadio I presentan una mediana de SLE de casi 4 años, mientras que en los estadios II disminuye hasta los 2 años y en los estadios III a los 2 meses (Tabla 6, figura 16).

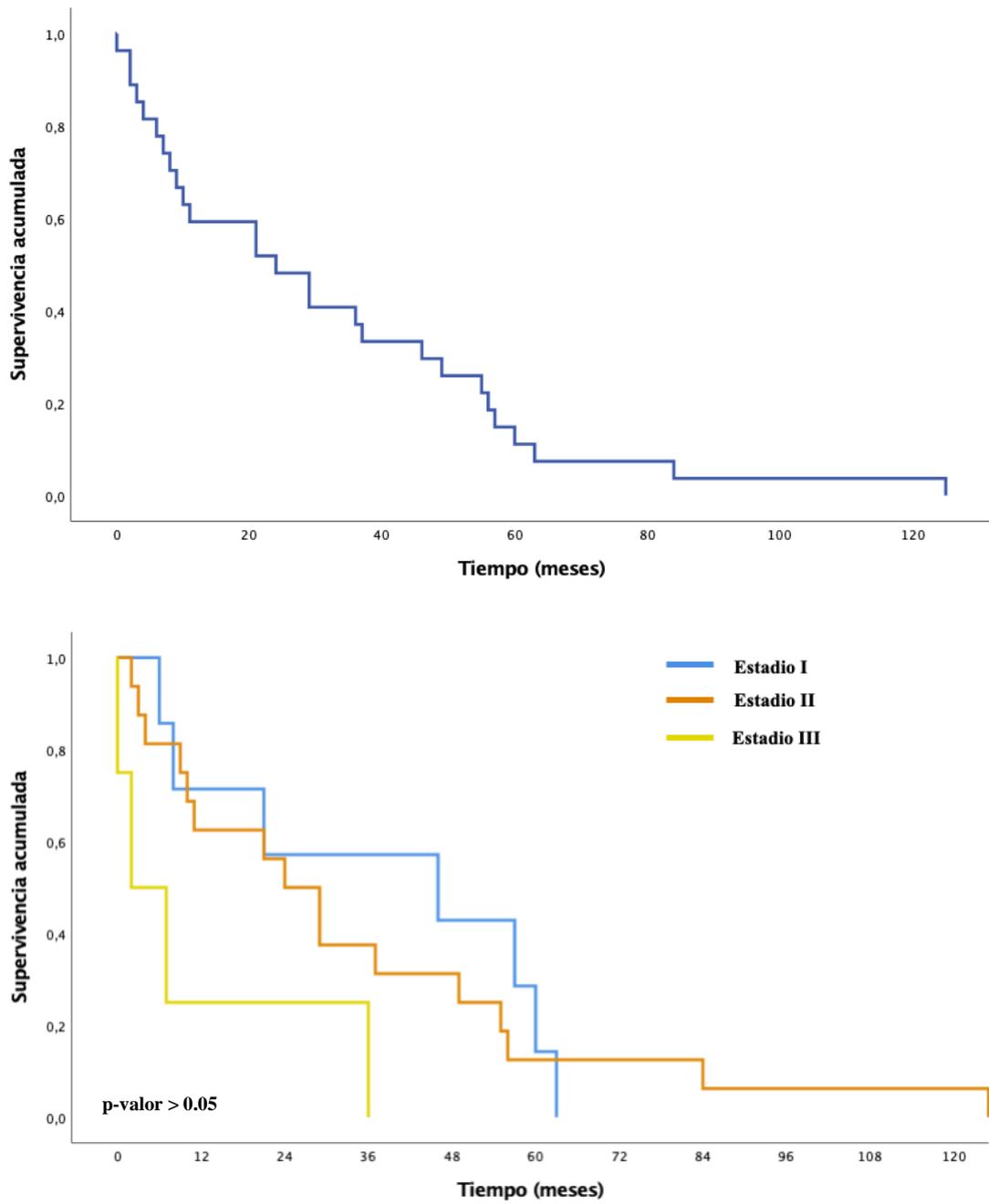


Figura 16. SLE en pacientes M0 al diagnóstico.

Las recaídas más frecuentes se detectaron a nivel ganglionar (55%; n=15) y pulmonar (50%; n=14).

5.6.4 Tratamiento

5.6.4.1 Nefrectomía citorreductora

En total, el 67% (n=55) se diagnosticaron en estadio IV. En el 67,3% (n= 37) de estos pacientes se realizó una nefrectomía citorreductora previa al inicio de terapia sistémica, mientras que al resto (33%; n=18) se realizó una biopsia con aguja gruesa (BAG) renal para confirmación histológica.

