



Asociación Urológica de
Centroamérica y el Caribe

Experiencia en el Manejo del Cáncer Renal Avanzado con Terapia Combinada.

Experience in Combined Therapy for Advanced Renal Cancer.

Dr. Estuardo Polanco G.¹; Dr. Alfredo Mansilla ²; Dr. Hugo Castro³

(1, 2) Cirujanos urólogos. Hospital General Enfermedades. Seguro Social, Guatemala, C. A.

(3) Oncólogo. Hospital General Enfermedades. Seguro Social, Guatemala, C. A.

Correspondencia del Autor : 10 calle 6-40 zona 9. Salucentro nivel 4 of. 9 Guatemala, C. A..

Correo electrónico: urologia@drestuardopolanco.com

Teléfono: (502) 2334-3249

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: En el tratamiento del Cáncer Renal en estadios avanzados, la Nefrectomía Radical (NR) hasta hace un poco más de una década, tomó nuevamente un lugar importante mejorando la sobrevida en los pacientes con la combinación con terapias sistémicas que actúan directamente la proliferación de células cancerosas.

MATERIAL Y MÉTODOS: realizamos una revisión retrospectiva de pacientes tratados con carcinoma renal avanzado en la práctica pública y privada, que fueron sometidos a NR y posteriormente recibieron terapia anti-angiogénica con sunitinib por enfermedad avanzada.

RESULTADOS: Se evaluó un total de 81 casos de 2008 al 2018, siendo la mayoría hombres para 69.2% (n=56). La edad promedio al diagnóstico de cáncer renal fue de 59 (31-80) años. El tipo histológico más frecuente fue las células claras 88.8% (n=72), el 27.1% (n=22) tenían enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

El 96.2% recibió Sunitinib como tratamiento de primera línea, administrándose un promedio de 6.2 (1-28) ciclos. El tiempo promedio de progresión de la enfermedad fue a los 24.4 (2-33) meses en los pacientes sin enfermedad metastásica previa. La sobrevida fue de 46.3 meses, y en los casos con metástasis fue de 18.4 meses. El tiempo promedio de seguimiento fue de 30.8 (3-49) meses.

CONCLUSIÓN: La terapia combinada en los pacientes con Cáncer Renal avanzado es buena una alternativa ya comprobada en la literatura y que puede ser aplicada en nuestro medio, seleccionando adecuadamente al paciente y con una planificación que involucre un equipo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVE

Cáncer renal Avanzado. Sunitinib. Nefrectomía radical citoreductiva.

ABSTRACT

INTRODUCTION: In the last decade, radical nephrectomy (RN) has proven to enhance survival of patients with advanced stage renal cancer when combined with systemic therapy to act directly on the proliferation of cancer cells.

MATERIAL AND METHODS: A retrospective study was conducted analyzing 81 patients with advanced renal carcinoma treated in public and private practice from 2008 to 2018. These patients underwent RN and subsequently received anti-angiogenic therapy with sunitinib for advanced disease.

RESULTS: In the 10 year period, 69.2% of the patients undergoing RN were males (n=56). The average age at the time of diagnosis was at 59 (31-80) years.

The most frequent histological type of cancer was clear cell carcinoma in 88.8% of the cases (n=72), and 27.1% (n = 22) had metastatic disease at the time of diagnosis. 96.2% of the patients received Sunitinib as first line treatment, with an average of 6.2 (1-28) cycles.

The mean time to disease progression was 24.4 (2-33) months in patients without previous metastatic disease.

The survival rate of these patients was 46.3 months, and 18.4 months of those who already had metastases. The follow-up time was 30.8 (3-49) months.

CONCLUSION: Combination therapy in patients with advanced renal cancer is a good alternative that can be applied in our environment, with properly patient selection and therapy planning involving a multidisciplinary team.

KEYWORDS

Advanced Renal Cancer. Sunitinib. Cytoreductive nephrectomy.

INTRODUCCIÓN

La cito-reducción (CR) por medio de la Nefrectomía radical (NR) ha sido por décadas el Gold Estandard el tratamiento del cáncer renal para control local de la enfermedad, sin embargo, en estadios avanzados (T3-4) con o sin metástasis, el advenimiento de nuevas terapias neo-adyuvantes o adyuvantes que actúan directamente en la proliferación de células neoplásicas, han demostrado en los últimos años, controlar de una mejor forma la enfermedad y aumentar su sobrevida.

