

## ARTÍCULO DE REVISIÓN

# Actualización del tratamiento en cáncer renal metastásico: un consenso mexicano

Ochoa Carrillo F,<sup>1</sup> Aguilar JL,<sup>2</sup> Aragón Tovar AR,<sup>3</sup> Ayala JR,<sup>4</sup> Carvajal García R,<sup>5</sup> Cervantes Sánchez G,<sup>6</sup> Cortés Betancourt R,<sup>7</sup> Cortés Esteban P,<sup>8</sup> Criales Cortés JL,<sup>9</sup> Erazo Valle A,<sup>10</sup> Fernández Orozco A,<sup>11</sup> Flores Guerrero A,<sup>12</sup> Hernández Toris N,<sup>13</sup> Hinojosa Gómez J,<sup>14</sup> Jiménez Ríos MÁ,<sup>15</sup> Lázaro León M,<sup>16</sup> León Rodríguez E,<sup>17</sup> Manzanilla García HA,<sup>18</sup> Martínez Cervera P,<sup>19</sup> Moyaho I,<sup>20</sup> Murphy Sánchez C,<sup>21</sup> Pérez Zincer F,<sup>22</sup> Serrano Brambila E,<sup>23</sup> Solano Moreno HA,<sup>24</sup> Solares Sánchez ME,<sup>25</sup> Torres Salazar J<sup>26</sup>

## RESUMEN

Los primeros dos días de diciembre del 2006, un grupo mexicano de 25 líderes de opinión en Oncología, Urología, Cirugía, Medicina Interna y Radiología se reunieron en la ciudad de Cuernavaca, Morelos, con el objetivo de desarrollar bien documentados lineamientos para el manejo del carcinoma de células renales (CCR). La mayor parte de estos especialistas, ocupan puestos relevantes en los principales centros de tercer nivel de nuestro país, y sus opiniones son de importancia capital para la elaboración de un documento amplio, detallado y adecuado a la realidad nacional, en el que se demuestren los alcances y limitaciones del tratamiento del CCR en México. Esta neoplasia está alcanzando nuevas posibilidades como una enfermedad que se puede abordar con intento de cura en muchos de los cuadros diagnosticados

## SUMMARY

*The first two days of december 2006, a group of twenty five Mexican opinion leaders in Oncology, Urology, Surgery, Radiology, Internal Medicine and other specialities related to cancer treatment, gathered in Cuernavaca, Morelos, with the aim of developing a documented guideline on the treatment of renal cell carcinoma (RCC). Most of these specialists are currently working at leading positions in the most important third level hospitals in the country, and their opinion has paramount importance for getting a comprehensive, detailed and suited document that applies and resembles the national possibilities and impairing factors for the treatment of RCC in Mexico. This important disease is reaching new possibilities as an intention to cure treatment disease in many of the cases diagnosed timely, and that makes its whole*

1 Cirujano Oncólogo Hospital Ángeles del Pedregal. INCAN. 2 Oncología, INCAN. 3 Urología, CMNE No. 25, Monterrey, Nuevo León. 4 Radio Oncología, CMN "Siglo XXI" del IMSS. 5 Urología, Hospital Regional "Dr. Gómez Farías", Zapopan, Jalisco. 6 Oncología, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. 7 Urología, Hospital de Especialidades, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. 8 Oncología, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. 9 Médico Radiólogo, Centro CT Scanner del Sur (PET-CT), DF. 10 Oncología, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. 11 Radiooncología, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE. 12 Urología, Práctica Privada, León, Guanajuato. 13 Urología, CMN "Siglo XXI", IMSS. 14 Radiooncología, INCAN. 15 Urología, INCAN. 16 Oncología, Hospital General, SS. 17 Oncología,

INNCMSZ, SS. 18 Urología, Hospital General de México, SS. 19 Urología, INCAN. 20 Radiooncología, Práctica Privada, Puebla, Pue. 21 Urología, Hospital Médica Sur. 22 Oncología, Hospital Central Militar. 23 Urología, CMN "Siglo XXI" del IMSS. 24 Urología, CMNO del IMSS, Guadalajara, Jalisco. 25 Urología, INCAN. 26 Urología, Hospital Central Militar.

Correspondencia: Dr. Francisco Ochoa Carrillo. Hospital Ángeles del Pedregal, Torre 1 1er piso, consultorio 123. Camino a Sta. Teresa 1055, Col. Héroes de Padierna. Tel.: 5568-5013, fax: 5652-9395. Correo electrónico: ochoacarrillo@prodigy.net.mx

oportunamente, lo cual hace que su manejo clínico integral sea más complejo, interesante y promisorio. Existen nuevas opciones de tratamiento (por ejemplo, la inhibición de señales fisiopatológicas a nivel molecular con el uso de anticuerpos monoclonales e inhibidores multicitinas), y divulgarlas entre los clínicos nacionales es la razón más importante que subyace en la realización de este encuentro, puesto que presentar una guía actualizada y precisa sobre el abordaje específico del CCR contribuirá tanto con los clínicos como con los pacientes para alcanzar mejores resultados clínicos y una mejor calidad de vida.

**Palabras clave:** cáncer de células renales (CCR), anticuerpos monoclonales.

*approach more complex, interesting and promising. There are many new options for the clinical approach of RCC (for example, the inhibition of pathological molecular signalling with monoclonal antibodies and multikinase inhibitors), and getting them known by Mexican clinicians is the most important underlying reason and rational for this meeting, since presenting an updated and throughout guideline on the specific clinical approach of RCC will help clinicians and patients to reach better clinical results while taking care of quality of life.*

**Key words:** renal cell cancer (RCC), monoclonal antibodies.

## ANTECEDENTES

El cáncer de riñón es una neoplasia conocida como carcinoma de células renales (CCR), o como adenocarcinoma renal, y es la menos común entre las neoplasias de la tríada del cáncer del tracto urinario. Constituye el 85% de todos los tumores primarios malignos del riñón. En la información epidemiológica sustentada de Europa y Estados Unidos, se reporta que del 2 al 3% de todos los cánceres, corresponden a cáncer renal.<sup>1-2</sup> Como todas las neoplasias, su manejo clínico adecuado, representa un reto para el médico tratante y para los sistemas de salud privados e institucionales, por lo que se estima como un problema de salud pública mundial, en la medida en que provoca una tasa elevada de fallecimientos, así como un importante gasto en recursos de salud. En México, el registro histopatológico de neoplasias malignas (RHPNM 2002), advierte que hasta 30% de los pacientes reciben diagnóstico con enfermedad metastásica, así que, después de la nefrectomía, entre 20 y 30% de los pacientes desarrolla metástasis.<sup>3</sup>

