



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud (D420)

VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE
SUPERVIVENCIA EN CÁNCER RENAL LOCALIZADO. VALOR DE
LOS ÍNDICES INFLAMATORIOS NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y
PLAQUETA/LINFOCITO.

Tesis doctoral presentada por:

SARA ÁLVAREZ RODRÍGUEZ

Directores: Dra. V. Gómez dos Santos , Dr. A.Muriel García, Dr. F.J. Burgos Revilla.

Alcalá de Henares, 2020

TÍTULO DE LA TESIS:

VALIDACIÓN DE UN MODELO PREDICTIVO DE
SUPERVIVENCIA EN CÁNCER RENAL LOCALIZADO. VALOR
DE LOS ÍNDICES INFLAMATORIOS NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y
PLAQUETA/LINFOCITO.

CÓDIGOS UNESCO

320101- Ciencias Médicas. Oncología

321316- Cirugía Urológica

AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi sincero agradecimiento a aquellas personas que han contribuido a la elaboración de esta tesis doctoral:

A Guillermo, por su impulso, aliento constante y apoyo incondicional.

A mis padres, agradecerles su esfuerzo y sacrificio para inculcarme los valores que hacen que sea la persona y el médico que soy hoy en día.

A mis directores de tesis. A la Dra. Gómez por su generosidad y su ejemplo de trabajo y constancia. Al Dr. Burgos, por la confianza depositada siempre en mí. Al Dr. Muriel, por su inestimable ayuda y paciencia.

A la Dra. Palacín, por facilitarme la base para iniciar este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Urología del Hospital Ramón y Cajal, adjuntos y residentes; con los que siempre tengo oportunidad de compartir y aprender.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El carcinoma de células renales (CCR) es una enfermedad heterogénea, en la que la identificación de factores que permitan estimar un riesgo individualizado es fundamental para diseñar estrategias de tratamiento y seguimiento. Se han descrito múltiples factores pronósticos anatómicos, histológicos, moleculares y clínicos; a pesar de ello, su estandarización e incorporación a la práctica clínica ha sido irregular. La integración de estos factores pronósticos en modelos predictivos constituye una herramienta para estimar la probabilidad de un evento en un paciente en concreto y prever un riesgo determinado. Para que estos modelos sean precisos, deben ser aplicables a una población distinta a la de su generación, lo que se denomina validación externa. Sin embargo, la falta de validación de los modelos existentes así como la ausencia de marcadores robustos han hecho que la implementación de estos modelos en CCR sea escasa.

HIPOTESIS: Es necesario establecer criterios que permitan predecir la agresividad del CCR y determinar aquellos pacientes en riesgo de progresión. A pesar de la existencia de numerosos nomogramas preoperatorios y postoperatorios, ninguno ha conseguido consolidarse en la práctica clínica. Uno de los principales motivos es la falta de validación externa. La validación externa de un modelo creado en un contexto clínico similar, junto con la incorporación de marcadores inflamatorios al mismo, permitiría la aplicabilidad del nomograma así como la mejora de su capacidad predictiva.

OBJETIVOS: Llevar a cabo la validación externa de los modelos postoperatorios de supervivencia global (SG), supervivencia cáncer específica (SCE) y supervivencia libre de progresión (SLP) generados a partir de la cohorte original del Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) en una cohorte de pacientes con CCR localizado en el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURyC). Determinar el impacto de la incorporación de los índices neutrófilo linfocito (INL) e índice plaqueta linfocito (IPL) a los modelos postoperatorios de SG, SCE y SLP generados a partir de la cohorte original del HUPA.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo que incluyó a 173 pacientes intervenidos de CCR localizado en el HURyC en el periodo entre mayo de 2009 y diciembre de 2014 con un seguimiento mínimo de tres años. Los pacientes se seleccionaron con los mismos criterios de inclusión utilizados en el desarrollo del modelo inicial. La capacidad predictiva del modelo se evaluó mediante el análisis de calibración y discriminación. El análisis de la calibración de dicho modelo se realizó de forma gráfica, mediante la comparación de curvas de supervivencia predichas por el modelo y curvas de supervivencia reales estimadas por Kaplan-Meier. La capacidad de discriminación del modelo se analizó mediante el Índice de Concordancia de Harrell (c-index).

RESULTADOS: El modelo de SG generado a partir de la cohorte original del HUPA fue validado en la cohorte de pacientes con cáncer renal localizado del HURyC, demostrando un buen calibrado y una buena capacidad de discriminación con un c-Index de 0,770. El modelo de SCE no fue validado en la cohorte de pacientes con cáncer renal localizado del HURyC al carecer de un buen calibrado. El modelo de generación sobreestima sistemáticamente la probabilidad de muerte cáncer específica (MCE) en la cohorte de validación. Por el contrario, la capacidad de discriminación se mantuvo alta para la cohorte de validación con un c-Index de 0,927. El modelo de SLP no fue validado en la cohorte del HURyC al no poder demostrarse un buen calibrado. El modelo de generación sobreestima sistemáticamente la probabilidad de recidiva en la cohorte de validación. Por el contrario, la capacidad de discriminación se mantuvo alta para la cohorte de validación con un c-Index de 0,810. La incorporación de los índices INL e IPL a los modelos de SG, SCE y SLP no incrementó en ningún caso la capacidad de discriminación de la cohorte original de generación.