Por el momento no se tiene muy claro, que modalidad combinada resulta ser mejor (Neo-adyuvancia o adyuvancia) sin embargo estudios han demostrado, que la CR por medio de NR ofrecen beneficios en estadios avanzados en sobrevida global, y sobrevida libre de enfermedad ^(1,2).

En nuestro medio, la limitante al no tener acceso a una atención sanitaria adecuada, da como resultado que frecuentemente el cáncer renal sea diagnosticado en etapas avanzadas, lo que requiere, para el diagnóstico y tratamiento, de infraestructura y tecnología que están fuera del alcance de la gran mayoría.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Tipo de estudio:** Descriptivo Retrospectivo Transversal.

Se realizó una revisión de casos tratados por cáncer renal avanzado estadio 4 que fueron sometidos a Nefrectomía Radical en una institución pública y privadas.

- **Criterios de Inclusión:** Pacientes con diagnóstico de cáncer renal estadio IV que fueron sometidos a Nefrectomía Radical y haber recibido adyuvancia con terapia anti-angiogénica.
- **Criterios de exclusión:** Pacientes solo tratados con cirugía o que solo recibieron tratamiento con anti-angiogénicos.
- **Tabulación de datos obtenido:** Análisis y procesamiento de datos.

RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de pacientes con diagnóstico de Cáncer Renal avanzado estadio IV con o sin metástasis y posteriormente recibieron adyuvancia con terapia anti-angiogénica, del 2008 al 2018. Se documentaron 81 casos de pacientes diagnosticados que cumplieron con los criterios de inclusión.

El 96.2% (n=78) de los pacientes recibieron terapia anti-angiogénica con Sunitinib como tratamiento de primera línea, y el resto con sorafenib, recibiendo en promedio de 6.2 ciclos (1 – 28).

El 69.2% (n=56) fueron hombres y 30.8% (n=25) mujeres.

La edad promedio al diagnóstico de cáncer renal fue de 59 años (31-80).

Los tipos histológicos más frecuentes fueron: células claras 88.8% (n=72), papilar 7.4% (n=6), conductos colectores (Bellini) 2.4% (n=2) y cromóforo 1.2% (n=1).

El 27.1% (n=22) de los pacientes presentaron enfermedad metastásica al momento del diagnóstico.

En la escala de Estado Funcional ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) el puntaje promedio de los pacientes fue de 2.4.

El volumen de masa tumoral promedio fue de 23 cms (19 - 31 cms).

En el 92.5% (n=75) el abordaje quirúrgico fue anterior, en la gran mayoría con la incisión de Chevron, seguida de la subcostal.

El tiempo promedio de progresión de la enfermedad fue a los 24.4 meses (2-33) en los pacientes sin enfermedad metastásica al momento de la cirugía y la sobrevida de estos pacientes fue de 46.3 meses. La sobrevida global de los pacientes con metástasis al momento del diagnóstico, fue de 18.4 meses.

Las metástasis pulmonares fueron las más frecuentes en un 71.6% (n=58), seguido de ganglios retroperitoneales en el 51.8% (n=42), sistema nervioso central 8.75%, hígado 5%, óseas 3.75%, riñón contralateral 2.5%. El tiempo promedio de seguimiento fue de 30.8 meses (3-49).

DISCUSIÓN

La biología del Cáncer Renal después de la NR ha demostrado ser beneficiosa desde el modelo simplista de reducir la carga tumoral, como generadora de metástasis ⁽¹⁾. Otras hipótesis suponen que el beneficio clínico la CR, está relacionada con la remoción del riñón más que el del tumor. Esta situación genera un estado de insuficiencia renal crónica leve que se asocia a una acidosis metabólica transitoria que impacta el microambiente tumoral, inhibiendo la extensión de la enfermedad ⁽¹⁻³⁾.

En teoría, la remoción de la carga tumoral debería mejorar la inmunosupresión al disminuir las proteínas inflamatorias como la Proteína C reactiva y aumentar la actividad de los linfocitos T asesinos induciendo un aumento de la respuesta clínica a las otras citoquinas ⁽¹⁻³⁾.

Otros estudios retrospectivos han generado otras hipótesis sobre el rol dominante del tumor primario y la limitación que genera en la respuesta a las citoquinas, actuando éste, como un inmunosupresor, atenuando la respuesta a la inmunoterapia.