En la oncología moderna, el manejo del CCR y otras neoplasias cursa por cambios profundos ante la nueva comprensión de mecanismos fisiopatológicos implicados, y por el consiguiente desarrollo de agentes terapéuticos cada vez más eficaces, en términos de las respuestas clínicas y

de las tasas de supervivencia libre de progresión alcanzadas con su utilización. Esto es más que promisorio, y sugiere la llegada de un nuevo escenario en la clínica oncológica, donde se alcancen consistentemente resultados clínicos adecuados para establecer un abordaje con intento de curación entre los pacientes con diagnóstico oportuno. Considerando este panorama, se entiende como indispensable mantener a los especialistas de nuestro país actualizados con la información clínica emanada de los muchos centros de investigación y desarrollo de recursos terapéuticos del mundo.

## DESCRIPCIÓN GENERAL Y EPIDEMIOLOGÍA

De acuerdo con los datos nacionales del RHPNM, el CCR es una neoplasia que ha incrementado, por razones desconocidas, su tasa de incidencia desde hace poco más de tres décadas. Sin embargo, se trata de una neoplasia que se estima como curable en nuestro tiempo.<sup>3</sup> Evidentemente, la probabilidad de cura está directamente determinada por el estadio clínico del tumor y por el grado histológico de diferenciación de éste. Los pacientes con invasión linfática regional o de vasos sanguíneos pueden ser tratados con intención curativa, alcanzándose

tasas mayores de supervivencia con un manejo clínico adecuado, aunque la presencia de metástasis augura un pobre pronóstico.

El CCR puede progresar asintomáticamente por varios años y sin un diagnóstico. Se ha documentado remisión y regresión tumoral espontánea en ausencia de terapia, aunque, posteriormente, el tumor puede recidivar. En nuestro país, el RHPNM reportó en el 2000, que el CCR ocupó el décimo tercer lugar en incidencia entre todas las neoplasias, con 2.13%. Para el 2002, este mismo registro reportó un total de 1,664 casos (mujeres = 722; hombres = 938), con una tasa de incidencia de 1.5%.<sup>4</sup> Estos números sólo aplican para el CCR del adulto, excluyéndose al tumor de Wilms.

La cirugía es el tratamiento de elección en CCR. Entre los pacientes en que se diagnostican tumores pequeños (T1), la supervivencia sin recurrencia es del 90% a 5 años.<sup>3</sup> Cuando los pacientes presentan enfermedad metastásica o factores de mal pronóstico, la supervivencia disminuye considerablemente, llegando a sólo 10% a los 5 años. De cualquier modo, las estrategias para diagnóstico oportuno y las nuevas terapias sistémicas obtienen cada vez mejores resultados, aunque es necesario actualizar frecuentemente las guías para su uso, debido al desarrollo de nuevos y mejores fármacos y métodos diagnósticos. La gran mayoría de los tumores observados (90%) son carcinomas de células renales (CCR). De éstos, 85% son tumores de células claras. Los tipos menos comunes incluyen a los tumores papilares, cromófobos y del ducto de Bellini. Tanto el carcinoma del ducto colector como el carcinoma medular renal -una variable de éste- son muy raros (incidencia <1%).<sup>4</sup>

En los lineamientos sobre manejo clínico del CCR de la *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) de Estados Unidos, se citan como factores de riesgo al tabaquismo, la obesidad y la historia familiar. Existen tipos hereditarios de CCR, y el más común es aquél asociado con el síndrome de von-Hippel Lindau (VHL), causado por mutación en el gen VHL.<sup>5</sup> Los determinantes o factores pronóstico de supervivencia a 5 años son el grado del tumor, su tamaño, la presencia de metástasis ganglionares regionales y la evidencia de enfermedad metastásica. El CCR suele metastatizar a los pulmones como principal órgano blanco, aunque también lo hace a hueso, cerebro, hígado y glándulas adrenales.<sup>5</sup>

## MANEJO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD METASTÁSICA

### Quimioterapia

El CCR metastásico es una enfermedad quimiorresistente. En diversos estudios se ha demostrado que pacientes con cáncer renal metastásico tratados con diferentes agentes citotóxicos sólo alcanzan respuestas marginales, por lo que el uso de estos agentes no es una práctica convencional en nuestros días. Como veremos a continuación, existen diversas opciones de tratamiento ya establecidas, y no pocos fármacos y abordajes en desarrollo y evaluación, como son las llamadas terapias blanco, diseñadas para actuar, en el nivel molecular, sobre receptores con actividad de tirosina cinasa o elementos intracelulares tales como serina/treonina cinasas, inhibiendo la señalización necesaria para el crecimiento tumoral. Tal es el caso de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que limitan la angiogénesis, y actualmente se utilizan cada vez más en diversas neoplasias.<sup>6</sup>

### Inmunoterapia

Los interferones (IFN) recombinantes fueron introducidos a principios de los ochenta en el siglo pasado. Con estos agentes se obtienen respuestas objetivas en rangos del 8 al 15%, aunque las respuestas completas son raras. Al revisar diversos estudios, se observa que la mediana de duración de la respuesta es de 4 a 6 meses, y que la tasa de supervivencia es de 13 a 15 meses. Se ha mostrado un beneficio en supervivencia a 1 año de 3.8 meses (con un HR de 33%). La supervivencia por grupos de riesgo es de 20-30 meses entre pacientes de buen pronóstico; en los de pronóstico intermedio de 10-15 meses, y en los de pobre pronóstico de 4-5 meses. Con base en estos resultados sólo se recomienda el uso de IFN en aquellos pacientes de riesgo bajo e intermedio de acuerdo a los criterios de Motzer.<sup>7</sup>