En el grupo de pacientes que se realizó una nefrectomía citorreductora, predominaban los pacientes con pronóstico intermedio según el índice IMDC, mientras que en los de mal pronóstico se optó en la mayoría de los casos por realizar BAG renal en vez de nefrectomía citorreductora (Tabla 7).

Tabla 7. Actitud en función del Índice IMDC

IMDC	Nefrectomía citorreductora (n=37)	BAG renal (n=18)
Pronóstico intermedio- n. (%)	23 (42)	4 (22)
Mal pronóstico - n. (%)	10 (27)	13 (72)
Datos no disponibles - n. (%)	4 (11)	1 (6)

Respecto a la supervivencia global, se observó un incremento estadísticamente significativo de la SG en los pacientes que se había realizado una nefrectomía citorreductora con una mediana de 92 meses (IC 95% 35-148) respecto a los 11 meses (IC 95% 5-17 meses) en el grupo que no se realizó.

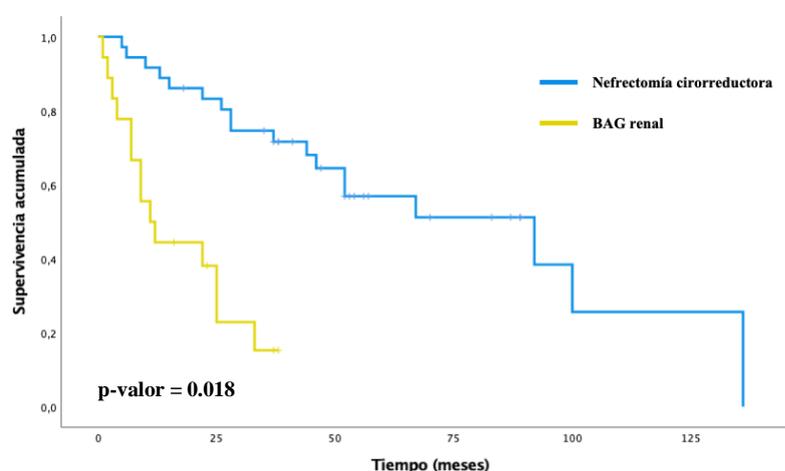


Figura 17. Impacto de la nefrectomía citorreductora en supervivencia global

5.6.4.2 Tratamiento sistémico

Tabla 8. SLP y SG para las distintas líneas de tratamiento sistémico

	TKIs (n=58)	Nivo-Ipi (n=9)	Pembro-Axi (n=10)
mSLP. - meses (IC 95%)	13 (5,6 – 20,3)	5 (0 - 10)	26 (0 – 57,8)
mSG. – meses (IC 95%)	54 (25,6 – 82,3)	13 (1,3 – 24)	NR (-)

mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; *mSG: mediana de supervivencia global; ****NR: no alcanzada.

Se muestran los resultados obtenidos en términos de SG y SLP con las distintas estrategias terapéuticas en la Tabla 8.

5.6.4.2.1 Inhibidores de tirosina quinasa (TKIs) en 1ª línea

La mayoría de los pacientes (73,4%; n=58) recibieron un TKI en 1ª línea: suninitib o pazopanib. Se resumen las características de los pacientes en la tabla 6.

Se reportaron un total de 9 respuestas completas (16,5%) y 20 respuestas parciales (32,9%). En 15 casos (26%) se alcanzó la estabilización de la enfermedad y en 13 (22,4%) se objetivó progresión como mejor respuesta (21,5%).

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 13 meses (IC 95% 5,6 – 20,3), mientras que la supervivencia global alcanzó los 54 meses (IC 95% 25,6 – 82,3) en este grupo.

Tabla 9. Estimación de supervivencia en los pacientes tratados con TKI en 1ª línea.

	N	Eventos	Supervivencia (mediana, meses)	IC 95% (meses)
SLP	58	48	13	5,6 – 20,3
SG	58	32	54	25,6 - 82,3