CONCLUSIONES: Solo el modelo predictivo de SG generado en el HUPA ha podido ser validado en la población del HURyC. Los modelos de SCE y SLP no han podido ser validados en nuestra cohorte, ya que a pesar de una buena capacidad de discriminación, no están calibrados de forma adecuada y sobreestiman la capacidad de MCE y recidiva para la población del HURyC. La incorporación de los índices inflamatorios INL e IPL no consiguió aumentar la capacidad predictiva del modelo inicial.

ABSTRACT

BACKGROUND: Renal cell carcinoma (RCC) is a heterogeneous disease. Identification of prognostic factors is necessary for patients counselling and treatment decisions. Several anatomical, histological, molecular, and clinical prognostic factors have been described; despite this, its incorporation into clinical practice has been irregular. Integration of these prognostic factors into predictive models constitutes a tool to estimate the probability of an event in a specific patient and to predict a specific risk. For these models to be accurate, they must be applicable to a different population from their generation, what is called external validation. However, the lack of validation of the existing models as well as the absence of robust markers have made the implementation of these models in CCR scarce.

HYPOTHESIS: Determination of prognostic factors and identifying patients at high risk of relapse is essential for the management of RCC. Despite the existence of multiple preoperative and postoperative nomograms, none have been consolidated in clinical practice. One of the main reasons is the lack of external validation. It is essential that its predictive performance be empirically evaluated in datasets that were not used to develop the model. The external validation, together with the incorporation of inflammatory markers, would allow the applicability of the nomogram as well as the improvement of its accuracy.

OBJECTIVES: Carry out the external validation of the postoperative models of overall survival (OS), cancer-specific survival (CSS) and progression-free survival (PFS) generated from the original cohort of the Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) in a cohort of patients with localized RCC at Ramón y Cajal University Hospital (HURyC). To determine the impact of the incorporation of the neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and the platelet lymphocyte ratio (PLR) to the postoperative models of OS, CSS and PFS generated from the original HUPA cohort.

METHODS: A retrospective cohort study was conducted including 173 patients who underwent surgery for localized RCC at HURyC in the period between May 2009 and December 2014 with a minimum follow-up of three years. Patients were selected following the same inclusion criteria used in the development of the generation model. The accuracy of the model was evaluated through calibration and discrimination analysis. The calibration analysis was performed graphically, by comparing survival curves predicted by the model and real survival curves estimated by Kaplan-Meier. The discrimination capacity of the model was analyzed using Harrell's Concordance Index (c-index).

RESULTS: The OS model generated from the original HUPA cohort was validated in the HURyC cohort, showing good calibration and good discrimination capacity with a c-Index of 0.770. The CSS model was not validated in the HURyC cohort of patients with localized RCC by not demonstrating a good calibration. The generation model systematically overestimates the probability of cancer-specific mortality (CSM) in the validation cohort. By the other hand, discrimination capacity remained high for the validation cohort with a c-Index of 0.927. The PFS model was not validated in the HURyC cohort as a good calibration could not be demonstrated. The generation model systematically overestimates the probability of recurrence in the validation cohort. On the contrary, the discrimination capacity remained high for the validation cohort with a c-Index of 0.810. The incorporation of the NLR and PLR to the OS, CSS and PFS models did not increase the discrimination capacity of the original generation cohort at any case.

CONCLUSIONS: Only the predictive model of OS generated in the HUPA has been able to be validated in the HURyC population. The CSS and PFS models could not be validated in our cohort, since despite a good discrimination capacity, they are not properly calibrated and overestimate CSM and relapse for the HURyC population. The incorporation of the NLR and PLR inflammation markers failed to increase the predictive ability of the initial model.

ÍNDICE

LISTADO DE TABLAS	3
LISTADO DE FIGURAS.....	5
ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.....	9
1 INTRODUCCIÓN	22
1.1 CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.....	22
1.1.1 <i>Epidemiología</i>	22
1.1.2 <i>Etiología</i>	23
1.1.3 <i>Histopatología</i>	26
1.1.4 <i>Estadía</i>	28
1.1.5 <i>Diagnóstico</i>	30
1.1.6 <i>Tratamiento</i>	37
1.2 FACTORES PRONÓSTICOS	53
1.2.1 <i>Factores pronósticos en CCR no metastásico</i>	54
1.2.2 <i>Factores pronósticos en el cáncer renal metastásico</i>	61
1.3 MODELOS PREDICTIVOS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.	64
1.3.1 <i>Modelos en CCR localizado</i>	65
1.3.2 <i>Modelos en CCR metastásico</i>	80
1.3.3 <i>Modelos moleculares</i>	85
1.4 VALIDACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS	87
2 HIPÓTESIS	92
3 OBJETIVOS	96
3.1 OBJETIVO PRIMARIO	96
3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	96
4 MATERIAL Y MÉTODOS	100
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	100
4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO	100
4.3 SELECCIÓN DE PACIENTES.....	101
4.4 RECOGIDA DE DATOS	102
4.5 VARIABLES ANALIZADAS	103
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	106
4.7 MEDIOS Y RECURSOS DISPONIBLES	107
4.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO	108