Las combinaciones con quimioterapia e interferones no muestran beneficio. La dosis recomendada para interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) es de entre 5 y 10 millones de unidades por vía subcutánea, administrados 3 veces a la semana, hasta la duración óptima de la terapia, la cual aún no está del todo definida, pero se ha recomendado administrar hasta que se registre un cuadro de intolerancia o progresión, o bien, hasta por 12 meses.<sup>8</sup>

### Interleucinas (IL-2)

La interleucina-2 (IL-2) también se introdujo en la clínica a mediados de los ochenta. Sería aprobada por la Agencia de Fármacos y Alimentos de Estados Unidos (FDA) en 1992 para su uso, en primera línea, de la enfermedad metastásica. La dosis recomendada es de 600.000 U/kg, en infusión IV, administrada cada 8 horas, por 14 dosis. Este tratamiento registra 20% de respuesta objetiva con una mediana de duración de 54 meses, un porcentaje de respuestas completas de entre 5 y 8%, y con prolongación de la tasa de supervivencia entre los pacientes que alcanzaron respuestas completas. Se ha sugerido que la determinación de anhidrasa carbónica por IHQ (+) tiene un valor predictivo de respuesta a tratamiento.<sup>9</sup> Se recomienda su aplicación en un equipo multidisciplinario, y dentro de unidades de alta especialidad. A pesar de los múltiples estudios realizados combinando quimioterapia con IL-2 o IFN- $\alpha$ , no existe diferencia en respuestas. La monoterapia con IL-2 se recomienda sólo entre pacientes seleccionados.

### Terapias de blanco molecular, inhibidores de tirosina cinasas o cinasas de tirosina

Los medicamentos con “blanco molecular” inhiben proteínas específicas en las células cancerosas, modulando la transducción de las señales fisiopatológicas. Estos fármacos, ya aprobados por la FDA, ejercen actividad necrótica intratumoral, lo que abre la interrogante de si deben ser valorados en cuanto a eficacia mediante criterios de tipo RECIST o criterios de la OMS. Por otro lado, mientras las guías de la NCCN10 posicionan a sorafenib y sunitinib como agentes que se pueden administrar en segunda y primera líneas, los criterios de la Asociación Europea de Urología (EAU)<sup>11</sup> señalan que estos agentes han demostrado una buena actividad clínica, y que su uso en primera línea es factible y promisorio, pero se encuentra en investigación, así como la posibilidad de administrárseles en combinación entre sí y con citocinas.<sup>12</sup> El abordaje con este tipo de mecanismo de inhibición del crecimiento vascular y tumoral es uno de los avances más interesantes en la oncología de nuestro tiempo.

Sorafenib es un agente de administración oral que inhibe a las serina-treonina cinasas RAF-1 y RAF-B, así como a tirosina cinasas de receptores

como VEGFR-2, VEGFR-3 PDGFR, FLT3 y C-KIT. En el estudio realizado por Escudier y cols.,<sup>13</sup> se reportan resultados de Fase III en 903 pacientes con progresión de la enfermedad después de 1 año de haber recibido immunoterapia, y asignados aleatoriamente para recibir sorafenib o placebo. La tasa de supervivencia libre de progresión fue de 24 semanas para sorafenib, contra 12 semanas para el grupo de placebo, lo que representa una mejoría estadísticamente significativa, observándose signos de enfermedad estable en 78% de los pacientes.<sup>13</sup>

Por su parte, Ratain y cols.,<sup>14</sup> han publicado datos de un estudio de discontinuación de Fase II con sorafenib en 202 pacientes con CCR metastásico, que fueron tratados con este inhibidor por 12 semanas para ser revalorados. Aquellos con al menos 25% de reducción tumoral, siguieron el tratamiento con sorafenib, mientras que aquellos sin respuesta discontinuaron la terapia. Los “respondedores potenciales” (n = 65) restantes fueron aleatorizados para continuar o discontinuar manejo con este inhibidor. A las 24 semanas de este manejo, 50% de pacientes tratados con sorafenib se encontraban sin progresión vs. sólo 18% en el grupo placebo, y ésta fue estimada, claramente, como una diferencia estadísticamente significativa. Es importante recordar que estos estudios se realizaron con pacientes que habían fallado ya ante manejo con citocinas. Más datos sobre sorafenib en primera línea de manejo se esperan de estudios aleatorios y multicéntricos de Fase II en desarrollo.

Sunitinib es un inhibidor múltiple de receptores de cinasas de tirosina para factores proangiogénicos (VEGFR 1-3, PDGFR, C-KIT, FLT 3 y RET-6t). En estudios de Fase II,<sup>15</sup> realizados en pacientes con CCR metastásico que también habían progresado después de terapia con citocinas, sunitinib alcanzó, en el primer trabajo, tasas de respuesta parcial del 40%, con 27% de pacientes con reporte de enfermedad estable duradera a 90 días. El segundo estudio,<sup>16</sup> reclutó a 106 pacientes con falla ante manejo con citocinas. Este estudio de un solo brazo de tratamiento alcanzó una tasa de respuesta parcial de 34%, con una mediana de supervivencia libre de progresión o enfermedad de 8.3 meses. Sunitinib se evaluó en Fase III<sup>17</sup> contra INF- $\alpha$ , en una población de pacientes no tratados previamente, alcanzando una tasa de supervivencia libre de enfermedad de

47.34 semanas, contra 24.9 semanas para IFN- $\alpha$ , lo que, al igual que en el estudio de sorafenib en Fase III, se estimó como significativo.