Si nos enfocamos a las dos nuevas modalidades de tratamiento, nos damos cuenta que van orientados a la inmunidad y la angiogénesis donde se han utilizado recientemente la inmunoterapia y/o los enfoques dirigidos

hacia factores de crecimiento de endotelio vascular VEGF (3,4,5,6).

No hay duda del beneficio de la nefrectomía cito-reductiva en pacientes seleccionados y la terapia adyuvante con citoquinas o dirigida a VEGF. Grupos como la Southwest Oncology Group y European Organization for the research and Treatment of cancer, entre otras, se han dado la tarea en recopilar datos que sustenten el beneficio de la CR, sin embargo, a pesar de esto, llegar a un consenso ha sido difícil (7,8).

Sorafenib y Sunitinib han sido incorporados en estudios como terapia adyuvante en el cáncer renal avanzado. La Eastern Cooperative Oncology Group y el source Trial organizado por The Medical Research Council, ramdomizó 1,800 pacientes con cáncer renal de alto riesgo de recurrencia post-NR, dividiéndolos en grupos con placebo, sorafenib o sunitinib por 3 años. El objetivo fue evaluar sobrevida libre de enfermedad y su riesgo beneficio (2,3). Reportaron los efectos secundarios ya conocidos de potencial toxicidad, pero que mantuvieron en un estado latente la micro-metástasis de manera asintomática (3,5,6,9,10).

En nuestro medio, el Cáncer Renal, ocupa 20% del total de todos los cánceres genito urinarios, siendo el segundo más frecuente después del cáncer de próstata. Los estadios avanzados, siguen siendo más frecuentes en nuestro medio por la falta de un adecuado y eficiente tamizaje de detección temprana (11).

Hace más de una década, solo contábamos con citoquinas como interferón o interleuquinas IL-2 con resultados muy pobres para los casos avanzados. Esta situación limitaba la participación del urólogo en los casos avanzados, al control local de la enfermedad, al menos en casos seleccionados, de manera paliativa.

A partir del año 2008 iniciaron las terapias anti-angiogénicas como el Sunitinib y posteriormente sorafenib. Esto dio como resultado replantear y considerar ofrecer a estos pacientes una alternativa de tratamiento para aumentar la sobrevida, y muy probable, aunque amerita sustentarlo con estudios,

mejorar la calidad de vida. Aquí entra en juego el papel que el Urólogo ha llegado a protagonizar el manejo de esta entidad aplicando conceptos técnicos oncológicos, como vasculares para en control y manejo de esta enfermedad tomando en consideración que no será tarea fácil tomando en cuenta la presentación de las manifestaciones clínicas que la gran mayoría de estos pacientes presenta en la etapa de enfermedad avanzada, como la hematuria, dolor, síndromes para-neoplásicos, etc. Esto hace que el decidir el momento propicio para intervenir quirúrgicamente resulte ser bastante controversial y difícil. Los estudios radiológicos, aparte de ser herramientas para estadiaje de la enfermedad como la Tomografía Axial Computarizada, la Angio-Resonancia Magnética Nuclear y la gammagrafía, serán útiles para descartar la extensión del tumor a la vena renal o la vena cava, u otros órganos, que serán esenciales en la planificación de la NR.

Basado con todo lo anterior, con los resultados obtenidos en nuestro estudio, consideramos que la CR previa a la terapia adyuvante con VEGF u otros, es un abordaje razonable y apropiado en pacientes seleccionados como una practica común en nuestro medio. No obstante, los efectos adversos ya conocidos de ambas modalidades hasta el momento, deben ser motivo de investigación prospectiva para un análisis cuidadoso del riesgo-beneficio (2,3,4,6,7,10,12). Además, hay que tomar en cuenta que este recurso terapéutico tiene una limitación por su alto costo económico, por lo que por lo regular solo se puede tener acceso de este fármaco si se dispone por lo regular de Seguro social o Privado.