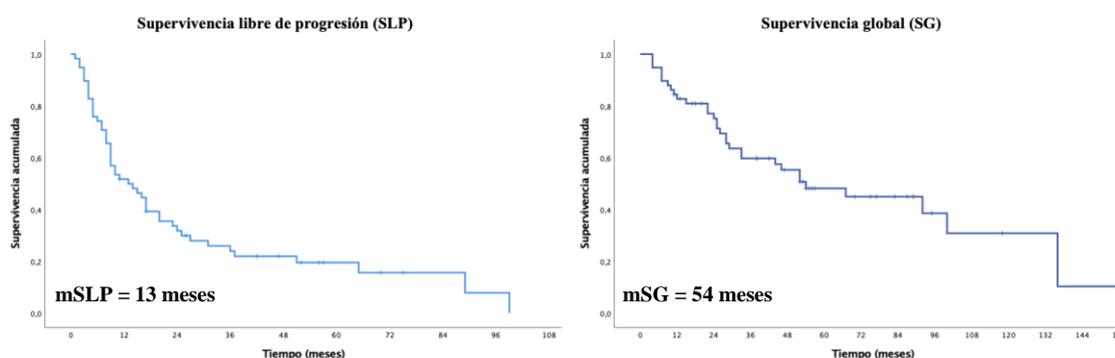


Figura 18. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con TKI

5.6.4.2.2 Inmunoterapia en 1ª línea

Únicamente 9 pacientes (11%) recibieron tratamiento con inmunoterapia (nivolumab-ipilimumab) en nuestra muestra.

Se reportó una respuesta completa (11%) y dos respuestas parciales (14%). En un caso (11%) se alcanzó la estabilización de la enfermedad. En tres pacientes (33%) se constató progresión en la primera reevaluación (21,5%). En dos pacientes no se pudo analizar la respuesta dado que fallecieron tras un primer ciclo de inmunoterapia.

De los pacientes que obtuvieron respuesta parcial y completa (n=2; 22%), cabe destacar que mantienen la respuesta alcanzada con una SLP de 37 meses y 41 meses respectivamente hasta el momento actual.

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 5 meses (IC 95% 0 – 10,5), mientras que la supervivencia global alcanzó los 13 meses (IC 95% 1,3 – 24,7) en este grupo.

Tabla 10. Estimación de supervivencia en los pacientes tratados con inmunoterapia en 1ª línea

	N	Eventos	Supervivencia (mediana, meses)	IC 95% (meses)
SLP	9	6	5	0 – 10,5
SG	9	5	13	1,3 – 24,7

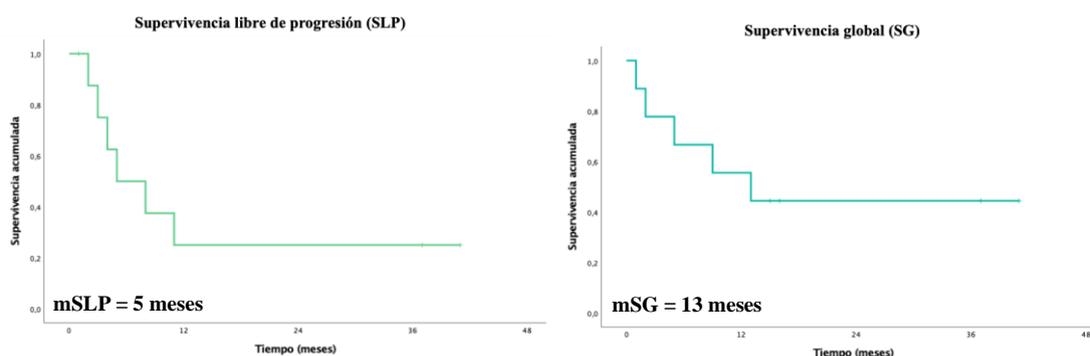


Figura 19. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con inmunoterapia

5.6.4.2.3 Combinación de TKI – inmunoterapia en 1ª línea

10 pacientes (12,7%) recibieron tratamiento con una combinación de TKI e inmunoterapia, concretamente pembrolizumab – axitinib.

Se reportaron tres respuestas completas (30%) y cuatro respuestas parciales (40%). Dos pacientes (20%) alcanzaron la estabilización de la enfermedad como mejor respuesta y en único caso se constató progresión en la primera reevaluación (10%).

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 26 meses (IC 95% 0 – 57,8), mientras que en la supervivencia global no se ha alcanzado la mediana.

Tabla 11. Estimación de supervivencia en los pacientes tratados con ICI + TKI en 1ª línea

	N	Eventos	Supervivencia (mediana, meses)	IC 95% (meses)
SLP	10	6	26	0 – 57,8
SG	10	3	NR*	-

*NR: no alcanzada

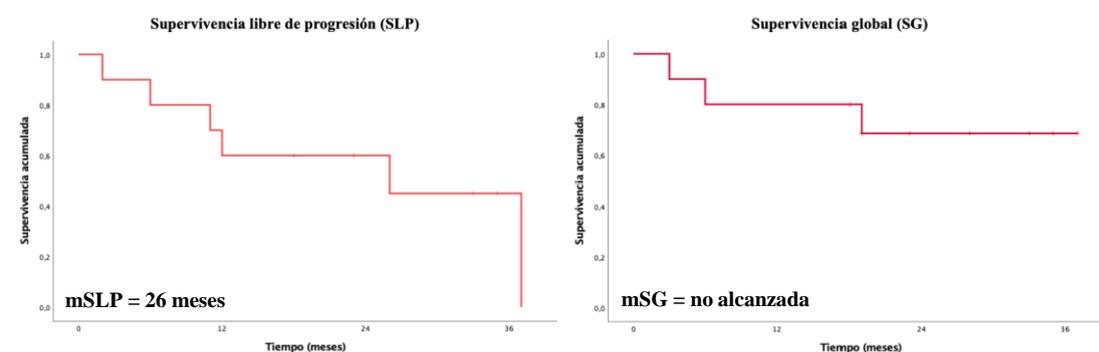


Figura 20. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con inmunoterapia y TKI.