De esta manera, la eficacia de estos dos inhibidores de tirosina cinasas o cinasas de tirosina es considerada hasta hoy como equivalente, tanto por la NCCN como por la EAU. Ahora bien, tomando en cuenta que los estudios mencionados se enfocan en pacientes con histología predominante de células claras, tanto IL-2 en dosis altas, como sorafenib y sunitinib, han sido considerados como categoría 2, pero no son pocos los autores que ya les consideran como de categoría 1 cuando se les emplea después de terapia con citocinas.<sup>13-17</sup>

**Tolerabilidad de los inhibidores de tirosina cinasas**  
En cuanto a la seguridad y perfil de tolerabilidad de los dos inhibidores de tirosina cinasas y de serina/treonina que hemos mencionado, se ha demostrado que ambos son bien tolerados, reportándose toxicidades consideradas como manejables. Los autores que han participado en los protocolos de su evaluación coinciden en considerarlos como una alternativa mayor dentro del manejo de un estadio del CCR que no cuenta con opciones importantes para establecer un buen manejo farmacológico. De cualquier manera, debido a la falta de más resultados sustentados por estudios clínicos mayores y controlados –ya en desarrollo– su uso actual se estima como promisorio, pero sólo como el principio de una historia cuyo desenlace se conocerá en años venideros.<sup>17</sup>

### Otros fármacos

Se encuentran en investigación otros fármacos y esquemas, como los agentes que son llamados antiangiogénicos (bevacizumab), un anticuerpo monoclonal que inhibe al factor de crecimiento vascular y endotelial (VEGF). En los ensayos clínicos, las dosis de 10 mg/kg han demostrado beneficio en respuestas comparadas contra placebo y dosis bajas de 30% (60% vs. 30%) y supervivencia libre de progresión de 11 meses.<sup>18,19</sup> Desde otra perspectiva, el agente temsirolimus es un inhibidor de mTOR, que se evaluó en un estudio aleatorizado de Fase III, realizado con pacientes de pobre pronóstico y sin tratamiento previo, los cuales fueron asignados a tres brazos: 1) temsirolimus solo; 2) te-

msirolimus + IFN- $\alpha$  y 3) IFN- $\alpha$  solo. Se demostró un beneficio de supervivencia global de 10.9% vs. 7.3% a favor del grupo de temsirolimus contra el grupo de IFN- $\alpha$  solo.<sup>20</sup>

### Indicaciones

El interferón alfa (IFN- $\alpha$ ) se recomienda en pacientes de pronóstico intermedio y bueno (con un nivel de evidencia 1). En pacientes de buen pronóstico, con estado funcional 0-1, la recomendación aplica siempre y cuando se cuente con el fármaco. Se administra IL-2 a dosis altas, ya que es el único agente que ha demostrado supervivencias prolongadas. Debe ser aplicado en centros de alta especialidad (nivel evidencia 2). En cuanto a los inhibidores de cinasas de tirosina (Sorafenib y Sunitinib), éstos son recomendados como segunda línea en pacientes con falla ante citocinas, ya que aún no se ha demostrado beneficio en supervivencia en primera línea (nivel de evidencia 2B). Ahora bien, en cuanto a los nuevos fármacos y las estrategias para su administración, podemos decir que bevacizumab, temsirolimus y erlotinib, se usan también en combinación y en esquemas de abordaje más temprano, por lo que se esperarán resultados definitivos acerca de su capacidad terapéutica en corto plazo.<sup>21,22</sup>

### Niveles de evidencia para la conclusión

Los niveles de evidencia que son citados por el grupo en varios de los comentarios sobre diversos abordajes y su percepción en la actualidad son los siguientes:

1. Existe consenso del panel, basado en un alto nivel de evidencia, lo que lo hace a la recomendación apropiada...
- 2a. Existe consenso uniforme del panel, basado en un nivel más bajo de evidencia, que incluye experiencia clínica, y se estima como recomendación apropiada...
- 2b. Existe consenso no uniforme del panel (pero no hay un desacuerdo mayor), y está basado en un nivel de evidencia más bajo, que incluye experiencia clínica, y se estima como recomendación apropiada...
3. Existe un desacuerdo mayor del panel, por lo que la recomendación es inapropiada...

## RECOMENDACIONES

Una vez revisada la literatura actual, los participantes de esta reunión recomendaron a las guías establecidas por la Asociación Europea de Urología (EAU)<sup>11</sup> como aquellas que definen con mayor precisión el nivel de evidencia del manejo del CCR, por lo que se sugiere apegarse a las mismas. Veamos una síntesis de las recomendaciones de tratamiento del cáncer renal que fueron publicadas por la Asociación Europea de Uroología en el 2006. Éstas son sólo generalidades sobre el tratamiento de la enfermedad localizada, ya que existe una gran cantidad de recomendaciones para ciertos subgrupos de pacientes en quienes se combinan circunstancias singulares, los cuales han de ser tratados de manera individualizada en las más de las ocasiones:

### Recomendaciones de tratamiento de la EAU

- El acto quirúrgico es estimado como el único abordaje curativo para el CCR por parte de la EAU. En casos selectos en que la enfermedad nodular linfática está limitada al espacio retroperitoneal, la linfadenectomía extensa puede mejorar el pronóstico clínico, pero, en general, la linfadenectomía extensa o radical no puede considerarse como un estándar terapéutico...
- La adrenalectomía combinada con nefrectomía puede reservarse, salvo en los casos de tumores grandes, donde sea muy factible la invasión de la glándula adrenal...
- La embolización –como un procedimiento paliativo– puede ser beneficiosa en pacientes que no están en condiciones de ser intervenidos quirúrgicamente y cursan con hematuria masiva o dolor localizado intenso...
- La cirugía que busca minimizar la muerte de nefronas en tumores de 4 a 5 cm como diámetro máximo, se puede realizar en centros en que se cuente con los recursos y la experiencia necesarios en casos particulares...
- Un margen mínimo libre de tumor después de resección parcial del tumor parece minimizar la tasa de recurrencia local...
- Si se abordan los tumores mayores con una técnica de daño mínimo a nefronas, el seguimiento deberá ser estricto, debido al riesgo de que se registre recurrencia intrarrenal...
- Ya sea por vía retro o transperitoneal, el abordaje laparoscópico debe lograr objetivos como el control de vasos pequeños anterior a la manipulación tumoral, la movilización del espécimen hacia la fascia de Gerota y su extracción intacta y sin traumatismo o ruptura...
- El abordaje laparoscópico en nefrectomía radical puede ser considerado como estándar de manejo en pacientes con CCR T1-2, ya que reporta tasas similares de supervivencia libre de enfermedad a las de la nefrectomía radical abierta...
- La nefrectomía parcial abierta es de cualquier modo el estándar de la indicación, y la laparoscopia debe limitarse a los centros especializados...
- Las técnicas alternativas, como ablación percutánea guiada por radiofrecuencia, la crioblación, la ablación por microondas, por láser y por ultrasonido focalizado de alta intensidad, se sugieren como alternativas al abordaje estándar del CCR...
- La nefrectomía del tumor es curativa sólo cuando se retiran todos los remanentes tumorales. En pacientes con metástasis, ésta es sólo paliativa, requiriéndose tratamiento sistémico...
- La nefrectomía tumoral radical combinada con administración de INF- $\alpha$  puede incrementar la supervivencia y el estatus funcional en CCR metastásico...
- La remoción completa de las lesiones metastásicas mejora el pronóstico clínico, mientras que la inmunoterapia posterior a resección de metástasis o recurrencias locales aisladas no ha demostrado mejorarlo...
- En conclusión, la metastasectomía tiene un papel central en CCR y mejora el pronóstico...
- La radioterapia puede usarse selectivamente en pacientes con metástasis cerebrales (radiación completa de cerebro abordaje esterotáctico) y en aquellos con lesiones óseas, contribuyendo a minimizar el dolor...<sup>11</sup>