5	RESULTADOS.....	112
5.1	COMPARACIÓN DE COHORTES	112
5.2	POBLACIÓN ESTUDIADA.	113
5.3	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	114
5.3.1	<i>Datos demográficos.</i>	114
5.3.2	<i>Presentación de la enfermedad.</i>	115
5.3.3	<i>Datos analíticos.</i>	117
5.3.4	<i>Datos postoperatorios.</i>	118
5.3.5	<i>Seguimiento</i>	122
5.4	VALIDACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS	123
5.4.1	<i>Modelo de supervivencia global.</i>	123
5.4.2	<i>Modelo de supervivencia cáncer específica</i>	128
5.4.3	<i>Modelo de supervivencia libre de progresión.</i>	132
5.5	INCORPORACIÓN DEL INL E IPL AL MODELO	136
5.5.1	<i>Incorporación del INL e IPL al modelo de SG</i>	136
5.5.2	<i>Incorporación de INL e IPL al modelo de SCE.</i>	136
5.5.3	<i>Incorporación de INL e IPL al modelo de SLP.</i>	137
6	DISCUSIÓN.....	140
7	CONCLUSIONES.....	160
7.1	RESPECTO AL OBJETIVO PRIMARIO	160
7.2	RESPECTO A LOS OBJETIVOS SECUNDARIOS	160
8	BIBLIOGRAFÍA	164
9	ANEXOS	202
9.1	APROBACIÓN CEIC HURyC.....	202
9.2	CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS	204

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1: Síndromes familiares relacionados con CCR	25
Tabla 2: Clasificación de los Tumores de Células Renales	26
Tabla 3 : Sistema de clasificación de Fuhrman. Modificada de WHO/ISUP 2016	27
Tabla 4: Clasificación TNM 2009 AJCC/UICC 7ª Ed.....	29
Tabla 5: Comparación TNM 2002 y 2009.....	30
Tabla 6: Resumen estudios INL en CCR. Modificada de Boissier et al.	33
Tabla 7: Clasificación de Bosniak ⁸⁰	36
Tabla 8: Factores pronósticos en CCR: Modificada de Motzer y Heng	46
Tabla 9: Diferencias entre grupos de riesgo y nomogramas	65
Tabla 10 Tabla resumen modelos preoperatorios.....	71
Tabla 11: Resumen modelos postoperatorios.	79
Tabla 12 : Factores pronósticos en CCRm (Adaptada de Klatte et al).....	83
Tabla 13. Clasificación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group).....	103
Tabla 14. Escala de Estado Funcional (PS) de Karnofsky.....	104
Tabla 15. Tabla resumen de las características demográficas y tumorales en ambas cohortes.	112
Tabla 16. Tabla resumen de los datos de seguimiento de ambas cohortes.	113
Tabla 17. Alteraciones analíticas	118
Tabla 18. Distribución de las recidivas en función del lugar.....	122
Tabla 19. Mortalidad global distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación.	126
Tabla 20. Mortalidad global distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de validación	126

Tabla 21 MCE distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación	130
Tabla 22. MCE distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación	130
Tabla 23. Recidiva según grupos de riesgo en la cohorte de generación.	134
Tabla 24. Recidiva distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación.	135
Tabla 11: Resumen modelos postoperatorios.	143

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1: Tendencia en hombres de la prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer renal en España (1998-2022).	23
Figura 2: Tendencia en mujeres de la prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer renal en España (1998-2022).	23
Figura 3: Inhibidores del punto de control del sistema inmune	47
Figura 4: Mecanismo de acción de los inhibidores de VEGF y TKI.	49
Figura 5: Mecanismo de acción de los inhibidores de mTOR.	52
Figura 6: Esquema de las dianas terapéuticas en CCR.	53
Figura 7: Mecanismo acción de acumulación de HIF α en condiciones de hipoxia. Wigerup C et al ²⁰¹	57
Figura 8: Nomograma de Hutterer para predicción de la afectación ganglionar prequirúrgica en función de la edad, sintomatología y tamaño tumoral.	68
Figura 9: Nomograma de Kattan para el cálculo de recurrencia a 5 años en pacientes sometidos a NR. Kattan et al ²¹⁸	73
Figura 10: Nomograma para la SLR a 5 años de Sorbellini.	74
Figura 11: SCE a 1,2,5 y 10 años según TNM, tamaño tumoral, síntomas y grado histológico.	75
Figura 12: Escala SSIGN.	77
Figura 13: Modelo de Margulis para SCE (pre y postoperatorio)	84
Figura 14: SLE en función de la expresión de VEGFR , p53, Ki-67 , PS y estadio T.	86
Figura 15. Áreas Sanitarias.	101
Figura 16. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes	114
Figura 17. Distribución de la población por sexo.	114
Figura 18. Distribución de la población por edad.	115