5.6.4.2.4 Segunda línea de tratamiento sistémico

Se alcanzó una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en 7 meses (IC 95% 3,3 – 10,6) y la mediana de supervivencia global en 26 meses (IC 95% 10,5 – 41,5).

Tabla 12. Estimación de supervivencia en los pacientes tratados con ICI en 2ª línea

	N	Eventos	Supervivencia (mediana, meses)	IC 95% (meses)
SLP	41	33	7	3,33 – 10,66
SG	41	26	26	10,5 – 41,5

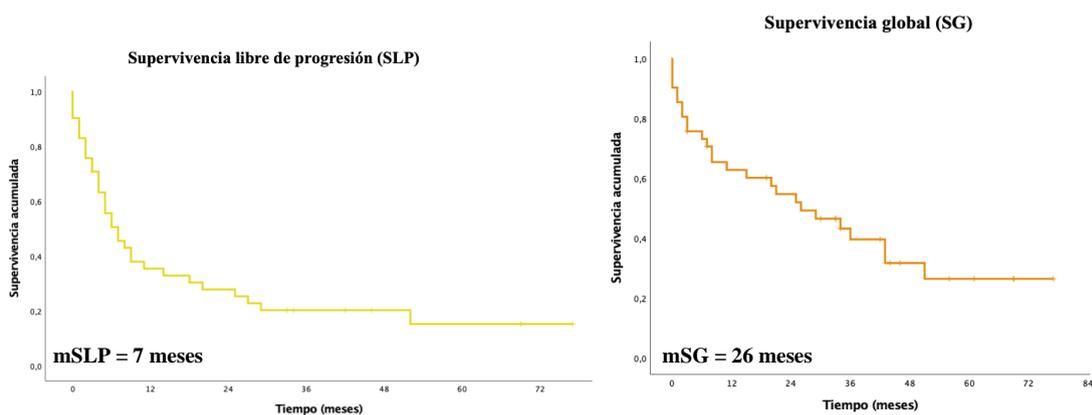


Figura 21. Curvas de supervivencia (SLP, izquierda y SG, derecha) obtenidas tras recibir tratamiento de 1ª línea con inmunoterapia en 2ª línea

6 DISCUSIÓN

Los avances en el estudio de las características epidemiológicas y biomoleculares de los RCC han supuesto un cambio de paradigma en su diagnóstico y tratamiento durante los últimos años.

La incidencia de RCC fue superior en varones (70,7%) siendo dos veces más que en mujeres de acuerdo con la literatura actual (4). La mediana de edad al diagnóstico fue de 62 años, similar a las recogidas en otras series a nivel internacional (49). Sin diferencias entre varones y mujeres. En más del 90% de los casos se diagnosticó a pacientes mayores de 52 años, aunque parece que la tendencia en los últimos años es a aumentar la incidencia en pacientes jóvenes, debido al mayor número de diagnósticos incidentales (48).

El patrón más frecuente fue el carcinoma de células claras con cerca del 80% (6), concordando con los datos epidemiológicos aportados por la OMS (50), seguido del subtipo papilar. Se reportaron otros casos menos frecuentes como tumores de origen mixto, ductos de Bellini, cromóforo y traslocación de la familia MiT.

La mayoría de los casos se clasificaron como tumores con alto grado nuclear (grado 3 – 4) suponiendo un peor pronóstico de CCR de células claras y tipo papilar en nuestros pacientes.

La importancia del grado nuclear como factor pronóstico se observa en el trabajo original de Fuhrman (19) que reportó tasas de supervivencia a 5 años de 64% para grado 1, 34% para grado 2, 31% para grado 3, y 10% para grado 4 (32).

La mayoría de los pacientes en nuestra muestra fueron diagnosticados con afectación metastásica sincrónica debido a que se incluyeron en el registro únicamente los pacientes que recibieron tratamiento a cargo del servicio de Oncología Médica. La supervivencia global de los pacientes con tumores metastásicos se ha incrementado en los últimos años gracias a los avances terapéuticos, pasando de un 5% a un 30% a los 5 años de manera general, situándose la muestra ligeramente por encima(51).