Ahora veamos las recomendaciones del grupo mexicano que llevó a cabo esta reunión, y que, como ya se apuntó, se apegan en gran medida a las de la Asociación Urológica Europea (EUA). Se trata de adaptar, en la medida de lo posible, las recomendaciones a la realidad nacional en el manejo del CCR en la mayoría de los centros de atención de 3er. nivel.

### Recomendaciones para tratamiento en enfermedad localizada

- El acto quirúrgico se estima como único abordaje curativo para el CCR...
- Raramente, cuando la enfermedad nodular linfática se limita al espacio retroperitoneal, la linfadenectomía extensa mejora el pronóstico clínico, pero, en general, no puede considerarse como estándar terapéutico, pues sólo ayudará a establecer la etapa clínica y pronóstico...
- La adrenalectomía combinada con nefrectomía puede reservarse, con excepción de los tumores grandes, donde sea factible la invasión de la glándula adrenal, o bien, cuando el tumor se localice en el polo superior...
- La embolización –como procedimiento paliativo– puede beneficiar a los pacientes que no están en condiciones de ser intervenidos y cursan con hematuria masiva o dolor localizado intenso...
- La cirugía conservadora de nefronas en tumores de 4 a 5 cm como diámetro máximo, se puede realizar en centros que cuenten con los recursos y experiencia necesarios...
- Un margen mínimo libre de tumor en la resección parcial puede reducir la tasa de recurrencia local...
- Al abordar tumores >5 cm con cirugía conservadora de nefronas, el seguimiento deberá ser estricto, por riesgo de recurrencia intrarrenal...
- Ya sea por vía retro o transperitoneal, el abordaje laparoscópico logra el control vascular previo a la manipulación tumoral, la movilización del espécimen hacia la fascia de Gerota, y también su extracción intacta y sin traumatismo o ruptura...
- La nefrectomía parcial abierta es considerada, de cualquier modo, como el estándar, y la laparoscópica debe limitarse a los centros especializados...
- La nefrectomía radical puede ser considerada como estándar de manejo en pacientes con CCR T1-2, pues reportan tasas similares de supervivencia libre de enfermedad a las de la nefrectomía radical abierta...
- Las técnicas alternativas, como la ablación percutánea por radiofrecuencia, la crioablación, la ablación por microondas, por láser y por ultrasonido focalizado de alta intensidad, se sugieren como alternativas al abordaje del CCR, siempre que sean asequibles...

### Criterios para la selección de pacientes para nefrectomía reductiva<sup>23</sup>

- Posibilidades de resección tumoral de >75%...
- Ausencia de metástasis óseas, hepáticas o en SNC...
- Reserva cardiopulmonar funcional adecuada...
- Estatus de desempeño ECOG de 0 o 1 (con ninguna o muy leve limitación de la actividad, respectivamente)...
- Histología predominante de células claras...

### Manejo del trombo en cava

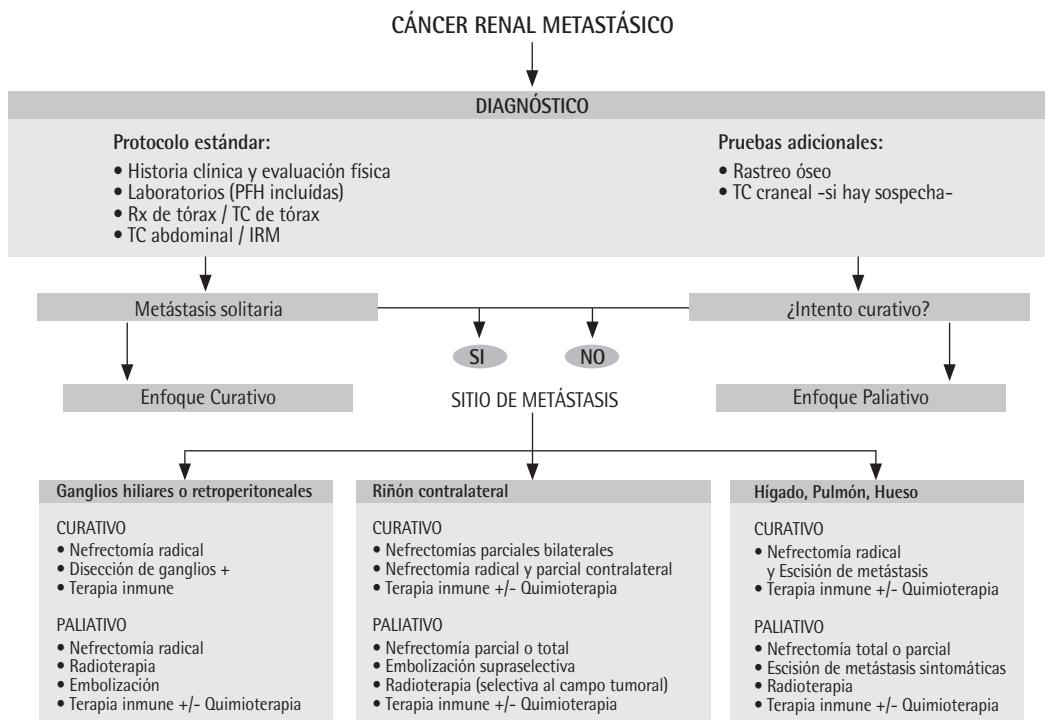
Entre pacientes que presentan un tumor renal más trombo en la vena cava, la nefrectomía radical sigue siendo una alternativa de tratamiento con la extirpación del trombo. Ahora bien, dependiendo del nivel del mismo se emplearán abordajes quirúrgicos diferentes, con un manejo multidisciplinario.<sup>24,25</sup>