Figura 19. Distribución según estado funcional (ECOG e IK).....	115
Figura 20. Distribución según sintomatología al diagnóstico.	116
Figura 21. Distribución del tamaño tumoral prequirúrgico	116
Figura 22. Distribución según Estadio Clínico T	117
Figura 23. Distribución según Estadio Clínico N.....	117
Figura 24. Distribución según Estadio Patológico pT y pN.....	119
Figura 25. Distribución según subtipo y grado histológico.	119
Figura 26. Características histopatológicas.....	120
Figura 27. Afectación de la grasa del seno y perirrenal.	120
Figura 28. Tipo de cirugía.....	121
Figura 29. Distribución del tipo de cirugía en función del Estadio T.....	121
Figura 30. Curvas de SG en cohorte de generación y validación.	123
Figura 31. Nomograma de Palacín para predicción de SG.....	124
Figura 32. Calibración global a 5 años: Mortalidades global predicha vs observadas	125
Figura 33. Calibración del modelo de SG para diferentes tiempos.....	125
Figura 34. Mortalidad ajustada por grupos de riesgo en ambas cohortes.	127
Figura 35. Curvas de SCE en cohorte de generación y validación.....	128
Figura 36. Nomograma de Palacín para SCE	128
Figura 37. Calibración global a 5 años: Mortalidades por CCR predichas vs observadas	129
Figura 38. Calibración del modelo de SCE para tiempos distintos.....	129
Figura 39. SCE ajustada por grupos de riesgo en ambas cohortes.	131
Figura 40. Curvas de SLP en cohorte de generación y validación.	132
Figura 41. Nomograma de Palacín para SLP	132

Figura 42. Calibración global a 5 años. Probabilidad de progresión predicha vs observada	133
Figura 43. Calibración del modelo de SLP para distintos tiempos	134
Figura 44. SLP ajustada por grupos de riesgo en ambas cohortes.....	135

ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

AML: Angiomiolipoma.

ASA: American Society of Anesthesiology.

CAFs: Factores pro- angiogénicos.

CAIX: Anhidrasa carbónica IX.

CCR: Carcinoma de células renales.

CCRcc: Carcinoma de células renales tipo células claras.

CCRcr: Carcinoma de células renales tipo cromóforo.

CCRm: Carcinoma de células renales metastásico.

CCRp: Carcinoma de células renales tipo papilar.

CEC: Células endoteliales circulantes.

CEIC: Comité de ética e investigación clínica.

CEUS: Contrast enhanced ultrasound.

CTLA: Citotoxic T-Lymphocyte Antigen

EC: Ensayo clínico.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer.

FA: Fosfatasa alcalina

HIF: Hipoxia-inducible factor.

HR: Hazard Ratio.

HTA: Hipertensión arterial.

HURyC: Hospital Universitario Ramón y Cajal.

HUPA: Hospital Universitario Príncipe de Asturias.

ICI: Punto de Control del sistema inmunitario (Immune checkpoint inhibitors)

IGF: Factor de crecimiento dependiente de insulina (Insulin growth factor).

IHP: Índice hemoglobina /plaquetas.

IK: Índice de Karnofsky.

IKCWG: International Kidney Cancer Working Group.

IL: Interleucina

IMC: Índice de masa corporal.

IMDC: International Metastatic RCC Database Consortium.

INF: Interferón.

INL: Índice neutrófilo/linfocito.

IPL: Índice plaqueta/linfocito

ISUP: International Society of Urological Pathology.

LDH: Lactato deshidrogenasa.

MCE: Mortalidad cáncer específica.

MDR: Resistencia a múltiples drogas (Multiple drug resistance).

MHC: Complejo mayor de histocompatibilidad.

MSKCC: Memorial Sloan Kettering Cancer Centre.

mTOR: mammalian target of Rapamycin.

NC: Nefrectomía citorreductora.

NP: Nefrectomía parcial.

NR: Nefrectomía radical.

PAPS: Amissah Prognosis Score.

PCR: Proteína C reactiva.

PDFG: Factor de crecimiento derivado de plaquetas.

PDL: Programe death ligand.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

PS: Performance Status.

PTEN: Fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato 3-fosfatasa.

PTH: Hormona paratiroidea.

RM: Resonancia magnética.

RR: Riesgo de recurrencia.

SCE: Supervivencia cáncer específica.

SDH: Succinato deshidrogenasa.

SG: Supervivencia global.

SLE: Supervivencia libre de enfermedad.

SLP: Supervivencia libre de progresión.

SLPR: Supervivencia libre de progresión radiológica.

SNC: Sistema nervioso central.

SNP: Polimorfismo de nucleótido único (Single nucleotide polymorphism).

SSIGN: Stage, Size, Grade, Necrosis.

TA: Tasa ajustada.

TC: Tomografía computerizada.

TCR: Receptor de linfocito T.

TKI: Inhibidores de tirosin-quinasa (Tyrosin kinase inhibitors).

TNM: Tumor, node, metastasis.

UH: Unidades Hounsfield.

UICC: Unión Internacional de Control del Cáncer.

UISS: UCLA Integrated Staging System.

VCI: Vena cava inferior.

VEGF: Vascular endothelial growth factor.