	T3-4 M0 (%)	T3-4 M1 (%)
Tx Sunitinib (ptes)	56 (69.1%)	22 (27.1%)
Tx sorafenib (ptes)	0	3 (3.7%)
Sobrevida Global (promedio)	46.3 Meses	18.4 Meses

Tabla 1. Tratamiento de acuerdo a Estadío y Sobrevida Global

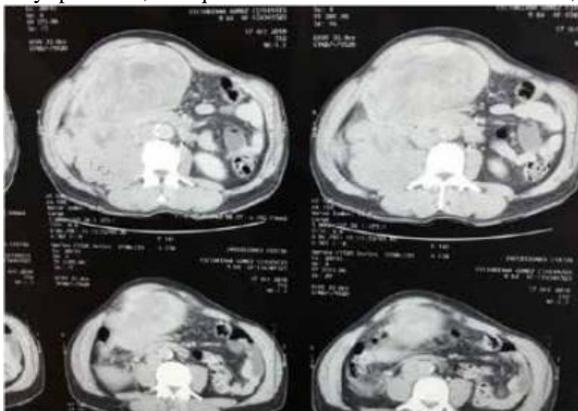


Figura 1. Tumor Renal Derecho corte axial por TAC

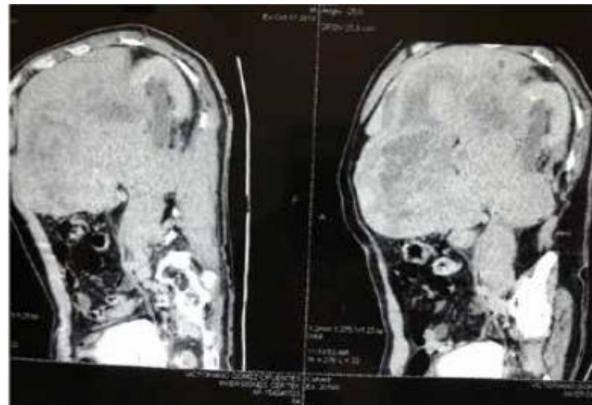


Figura 2. Tumor Renal Derecho extenso. Corte tangencial por TAC



Figura 3. Lecho tumor renal. Incisión Chevron



Figura 4. Tumor Renal

CONCLUSIONES

En nuestra experiencia la Nefrectomía radical combinada con terapia anti-angiogénica VEGF, como tratamiento de primera línea en cáncer renal avanzado, ha demostrado incrementar la supervivencia global, la cual es equiparable a la demostrada en estudios clínicos aleatorizados ya reportados

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith MR, et al. Disease and host characteristics as predictors of time to first bone metastasis and death in men with progressive castration-resistant nonmetastatic prostate cancer. *Cancer* 2011;117 (10) 2077-85. <https://doi.org/10.1002/cncr.25762>
2. Smith MR, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1715546>
3. Saad F, et al. Effect of apalutamide on health-related quality of life in patients with non-metastatic castration-resistant prostate cancer, an análisis of the Spartan trial. *Lancet Oncol* 2018;19(10):1404-16. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30456-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30456-X)

4. Fizazi K, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380(13):1235-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1815671>
5. Hussain M, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378(26):2465-74. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800536>
6. Penson DF, et al. Enzalutamide versus bicalutamide in castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2016;34(18):2098-106. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.64.9285>
7. Smith MR et al. Randomized Controlled Trial of Zoledronic Acid to Prevent Bone Loss in Men Receiving Androgen Deprivation Therapy for Nonmetastatic Prostate Cancer. *J Urol* 2003;169 2008-2012. <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000063820.94994.95>
8. Smith MR, et al. Denosumab a bone metastasis free survival in men with castration-resistant prostate cancer, results of a fase 3 randomized, placebo controlled trial. *Lancet* 2012; 31 3800-3806. <https://doi.org/10.1016/j.yuro.2012.06.017>
9. H. Scher et al. Prostate Cancer Working Group. *J Clin Oncol* 2008 (PCWG).
10. Heidegger I, et al. Treatment of non-metastatic castration resistant prostate cancer in 2020. *J.urolonc*.2019; 1 - 8.

Copyright (c) 2020 Dr. Estuardo Polanco G.1; Dr. Alfredo Mansilla 2; Dr. Hugo Castro.



Este texto está protegido por una licencia [Creative Commons 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

Usted es libre para Compartir —copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato— y Adaptar el documento —remezclar, transformar y crear a partir del material— para cualquier propósito, incluso para fines comerciales, siempre que cumpla la condición de: Atribución: Usted debe dar crédito a la obra original de manera adecuada, proporcionar un enlace a la licencia, e indicar si se han realizado cambios. Puede hacerlo en cualquier forma razonable, pero no de forma tal que sugiera que tiene el apoyo del licenciante o lo recibe por el uso que hace de la obra.

[Resumendelicencia](#) - [Textocompletodelalicencia](#)