### Enfermedad metastásica

Para la mayoría de pacientes con enfermedad metastásica, la nefrectomía es sólo paliativa, y son necesarios otros tratamientos sistémicos. Los pacientes con enfermedad metastásica son susceptibles de ser tratados con nefrectomía radical (reducción tumoral) más IFN- $\alpha$ ; especialmente aquellos con enfermedad metastásica exclusivamente a pulmón, con factores de buen pronóstico y un aceptable nivel de desempeño. El CCR es inmunosensible en un reducido número de pacientes, y es precisamente en éstos donde se puede emplear terapia con citocinas (IL-2, IFN- $\alpha$ ). Los pacientes candidatos a recibir citocinas son aquellos con un elevado índice de Karnofsky, y particularmente aquellos con un bajo volumen tumoral o con enfermedad pulmonar predominante. Las opciones pueden ser IL-2 sola o combinada con IFN- $\alpha$ . Aunque el porcentaje de respuesta a monoterapia con citocinas varía entre 10 y 20%, la supervivencia a largo plazo es poca. Cuando se emplea IL-2, debe administrarse en dosis altas; sin embargo, se registra mayor toxicidad, por lo que se debe considerar el riesgo/beneficio.<sup>26,27</sup>

La resección de metástasis en CCR tiene un papel central en su manejo, ya que la remoción completa de las lesiones metastásicas mejora el pronóstico

Figura 1. Carcinoma de células renales. Diagrama de flujo.



clínico. Los cuidados de soporte al paciente con enfermedad metastásica incluyen la posibilidad de resección de metástasis únicas que sean accesibles, ya sea en pulmón, en hueso o en hígado, o bien, por presencia de compresión del cordón espinal. La radioterapia puede usarse selectivamente en pacientes con metástasis cerebrales (radiación completa de cerebro, abordaje esterotáctico) y en aquellos con lesiones óseas, contribuyendo a minimizar el dolor. Veamos en la figura 1, un algoritmo o diagrama de flujo en que podemos apreciar las recomendaciones generales para el abordaje clínico del CCR, de acuerdo con los participantes en esta reunión.

### Radioterapia en cáncer renal metastásico

En el manejo clínico del CCR, la radioterapia puede ser administrada en los escenarios neoadyuvante, adyuvante y paliativo. Aproximadamente, entre 20 y 30% de los pacientes con CCR son diagnosticados en etapa IV, esto es, con metástasis,<sup>28</sup> y un porcentaje similar de pacientes las desarrollarán

de cualquier manera. Los sitios principales a los cuales se disemina el cáncer renal por vía hematógena son: pulmón, esqueleto, cerebro, hígado y piel. Por vía linfática, es muy frecuente la invasión a los ganglios regionales y yuxtarregionales. De estos sitios, dos son particularmente susceptibles de ser tratados con radioterapia con finalidad paliativa: 1) las metástasis cerebrales, y 2) las metástasis óseas. En ocasiones, también son tratadas las metástasis a piel y a ganglios linfáticos. Asimismo, los casos de recurrencia pueden ser adecuadamente paliados con radiaciones.<sup>29,30</sup>

### Metástasis cerebrales

Uno de los eventos más devastadores en la historia natural de una neoplasia, es la presencia de metástasis cerebrales. En el caso del cáncer renal, las mismas son casi siempre únicas, pero en muchas ocasiones se acompañan de metástasis en otros órganos como los pulmones o el hígado. Las metástasis cerebrales casi siempre se localizan en la unión de la sustancia blanca con la gris, son relati-

vamente redondeadas, no infiltrativas y producen gran edema a su alrededor. Histológicamente son muy vascularizadas. El diagnóstico se sospecha por la presencia de datos de hipertensión intracraniana, teniendo como síntoma pivote a la cefalea; datos de focalización (muy diversos); presencia de crisis convulsivas, o una combinación de los anteriores. En casos raros o en la etapa final de la enfermedad, pueden existir datos de síndromes de herniación. Si existe sospecha clínica, deberá confirmarse lo anterior mediante una tomografía (TAC), o bien, una resonancia magnética nuclear (RM). Ésta es más sensible para definir si hay una o varias lesiones metastásicas, así como su localización y probables complicaciones asociadas a la(s) lesión(es).<sup>29</sup>

El tratamiento será quirúrgico sólo en casos de lesión única y en sitio susceptible de ser escindida, pero siempre y cuando el tumor primario esté controlado, no existan lesiones metastásicas en otros órganos y el intervalo libre de enfermedad sea >1 año. Una excelente alternativa para estos casos es la radiocirugía, en aquellos cuadros clínicos en que el volumen tumoral sea menor de 40 centímetros cúbicos, y la localización del tumor no interese áreas elocuentes. La radiocirugía implica la administración de una dosis muy alta de radiación en una sola sesión. (15 a 25 Gy). Los resultados son calificados como muy buenos, y similares a los reportados con cirugía seguida siempre de radioterapia holocraneal estándar. El control local se reporta que llega a ser de hasta 70-90%. De contarse con esta modalidad, también puede usarse en casos con hasta 3 lesiones cerebrales y con enfermedad extra-neurológica, pero siempre y cuando la misma no sea sintomática (o mínimamente sintomática), así como en cuadros de conducta observada de lenta evolución y expectativa de vida >6 meses.<sup>30</sup>