VHL: Von Hippel Lindau.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

WHO: World Health Organization

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES

1.1.1 Epidemiología

El cáncer de células renales (CCR) representa el 2-3 % de los cánceres con una incidencia creciente en los países desarrollados¹. La incidencia ha aumentado en todo el mundo debido al hallazgo de tumores incidentales gracias a la expansión de los medios diagnósticos como la tomografía computerizada (TC) y la ecografía². Este diagnóstico precoz ha desplazado la incidencia hacia estadios más localizados y tumores de tamaño más pequeño³. Existe un aumento de prevalencia en hombres 1,5:1 frente a mujeres, con un pico de aparición entre la sexta y séptima décadas de la vida. La mayoría de los casos corresponden a tumores esporádicos, constituyendo los síndromes familiares solo el 2-3%⁴. La incidencia de tumores renales en autopsias es del 2 %⁵. En España, ha habido una incidencia creciente en ambos sexos⁴, con una tendencia al aumento de la incidencia, prevalencia y mortalidad en los próximos años, según estudios de estimación y proyecciones hasta el 2022⁶. En hombres se espera un aumento de la tasa de incidencia de 11,92 (tasa ajustada [TA] = 8,66) casos por 100.000 habitantes/año a 15,7 (TA = 9,55). La prevalencia aumentaría de 72,84 (TA = 51,62) a 94,47 (TA = 59,57) y la mortalidad de 5,77 (TA = 7,29) a 7,29 (TA = 4,56) (Figura 1). En mujeres la tasa de incidencia cambiaría de 5,56 (TA = 3,86) a 26,77 (TA = 16,4). La prevalencia de un 24,6 (TA = 17,28) a 133,69 (TA = 81,37) y para la mortalidad el aumento esperado sería de 2,46 (TA = 1,54) a 11,65 (TA = 6,56) casos por 100.000 habitantes/año (Figura 2). A pesar del creciente diagnóstico precoz, continua siendo el tumor urológico más letal, con una supervivencia cáncer específica (SCE) a 5 años del 71 %⁷. Independientemente de la detección temprana, un 30 % de los tumores localizados presentarán metástasis durante el seguimiento y aproximadamente un 30 % de los pacientes diagnosticados morirán a causa de su enfermedad⁸.

INTRODUCCIÓN

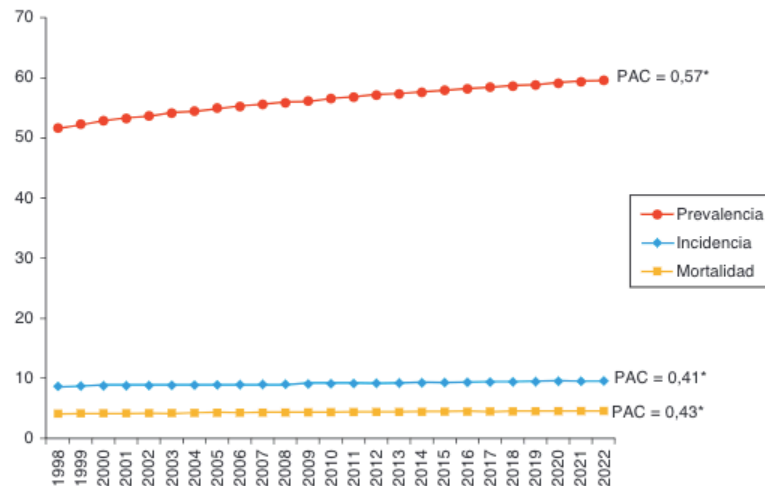


Figura 1: Tendencia en hombres de la prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer renal en España (1998-2022).
Souza et al⁹.

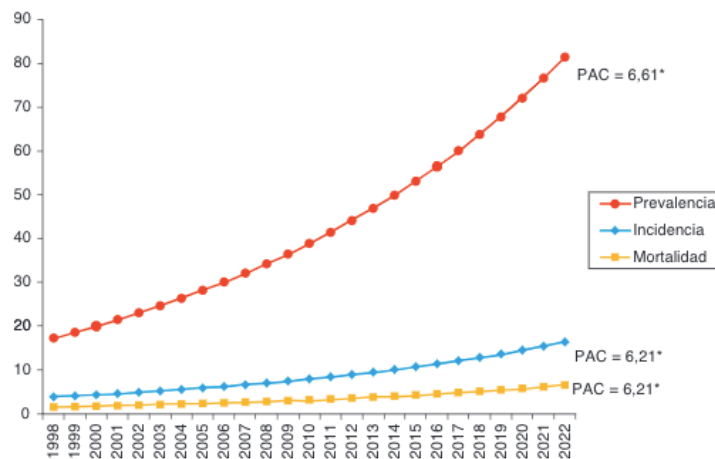


Figura 2: Tendencia en mujeres de la prevalencia, incidencia y mortalidad por cáncer renal en España (1998-2022).
Souza et al⁹.

1.1.2 Etiología

Múltiples factores de riesgo han sido relacionados con el CCR. El tabaquismo, la hipertensión arterial (HTA) y la obesidad¹⁰; así como la presencia de un familiar de primer grado¹¹ con CCR aumentan el riesgo. La enfermedad renal quística adquirida se asocia a una mayor incidencia de CCR papilar (CCRp), siendo estos tumores en general, bilaterales, de presentación a edades más tempranas y con un comportamiento menos agresivo¹².