Aproximadamente un tercio de los pacientes de la muestra se diagnosticaron en estadios precoces, pero se demostró afectación metastásica metacrónica. A nivel general, resultados recientes del National Cancer Institute (NCI) reportan un 65% de los CCR diagnosticados a nivel localizado, 17% con afectación locorregional y un 16% con

enfermedad metastásica(52). Cerca del 30-40% desarrollarán diseminación metastásica a lo largo de la evolución.

La mayoría de los pacientes presentaban afectación visceral, siendo la afectación pulmonar la más frecuente de forma similar a la literatura. Otras localizaciones frecuentes fueron el hueso, el hígado y las glándulas suprarrenales concordante con lo descrito en otros estudios (53)

La afectación ósea empeoró la supervivencia global de los pacientes de igual modo que se ha demostrado como factor mal pronóstico en algunos análisis, mientras que la afectación visceral en nuestro caso no empeora la supervivencia y es un factor pronóstico controvertido en la actualidad (54)

De igual modo se ha sugerido que el número de localizaciones (mayor o igual a 2) pueda tener implicación pronóstica (21) En nuestra muestra aproximadamente la mitad de los pacientes presentaban dos o más localizaciones metastásicas. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas en supervivencia frente a los que solo presentaban una localización metastásica.

Sin embargo, la afectación metacrónica, aunque no se ha demostrado como factor pronóstico en la literatura, sí parece tener impacto en la supervivencia global en nuestros pacientes. Las metástasis sincrónicas influyeron negativamente en la supervivencia global de la muestra, de forma no estadísticamente significativa.

Para las recaídas en los estadios inicialmente localizados la principal localización se situó a nivel visceral con una proporción similar a los casos metastásicos, aunque en este caso la afectación pulmonar y hepática fue menos frecuente, con un aumento de las metástasis en lugares atípicos (22,2%).

Una proporción muy escasa de nuestros pacientes presentaron bajo riesgo según el índice IMDC, lo que lo asemeja bastante a la muestra empleada por diferentes ensayos y puede facilitar la comparación de resultados. Lo más frecuente fue encontrar casos de riesgo intermedio y alto como en los estudios más recientes, donde el IMDC de los pacientes fue de riesgo intermedio en 50-60% de los casos y riesgo alto en el 15-20% (55).

Gran parte de los pacientes incluidos fueron sometidos a NCR previamente a la publicación del estudio CARMENA en el año 2018, que se utiliza hoy en día como referencia para el manejo local de tumores renales metastásicos(56).

Todos los pacientes con enfermedad localizada recibieron nefrectomía radical mientras que, en aquellos con metástasis, se optó en diversas ocasiones por emplear la biopsia para confirmación histológica, considerando escaso beneficio de la NCR.

La mediana de SLE para los pacientes con enfermedad localizada intervenidos fue similar a los ensayos publicados, existiendo como cabría esperar una diferencia de tiempo hasta la recaída en función del estadio en el que se encontraba la enfermedad al diagnóstico.

De manera comparativa con el estudio CARMENA, podemos ver cómo los pacientes EIV al inicio que fueron sometidos a NCR obtuvieron un beneficio significativo, en nuestro caso fueron comparados sin distinción en cuanto a tratamiento posterior recibido ni número de metástasis. La NCR sólo se recomienda actualmente en pacientes con un buen estado general y tumores primarios grandes con carga limitada de enfermedad metastásica (57).

La mayoría de los pacientes recibieron tratamiento con TKI en primera línea, cerca del 75%.

Este proyecto coincidió, en 2021, con la época en la que se empezó a introducir la inmunoterapia estandarizada en primera línea para este tipo de tumores dirigida a pacientes con IMDC de riesgo intermedio o alto. Prácticamente dos tercios formaban parte del grupo intermedio y el resto se encontraban en IMDC de alto riesgo.

La SG para los pacientes tratados con TKI en monoterapia fue de 54 meses, superior a los 38 meses que aparecen en el estudio CHECKMATE 214 (55), donde la RO fue del 27% y SLP en torno a 13 meses en ambos casos.

En el caso de los dobles de ICI la SLP fue de 5 meses, por debajo de los 11,6 meses obtenidos en el estudio, la SG alcanzó una cifra de 13 meses. Lo que más llama la atención de este grupo fue que los pacientes que hicieron RO mantuvieron la misma sobreviviendo durante mucho más tiempo que la mediana, este fenómeno es muy característico y aparece descrito en diferentes ensayos (58)

La diferencia en comparación con los resultados obtenidos probablemente esté condicionada por las características de los pacientes de la muestra (muy reducida y que se encontraban, en algunos casos, hospitalizados o muy deteriorados al inicio del tratamiento).