Cuando no sea posible realizar cualesquiera de las dos alternativas anteriores, y siempre y cuando la calificación de ECOG no sea IV, deberá contemplarse la posibilidad de administrar radioterapia estándar. Si bien, los esquemas más empleados son de 20 Gy en 5 fracciones, o de 30 Gy en 10 sesiones, es de recordar que es recomendable usar esquemas diferentes, ya que las respuestas en casos de metástasis cerebrales de CCR usando los anteriores esquemas son menores que aquellas obtenidas en

casos de metástasis cerebrales de otros primarios, como cáncer de mama, pulmón, etc. Se recomienda usar de preferencia esquemas con equivalencia biológica de dosis de, al menos, 45 Gy en fracciones de 2 Gy.<sup>30</sup>

### Metástasis óseas

Las metástasis que se originan por CCR son líticas, y se localizan principalmente en huesos como el fémur, el húmero (por alguna razón, frecuentemente el derecho), huesos ilíacos o vértebras. Por ser líticas y de relativamente rápido crecimiento, condicionan destrucción de la corteza y, por ello, dolor como síntoma principal, seguido de limitación funcional o incluso fracturas. Cuando las metástasis se localizan en cuerpos vertebrales, a lo anterior se pueden agregar datos de compresión radicular y medular, o bien, de sección medular. El diagnóstico es relativamente fácil, y se establece por medio de radiografías simples, o bien, por otros medios diagnósticos como son el rastreo óseo, la TAC, la RM o la 18 FDG PET-CT (Tomografía por Emisión de Positrones con 18-fluorodesoxiglucosa como agente radiotrazador). Casi siempre, una vez que hay dolor, las radiografías simples son suficientes. La forma de las lesiones es redondeada y sin reacción esclerótica en los bordes. Muchas veces, al inicio, son únicas y con gran adelgazamiento de la cortical. En casos más avanzados, puede observarse ruptura de la cortical y aumento de la densidad en tejidos blandos, lo cual se traduce en invasión a partes blandas.<sup>31</sup>

En los casos de lesión en cuerpos vertebrales, y si el dolor se acompaña de síntomas neurológicos, ya sea motores (al inicio), sensoriales, de control de esfínteres o alteración en los reflejos, deberá recurrirse además de, a las radiografías simples (capaces de mostrar compresión vertebral) a otros estudios como son la MIELO-TAC o la RM con contraste (gadolino), pues ésta es más sensible para documentar las raíces comprometidas, así como el sitio exacto, la extensión, el grado de la compresión medular, y si se trata de un sitio único o múltiple a lo largo del neuroeje. Todo esto cobra importancia en la planeación integral del tratamiento, pues aunque éste es paliativo, no por ello los pacientes han de recibir tratamientos superficiales, ya que ello puede ser la diferencia entre una mayor o menor calidad de vida.

Efectuado el diagnóstico, se debe tomar la decisión de un tratamiento. En casos de fractura y de compresión raquímedular, se debe considerar tratamiento quirúrgico descompresivo, seguido de radioterapia estándar (dosis equivalentes a 45 Gy, en fracciones de 2 Gy por sesión). Evidentemente, todo ello requiere localización (radiografías simples, TAC), pues con las imágenes se delimita el área a tratar, procediéndose entonces a realizar los cálculos para administrar el tratamiento. En los casos que requieren tratamiento quirúrgico con colocación de placa, clavo, prótesis, etc., es deseable completar el tratamiento con radioterapia. Las fundamentos se apoyan en el hecho de que la probabilidad de enfermedad residual micro o macroscópica es muy alta.

Tradicionalmente, se ha considerado al cáncer renal como relativamente resistente a la radioterapia. Sin embargo, existen numerosos estudios que demuestran buena respuesta clínica, tanto subjetiva como objetiva, de pacientes que reciben radioterapia paliativa por metástasis de carcinoma renal. En términos generales, 3 de cada 4 pacientes alcanzan una adecuada paliación. En el artículo publicado por Huguenin,<sup>30</sup> se reporta una respuesta analgésica de hasta 63%, con una duración media estimada en 2 meses dentro de un seguimiento de 4 meses en promedio. El tiempo para respuesta es de 2 a 4 semanas, con duración de 4 a 8 meses en promedio. Sin embargo, en casos de lesiones vertebrales y compresión medular, los resultados son muy desalentadores, con muy poca probabilidad de revertir los síntomas neurológicos, a menos que los pacientes sean sometidos inicialmente a cirugía y luego, en secuencia, a radioterapia, con lo cual se obtienen mejores resultados de recuperación funcional.<sup>29,30</sup>

#### Metástasis a piel o subcutáneas

En estos casos, la indicación de un tratamiento con fin paliativo empleando radiaciones ionizantes se basa en la presencia de dolor, y ocasionalmente, de ulceración y hemorragia consecutiva. Las lesiones metastásicas renales son muy vascularizadas, y de ahí el riesgo de ulceración y hemorragia. En estos casos es deseable y suele brindar muy buenos resultados un esquema de tratamiento corto. Esto es, administrar pocas fracciones y en una dosis alta. Administrándose, por ejemplo, 25 Gy en 5 fraccio-

nes, o bien, 20 Gy en 2 sesiones, con intervalos de una semana. Otros emplean los mismos esquemas convencionales utilizados en otros sitios metastásicos.<sup>32</sup>

#### Radioterapia en casos de recurrencia

En los casos en que el tumor ha salido de la cápsula renal, o se ha diseminado a los ganglios linfáticos o tejidos adyacentes, hay una alta probabilidad de recurrencia. La misma, casi siempre se manifiesta de inicio por dolor que el paciente refiere como "molestia" localizada en fosa renal, la cual se va intensificando y volviéndose constante, requiriendo la ingesta, cada vez en mayor cantidad, de analgésicos. Sólo ocasionalmente, es posible intentar una resección. Por ello, se deberá intentar paliación con radioterapia. En estos casos y debido a la localización (órganos digestivos), es recomendable que la dosis por sesión sea de sólo 1.8 a 2 Gy, y la dosis total de al menos 45 Gy. De contarse con técnicas de terapia conformacional, es posible administrar dosis mayores, lo que aumenta la probabilidad de paliación, así como la duración de la misma.<sup>32</sup>