INTRODUCCIÓN

La obesidad es un factor de riesgo que se ha relacionado directamente con el Índice de Masa Corporal (IMC), con un aumento del riesgo relativo de 1.07 de padecer CCR por cada unidad de aumento de IMC¹³. Esta relación con la obesidad puede justificar el aumento de la incidencia en países desarrollados. Algunos de los mecanismos implicados son el aumento del IGF-1 (Factor de crecimiento dependiente de Insulina), la elevación de los niveles de estrógenos, fenómenos inflamatorios locales y el aumento de la nefroesclerosis arteriolar¹⁴.

Otros factores como los hábitos alimentarios (grasas, proteínas, café) , la exposición a carcinógenos (asbesto, cadmio) , la litiasis, fármacos (antiinflamatorios no esteroideos) o infecciones vírales como la hepatitis no han sido concluyentes¹⁵. El consumo moderado de alcohol se ha postulado como posible factor protector¹⁶. Con la evidencia disponible, las únicas recomendaciones que pueden hacerse son el abandono del hábito tabáquico y el control del peso.

Los síndromes familiares representan el 2-3 % de los CCR (Tabla 1). Estos tumores aparecen como parte de síndromes complejos, con aparición de múltiples tumores y en edades tempranas. El estudio de estos síndromes ha sido de gran utilidad para el descubrimiento de las vías moleculares implicadas en el CCR y el diseño de agentes terapéuticos dirigidos a dianas específicas¹⁷.

INTRODUCCIÓN

Síndromes Familiares de Cáncer Renal				
Síndrome	Gen (Cromosoma)	Vía molecular	Subtipo Histológico	Manifestaciones Extrarrenales
Von Hippel-Lindau	VHL (cromosoma 3p25-26)	HIF-1	CCR células claras	Hemangioblastomas de SNC, angiomas retinianos, feocromocitoma, quistes pancreáticos, tumores neuroendocrinos.
Síndrome hereditario papilar tipo I	MET (cromosoma 7q31)	HGFR	CCR papilar tipo 1	Limitado al riñón, múltiples/bilaterales
Leiomiomatosis familiar	Fumarato Hidratasa (cromosoma 1q42-43)	HIF-1	CCR papilar tipo 2	Leiomiomas cutáneos, leiomiomas uterinos Hiperplasia cortical adrenal.
Síndrome Birt-Hogg-Dube	BHD1 (cromosoma 17p11.2)	mTOR	CCR cromóforo Oncocitomas	Fibromas cutáneos, quistes pulmonares, neumotórax, carcinoma urotelial, tumores transicionales.
Escerosis tuberosa	TSCI 1 (9q34)TSCI 2 (16p13)	mTOR	AML. CCR cc	Angiofibromas cutáneos, rabdomiomas cardiacos, pólipos intestinales y quistes renales y pulmonares
Mutaciones en la línea germinal de succinato deshidrogenasa (SDH)	Succinato deshidrogenasa (5p15)	SDH	CCRcc. CCR cromóforos	Paraganglioma, feocromocitoma
Síndrome de hiperparatiroidismo y tumores de mandíbula	HRPT2 (1q25-q31)	Desconocido	CCR papilar. Oncocitomas Hamartomas renales. TM de Wilms	Tumores de paratiroides, mandíbula, quistes renales, hamartomas, tumor de Wilms.
Mutaciones línea germinal pTEN (Sd.Cowden)	PTEN (10q 22-23)		CCR papilar. CCR cromóforo	Carcinoma folicular de tiroides y mama. Macrocefalia. Anomalías vasculares.
Traslocación del CRM 3	FHIT (3p14)	HIF-1	CCR cc	Cáncer de estómago, páncreas, vejiga y tiroides

Tabla 1: Síndromes familiares relacionados con CCR

INTRODUCCIÓN

1.1.3 Histopatología

La clasificación vigente es la revisión de 2016 de la World Health Organization (WHO)¹⁸ basada en la de la International Society of Urological Pathology (ISUP) de Vancouver. Esta clasificación tiene en cuenta además de los análisis morfológicos, características genéticas y moleculares.

Tumores de Células Renales (WHO 2016)
Carcinoma de células renales de células claras
Carcinoma quístico multilocular de bajo potencial maligno
Carcinoma renal papilar
Leiomiomatosis hereditaria y CCR asociado
CCR cromóforo
Carcinoma de túbulos colectores
Carcinoma medular renal
CCR asociados a translocaciones MiT
CCR asociado a déficit de succinato deshidrogenasa
Carcinoma mucinoso tubular y de células fusiformes
Carcinoma tubuloquístico
CCR asociado a enfermedad quística adquirida
CCR de células claras papilar
CCR inclasificable
Adenoma papilar
Oncocitoma

Tabla 2: Clasificación de los Tumores de Células Renales

El diagnóstico histológico incluye, además del subtipo de CCR, la evaluación del grado nuclear, la presencia de características sarcomatoides, la invasión vascular, de la grasa perirrenal y del sistema colector y la necrosis tumoral.