Los esquemas de IO + TKI obtuvieron una respuesta muy beneficiosa, incluso superior al los resultados de los ensayos y estudios realizados. En nuestro caso no se alcanzó la mediana de SG, con una supervivencia libre de progresión de 26 meses. Hasta en el 30 % de los pacientes se obtuvieron respuestas completas, en el 40 % la respuesta fue parcial. En el ensayo KEYNOTE 426 la SLP fue de 15,1 meses, con SG no alcanzada y con una RO del 60%(37).

La SG en pacientes que recibieron nivolumab tras haber recibido previamente otra terapia sistémica fue de 26 meses, con una SLP de 7 meses.

En el estudio en que se basó su aprobación, el CHECKMATE 025 comparando con una de las terapias sistémicas en segunda línea de la época, se obtuvo una supervivencia global de 25 meses con una tasa de RO del 25%(44), en comparación con el 22% obtenido en la muestra.

De los pacientes tratados con dobles de ICI, por encima del 30% consiguieron hacer respuesta objetiva (RO) con el tratamiento. En el caso de las terapias dirigidas el porcentaje asciende casi al 50%. Sin embargo, en el caso de las terapias combinadas de TKI con inmunoterapia el porcentaje de RO se sitúa en el 70%, con un 30% de respuestas completas.

Deben considerarse las limitaciones del presente estudio. En primer lugar, al tratarse de un estudio retrospectivo es asumible la presencia de sesgos en la recogida de información de los casos más antiguos y que carecían de historia clínica digitalizada. Por otro lado, la envergadura de la muestra no resulta en ciertos subgrupos lo suficientemente representativa como para extrapolar los resultados a la población general y obtener resultados representativos.

La aprobación de los dobles de ICI se produjo en 2021, razón por la que el número de pacientes tratados es tan reducido; en el caso de las combinaciones de TKI + ICI presentan actualmente resolución de no financiación en enero de 2022 por lo que, a pesar de los resultados, los pacientes tratados se limitan a la época previa a esta tras la aprobación de la Agencia Europea del Medicamento (EMA).

Tampoco se registraron los eventos relacionados con toxicidad y su gravedad, que permitiesen comparar el índice de riesgo-beneficio para las nuevas líneas terapéuticas.

En conclusión, los CCR constituyen un tipo de neoplasia frecuente que suele aparecer en varones con edades avanzadas. Gracias a las técnicas de imagen se han hecho más diagnósticos en estadios tempranos y localizados. Se ha tratado históricamente de un grupo tumoral pobre en tratamientos dada su escasa quimiosensibilidad pero que al que el desarrollo de tratamientos inmunoterápicos y antiangiogénicos han abierto un amplio abanico de posibilidades.

7 CONCLUSIONES

- Las características epidemiológicas y clínico-patológicas de la muestra se adaptan a los resultados reportados en la literatura científica más reciente.
- Se obtuvo una SG de los CCRa similar a los estudios publicados incluyendo los diferentes tipos de tratamiento.
- La presencia y distribución metastásica concuerda con los datos recogidos en la literatura, predominando la afectación visceral y a nivel pulmonar; con especial repercusión en la supervivencia de las metástasis óseas.
- Se comprobó la capacidad pronóstica del índice IMDC en supervivencia global demostrando también beneficio de NCR en pacientes con IMDC de riesgo intermedio o alto y enfermedad metastásica de inicio.
- Predominó el uso de TKI en primera línea, con resultados moderadamente mejores a los publicados. Los pacientes tratados con dobletes ICI o ICI + TKI fueron muy escasos, aunque con resultados prometedores.
- La segunda línea más frecuente fue la inmunoterapia, obteniendo resultados favorables y superponibles a los ensayos clínicos en los que se basa su aprobación.

8 **BIBLIOGRAFÍA**

1. Moch H, Cubilla AL, Humphrey PA, Reuter VE, Ulbright TM. The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol*. 2016 Jul;70(1):93–105.
2. Fitzmaurice C, Abate D, Abbasi N, Abbastabar H, Abd-Allah F, Abdel-Rahman O, et al. Global, Regional, and National Cancer Incidence, Mortality, Years of Life Lost, Years Lived With Disability, and Disability-Adjusted Life-Years for 29 Cancer Groups, 1990 to 2017. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1;5(12):1749.
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España.2022. 2022. 2022.
4. DeCastro GJ, McKiernan JM. Epidemiology, Clinical Staging, and Presentation of Renal Cell Carcinoma. *Urologic Clinics of North America*. 2008 Nov;35(4):581–92.
5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017 Jan;67(1):7–30.
6. Comprehensive molecular characterization of clear cell renal cell carcinoma. *Nature*. 2013 Jul 23;499(7456):43–9.
7. Cruz J, Rodriguez Sanchez C, Morillo E, Fonseca E. *Oncología Clínica*. 6ª Edición. 2017.
8. Tran J, Ornstein MC. Clinical Review on the Management of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2021;18:187–96. Available from: <https://doi>.
9. Hunt JD, van der Hel OL, McMillan GP, Boffetta P, Brennan P. Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: Meta-analysis of 24 studies. *Int J Cancer*. 2005 Mar 10;114(1):101–8.
10. Grossman E. Antihypertensive therapy and the risk of malignancies. *Eur Heart J*. 2001 Aug 1;22(15):1343–52.
11. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *The Lancet*. 2008 Feb;371(9612):569–78.

12. Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016 Sep 30;18(9):56.
13. Ruiz-Ortega M, Rayego-Mateos S, Lamas S, Ortiz A, Rodrigues-Diez RR. Targeting the progression of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2020 May 14;16(5):269–88.
14. Maher ER, Yates JR, Harries R, Benjamin C, Harris R, Moore AT, et al. Clinical features and natural history of von Hippel-Lindau disease. *Q J Med*. 1990 Nov;77(283):1151–63.
15. Ricketts CJ, De Cubas AA, Fan H, Smith CC, Lang M, Reznik E, et al. The Cancer Genome Atlas Comprehensive Molecular Characterization of Renal Cell Carcinoma. *Cell Rep*. 2018 Apr;23(1):313-326.e5.
16. Nordstrom-O'Brien M, van der Luijt RB, van Rooijen E, van den Ouweland AM, Majoor-Krakauer DF, Lolkema MP, et al. Genetic analysis of von Hippel-Lindau disease. *Hum Mutat*. 2010;n/a-n/a.
17. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 14;374(2):135–45.
18. Samaratunga H, Gianduzzo T, Delahunt B. The ISUP system of staging, grading and classification of renal cell neoplasia. *J Kidney Cancer VHL*. 2014 Jul 20;1(3):26–39.
19. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655–64.
20. Clinical manifestations, evaluation, and staging of renal cell carcinoma - UpToDate [Internet]. [cited 2023 Jan 21]. Available from: https://uptodate.publicaciones.saludcastillayleon.es/contents/clinical-manifestations-evaluation-and-staging-of-renal-cell-carcinoma?search=KIDNEY%20CANCER&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2
21. Motzer RJ, Rakhit A, Thompson JA, Nemunaitis J, Murphy BA, Ellerhorst J, et al. Randomized Multicenter Phase II Trial of Subcutaneous Recombinant Human Interleukin-12 Versus Interferon- α 2a for Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. 2001 Apr;21(4):257–63.

22. Heng DYC, Xie W, Regan MM, Warren MA, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Dec 1;27(34):5794–9.
23. Guida A, Le Teuff G, Alves C, Colomba E, Di Nunno V, Derosa L, et al. Identification of international metastatic renal cell carcinoma database consortium (IMDC) intermediate-risk subgroups in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Oncotarget*. 2020 Dec 8;11(49):4582–92.
24. 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Feb 1;23(4):832–41.
25. Edge SB, American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 650 p.
26. Barata PC, Rini BI. Treatment of renal cell carcinoma: Current status and future directions. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov;67(6):507–24.
27. Bahadoram S, Davoodi M, Hassanzadeh S, Bahadoram M, Barahman M, Mafakher L. Renal cell carcinoma: an overview of the epidemiology, diagnosis, and treatment. *G Ital Nefrol*. 2022 Jun 20;39(3).
28. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, Venugopal B, Ferguson T, Chang YH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2021 Aug 19;385(8):683–94.
29. Abad Vivas-Pérez JI, Barrabino Martín R, Urda Romacho J. Cáncer renal avanzado, perfiles para los nuevos tratamientos. *Medicina Clínica Práctica*. 2022 Jan;5(1):100277.
30. León L, García-Figueras R, Suárez C, Arjonilla A, Puente J, Vargas B, et al. Recommendations for the clinical and radiological evaluation of response to treatment in metastatic renal cell cancer. *Target Oncol*. 2014 Mar 12;9(1):9–24.
31. Bex A, Mulders P, Jewett M, Wagstaff J, van Thienen J V., Blank CU, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients

- With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):164.
32. Anglada Curado FJ, Campos Hernández P, Prieto Castro R, Carazo Carazo JL, Regueiro López JC, Vela Jiménez F, et al. Nuevos patrones epidemiológicos y factores de riesgo en cáncerrenal. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2009;33(5):459–67. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-actas-urológicas-espanolas-292-articulo-nuevos-patrones-epidemiologicos-factores-riesgo-13143274>
 33. Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA, Vaishampayan U, Pal SK, Zakharia Y, et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer.* 2021 Jul 25;127(13):2204–12.
 34. Rini BI, Dorff TB, Elson P, Rodriguez CS, Shepard D, Wood L, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 Sep;17(9):1317–24.
 35. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2017 Jan 26;376(4):354–66.
 36. McKay RR, Bossé D, Choueiri TK. Evolving Systemic Treatment Landscape for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 2018 Dec 20;36(36):3615–23.
 37. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1563–73.
 38. Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec;21(12):1563–73.
 39. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Annals of Oncology.* 2020 Aug;31(8):1030–9.