#### Otros sitios

Ocasionalmente, se desarrollan metástasis a ganglios supraclaviculares con crecimiento rápido y riesgo de compresión de vías aéreas o digestivas. Los esquemas de tratamiento son similares a los empleados para metástasis óseas. Es decir, 30 Gy en 10 fracciones. Muy raramente, puede indicarse irradiación al hígado en casos de gran crecimiento y distensión de la cápsula, lo cual produce dolor intenso y constante, así como datos de compresión sobre vísceras vecinas. Si el ECOG es de 0 a 2, con bilirrubinas totales de menos de 3 mg, es posible intentar paliación con radiación. Los resultados no son buenos, por lo que sólo en casos muy seleccionados se debe intentar esta opción terapéutica.<sup>32</sup>

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Jemal A, Siegel R *et al.* Cancer Statistics, 2006. CA. *Cancer J Clin.* 2006;56:106-130.
2. Sobin LH, Wittekind *et al.*, International Union Against Cancer (UICC) TNM classification of malignant tumors. 6<sup>th</sup> ed. New York: Wiley-Liss, 2002:193-195.
3. Registro Histopatológico de Neoplasias en México (RHPNM) 2000. Grupos etáreos, DGE/SSA.

4. Sene AP, Hunt L *et al*. Renal carcinoma in patients undergoing nephrectomy: analysis of survival and prognostic factors. *Br J Urol*. 1992;70(2):125-34.
5. De Vita VT, Jr. Hellman *et al*. Cancer Principles and Practice of Oncology. Sixth edition. Philadelphia, Pa; Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
6. Jiménez Ríos MA, Solares Sánchez ME *et al*. Angiogénesis: Mecanismos moleculares y blancos terapéuticos. *Revista del Instituto Nacional de Cancerología de México*. Junio 2006;1(2):73-121.
7. Robert C Flanigan. Subspecialty certification in urology: a US prospective. *Nature Clinical Practice Urology*. (2006) 3, 509. doi:10.1038/ncpuro0607.
8. Mancuso A., Sternberg C. What's new in the treatment of metastatic kidney cancer? *BJU Int*. 2005; 95:1171-80.
9. Panelli MC, E Wang E, Marincola FM. The pathway to biomarker discovery: carbonic anhydrase IX and the prediction of immune responsiveness. *Clin Cancer Res*. 2005 May 15;11(10):3610-3.
10. National Comprehensive Cancer Network. Practice guidelines in oncology v.1.2007 Kidney Cancer.
11. Mickisch G, Carballido J, Hellsten S, Schulze H, Mensink H; European Association of Urology. Guidelines on Renal Cell Cancer. *Eur Urol*. 2001;40:252-5.
12. B. Ljungberg, DC, Hanbury MA *et al*. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, 2006 (In Press).
13. Escudier B, Szczylk C, Eisen T *et al*, The 2006 ASCO meeting featured promising findings among tyrosine kinase inhibitors. (Abstract 4524.)
14. Ratain MJ, Eisen T *et al*. Phase II placebo-controlled randomized discontinuation trial of sorafenib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:2505-12.
15. Motzer RJ, Michaelson MD *et al*. Activity of SU11248, a multi-targeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet derived growth factor receptor in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:16-24.
16. Motzer RJ, Rini BI, Bukowski RM *et al*. Sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *JAMA*. 2006;295:2516-2524.
17. Motzer RJ, Hutson TE *et al*. Phase III randomized trial of sunitinib malate (SU11248) vs IFN as first line systemic treatment for patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006, 24(Suppl 1):2S. Abstract 3.
18. Patard J, Leclercq N, Fergelot P. Understanding the Importance of Smart Drugs in Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2006;49:633-43.
19. Yang J, Haworth L, Sherry R *et al*. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349:427-34.
20. Raymond E, Alexandre J, Faivre S, Vera K, Materman E, Boni J *et al*. Safety and pharmacokinetics of escalated doses of weekly intravenous infusion of CCI-779, a novel mTOR inhibitor, in patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22:2336-47.
21. Jonasch E, Haluska F *et al*. Interferon in Oncological Practice: Review of Interferon Biology, Clinical Applications, and Toxicities. *The Oncologist*. 2001;6:34-55.
22. Gitlitz B, Figlin R *et al*. Cytokine-based therapy for metastatic renal cell cancer. *Urol Clin N Am*. 2003; 30:589-600.
23. Bradley C, Leibovich, Michael L. Surgical Management of Renal Cell Carcinoma. *Semin Oncol*. 33:552-62© Elsevier Inc ?AÑO?
24. Vaidya A, Ciancio G, Soloway M. Surgical Techniques for Treating a Renal Neoplasm Invading The Inferior Vena Cava. *J Urol*. 2003;169:435-444.
25. Hiroyuki Y, Dan T, Hiroshi I *et al*. Should the inferior vena cava be reconstructed after resection for malignant tumors? *The American Journal of Surgery*. 2005;189:419-424.
26. Yonover P, Flanigan R *et al*. Should radical nephrectomy be performed in the face of surgically incurable disease? *Curr Op in Urol*. 2000;10:429-434.
27. Wood Ch. The role of cytoreductive nephrectomy in the management of metastatic renal cell carcinoma. *Urol Clin N Am*. 2003;30:581-588.
28. McLaughlin JK. Epidemiologic aspects of renal cell cancer. *Sem Onc*. 2000;27(2):115-123.
29. Becker G, Jeremic B, Korrmann R.D. and Bamberg M. Modern Management of Brain Metastases: Prognostic Factors in Radiosurgery. *Front Radiat Ther Oncol, Basel Karger*. 2000;34:130-144.
30. Huguenin PU. Radiotherapy for metastatic carcinomas of the kidney or melanomas: An analysis using palliative end points. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 1998;41(2):401-405.
31. Baumana G. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases-a systematic review. *Radiotherapy and Oncology*. 2005;75(3):258 E1-258 E13.
32. Zalla MJ, Roenigk RK: Metastatic carcinoma. In: Malone M, Helm KF, eds. *Surgical Dermatopathology*. Malden, Mass: Blackwell, 1999:389-436.