El sistema de Fuhrman se utiliza para la evaluación del grado nuclear en tumores de células claras y papilares, pero no en tumores cromóforos debido a su pleomorfismo nuclear^{19,20}. Los grados 1-3 se definen en base a la prominencia de los nucléolos mientras que el grado 4 se caracteriza por el polimorfismo nuclear y la presencia de otros tipos celulares.

INTRODUCCIÓN

GRADO	DESCRIPCIÓN
Grado 1	Ausencia de nucléolos
Grado 2	Nuécleolos pequeños e irregulares, visibles a un aumento x400 pero no x100.
Grado 3	Nuécleolos prominentes, visibles a un aumento de x100.
Grado 4	Polimorfismo nuclear extremo, células gigantes multinucleadas, diferenciación rabdoide o sarcomatoide.

Tabla 3 : Sistema de clasificación de Fuhrman. Modificada de WHO/ISUP 2016

El **CCR tipo células claras (CCRcc)** es el subtipo más frecuente (70-80%). Su origen deriva del túbulo contorneado distal, al igual que el subtipo papilar²¹. Se caracteriza por su aspecto amarillento y su abundante vascularización, siendo frecuentes las zonas de necrosis y hemorragia. Asocia un componente sarcomatoide entre un 2-5 % de los casos. Los tumores sarcomatoides en la clasificación actual no constituyen una entidad diferenciada, sino que su presencia se especifica dentro de la descripción del subtipo histológico predominante. Son frecuentes las mutaciones en el cromosoma 3 (delección del brazo corto 3p) y en el gen Von Hippel Lindau (VHL); así como en otros genes supresores de tumores próximos a VHL como SETD2, BAP1 Y PBRM1. En comparación con los otros subtipos más frecuentes (papilar y cromóforo), es el subtipo asociado a un peor pronóstico, incluso después de su estratificación por estadio y grado²².

El segundo en frecuencia es el subtipo **papilar** (10-15%). Son más frecuentes en varones y es común la aparición de tumores multicéntricos (40%), así como su asociación a pacientes con insuficiencia renal crónica y enfermedad renal quística adquirida²³. Poseen una pseudocápsula y su consistencia es friable. Se divide en dos subtipos clínica y biológicamente distintos. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son la trisomía 7, 16 y 17 y la pérdida del cromosoma Y en varones. El tipo I se asocia a mutaciones activadoras de MET y mejor pronóstico, mientras que el tipo II a activaciones de la vía NRF2-ARE²⁴.

El carcinoma **cromóforo** constituye el 5% de los CCR y se caracteriza por células con un citoplasma eosinófilo claro y una membrana prominente. Se tiñe de forma característica por hierro coloidal de Hale, debido a la presencia de múltiples microvesículas en el citoplasma. Tiene tinción positiva para citoqueratinas, pero no para vimentina. Se origina en la porción cortical del túbulo colector. Posee marcada atipia nuclear, por lo que el sistema de Fuhrman no es válido para su gradación. Las alteraciones citogenéticas más frecuentes son las alteraciones en los cromosomas 1,2,6, 10, 13, 17 y 21²⁵. Es un subtipo con una agresividad baja y mejor pronóstico

INTRODUCCIÓN

en comparación con el de células claras o el papilar²⁶.

El resto de subtipos son entidades mucho menos frecuentes. El **carcinoma medular renal** es una entidad asociada casi de forma exclusiva a la anemia falciforme. Es una variante muy rara con un pronóstico de pocos meses al presentarse la mayor parte de las veces en estadios avanzados y metastásicos²⁷. Otra variante de mal pronóstico es el **carcinoma de túbulos colectores o conductos de Bellini**, que se presenta en pacientes jóvenes de forma agresiva y avanzada al diagnóstico; con escasa respuesta al tratamiento sistémico²⁸.

El **adenoma papilar**, definido hasta 2015 como tumores menores de 0,5 cm, se ha redefinido en la nueva clasificación del 2016 como aquellos tumores no encapsulados con arquitectura papilar o tubular, bajo grado y un diámetro menor de 1.5 cm. Este cambio se ha realizado tras demostrarse su baja capacidad metastásica y tiene repercusión en situaciones clínicas concretas como el trasplante renal, caso en el que la aparición de estas lesiones en el donante, no contraindica el trasplante²⁹.

1.1.4 Estadiaje

Hasta los años 90 se utilizaba para el estadiaje del CCR la modificación de Robson³⁰ del sistema original de Flocks y Kadesky, un sistema con limitaciones al englobar en el mismo grupo a tumores con pronósticos muy diferentes (afectación vascular e invasión ganglionar en el grupo III) . Además, estas primeras clasificaciones no tenían en cuenta factores como el tamaño tumoral o la extensión de la afectación venosa. En 1978, la Unión Internacional de Control del Cáncer (UICC)³¹ propuso el actual TNM (tumor, node, and metastasis), que proporcionaba una notable mejora al definir de forma más explícita la extensión de la enfermedad. En 2009, el American Joint Committee on Cancer (AJCC) revisó el sistema TNM de la UICC ³²(Tabla 4) para llegar hasta la clasificación aceptada en la actualidad.