40. Motzer RJ, Powles T, Burotto M, Escudier B, Boursin MT, Shah AY, et al. Nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma (CheckMate 9ER): long-term follow-up results from an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Jul;23(7):888–98.
41. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2007 Jan 11;356(2):115–24.
42. Rini BI. VEGF-targeted therapy in renal cell carcinoma: Active drugs and active choices. *Curr Oncol Rep*. 2006 Apr;8(2):85–9.
43. Khanna A, Crane A, Yerram N, Sun D, Ericson K, Lundy SD, et al. Contemporary management of advanced renal cell carcinoma. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Jun;16(6):438–46.
44. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Nov 5;373(19):1803–13.
45. Harrison MR, Costello BA, Bhavsar NA, Vaishampayan U, Pal SK, Zakharia Y, et al. Active surveillance of metastatic renal cell carcinoma: Results from a prospective observational study (MaRCC). *Cancer*. 2021 Jul 1;127(13):2204–12.
46. Gnarr JR, Tory K, Weng Y, Schmidt L, Wei MH, Li H, et al. Mutations of the VHL tumour suppressor gene in renal carcinoma. *Nat Genet*. 1994 May;7(1):85–90.
47. Choueiri TK, Fay AP, Gagnon R, Lin Y, Bahamon B, Brown V, et al. The Role of Aberrant VHL/HIF Pathway Elements in Predicting Clinical Outcome to Pazopanib Therapy in Patients with Metastatic Clear-Cell Renal Cell Carcinoma. *Clinical Cancer Research*. 2013 Sep 15;19(18):5218–26.
48. Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, et al. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. *N Engl J Med*. 2021 Nov 25;385(22):2036–46.
49. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023 Jan;73(1):17–48.

50. Moch H, Amin MB, Berney DM, Compérat EM, Gill AJ, Hartmann A, et al. The 2022 World Health Organization Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *Eur Urol.* 2022 Nov;82(5):458–68.
51. Turajlic S, Swanton C, Boshoff C. Kidney cancer: The next decade. *Journal of Experimental Medicine.* 2018 Oct 1;215(10):2477–9.
52. Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, Saginala K, Mohammed A, Vakiti A, et al. Epidemiology of Renal Cell Carcinoma. *World J Oncol.* 2020;11(3):79–87.
53. Elson PJ, Witte RS, Trump DL. Prognostic factors for survival in patients with recurrent or metastatic renal cell carcinoma. *Cancer Res.* 1988 Dec 15;48(24 Pt 1):7310–3.
54. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and Prognostic Stratification of 670 Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology.* 1999 Aug;17(8):2530–2530.
55. Albiges L, Tannir NM, Burotto M, McDermott D, Plimack ER, Barthélémy P, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open.* 2020;5(6):e001079.
56. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018 Aug 2;379(5):417–27.
57. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, Colas S, Beauval JB, Bensalah K, et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine.* 2018 Aug 2;379(5):417–27.
58. Cardenas LM, Deluce JE, Khan S, Gulam O, Maleki Vareki S, Fernandes R, et al. Next Wave of Targets in the Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Current Oncology.* 2022 Jul 30;29(8):5426–41.
59. Sawaki M, Shien T, Iwata H. TNM classification of malignant tumors. *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Mar;49(3):228–31.

9 ANEXO

9.1 CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER RENAL, 8ª ED. AJCC (59)

CARACTERÍSTICAS	TNM	ESTADIO
Tumor <4cm limitado al riñón	T1a	I
Tumor 4-7cm limitado al riñón	T1b	I
Tumor >7cm limitado al riñón	T2	I
Extensión a grasa perirrenal o glándula suprarrenal	T3a	II
Afectación de vena renal o cava infra diafragmática	T3b	IIIA
Afectación de cava supra-diafragmática	T3c	IIIA
Invasión de ganglio linfático	N1	IIIB
Más de 1 ganglio	N2	IIIB
Afectación venosa más ganglionar	T3b/c, N1-2	IIIC
Extensión a la Gerota	T4	IVA
Metástasis a distancia	M1	IVB