La clasificación TNM ha experimentado varias modificaciones con el fin de reflejar la biología tumoral y el pronóstico de la enfermedad. Estas modificaciones han de considerarse cuando se comparan trabajos realizados en distintos momentos del tiempo. La clasificación de 2009 introduce un cambio al reclasificar los tumores con invasión de la glándula adrenal, trombo venoso e invasión ganglionar. La afectación por contigüidad de la glándula adrenal ipsilateral pasa a considerarse T4, mientras que la afectación metastásica es M1; destacando así la relevancia pronóstica de este dato. El trombo venoso afectando a la vena renal desciende de T3b a T3a, reflejando el mejor pronóstico de estos pacientes³³. La afectación ganglionar, que previamente se establecía según el número de ganglios afectados se ha unificado. Debido al

INTRODUCCIÓN

mayor conocimiento e identificación de factores pronósticos, esta clasificación se revisa de forma continua y está sujeta a cambios. La clasificación, sin embargo, presenta algunos puntos de incertidumbre. En los tumores T1, el punto de corte de 4 cm puede resultar insuficiente para establecer la indicación de un tratamiento conservador y no debe tomarse como umbral para la realización de cirugía conservadora de nefronas (nefrectomía parcial). De manera similar, la subdivisión de los T2 según su tamaño, tampoco le confiere significación en cuanto a la toma de decisiones para el tratamiento quirúrgico³⁴. La invasión de la grasa del seno se ha asociado a un peor pronóstico en comparación con la invasión de la grasa perirrenal, sin embargo, ambas se consideran dentro del estadio T3a³⁵

Sistema de clasificación TNM, AJCC/UICC 7ª Ed	
T-TUMOR	
T1	Tumor < 7 cm limitado al riñón
T1a	< 4 cm
T1b	4-7 cm
T2	Tumor > 7 cm limitado al riñón
T2a	7-10 cm
T2b	>10 cm
T3	Tumor que se extiende a los vasos del seno renal o la grasa del seno renal/perirrenal
T3a	Invade la vena renal, grasa del seno o grasa perirrenal, sin afectar a la Gerota.
T3b	Invade la vena cava inferior infradiafragmática
T3c	Invade la vena cava inferior supradiafragmática o la pared de la vena.
T4	Tumor que invade la fascia de Gerota o la Gl. Adrenal.
N-GANGLIOS	
N0	No afectación ganglionar
N1	Afectación ganglionar regional
M-METÁSTASIS	
M0	No metástasis a distancia
M1	Metástasis a distancia

Tabla 4: Clasificación TNM 2009 AJCC/UICC 7ª Ed

INTRODUCCIÓN

COMPARACIÓN TNM 2002-2009			
	Estadio	2002	2009
Enfermedad localizada	T1	Tumor ≤ 7 cm, limitado al riñón	
	T1a	Tumor ≤ 4 cm	
	T1b	Tumor $>4 \leq 7$ cm	
	T2	Tumor >7 cm, limitado a riñón	
	T2a		Tumor $>7 \leq 10$ cm
	T2b		Tumor >10 cm
Enfermedad localmente avanzada	T3	Tumor que se extiende a los vasos del seno renal o la grasa del seno renal/perirrenal	
	T3a	Extensión perirrenal o del seno renal. Extensión adrenal	Extensión perirrenal o del seno renal. Invasión de vena renal
	T3b	Vena renal o cava infradiafragmática	Vena cava infradiafragmática
	T3c	Vena cava supradiafragmática	
	T4	Extensión a cápsula de Gerota	Extensión a cápsula de Gerota o glándula suprarrenal
Ganglios regionales	N1	Metástasis en un ganglio regional	Metástasis ganglionar
	N2	Metástasis en más de un ganglio linfático	
Metástasis	M0	No metástasis	
	M1	Metástasis a distancia	

Tabla 5: Comparación TNM 2002 y 2009

1.1.5 Diagnóstico

1.1.5.1 Clínica

La mayor parte de los tumores renales (60%) se diagnostican de forma incidental en población asintomática, debido al amplio uso de las técnicas de imagen para la evaluación de otras patologías o el estudio de síntomas inespecíficos³⁶. La localización en el retroperitoneo hace que las masas palpables sean hallazgos poco frecuentes y que ocurren en estadios avanzados; al igual que la presencia de adenopatías cervicales o la aparición de varicocele (más frecuentemente izquierdo por obstrucción de la vena gonadal izquierda en su desembocadura en la vena renal) o signos de estasis venoso por compromiso de la circulación de retorno. Las apariciones de estos signos de compromiso venoso se asocian a invasión vascular y ocupación del retroperitoneo. La triada clásica de dolor en flanco, hematuria y masa palpable es excepcional, teniendo lugar en menos del 10 % de los casos y asociándose a enfermedad

INTRODUCCIÓN

avanzada y de mal pronóstico. Los síndromes paraneoplásicos ³⁷ocurren en un 10-30 % de los pacientes, de ahí, la antigua denominación de “tumor del internista”, al ser diagnosticado en el estudio de síndromes sistémicos como la fiebre, hipercalcemia, anemia, pérdida de peso, hipertensión o sudor nocturno. En ocasiones, los síntomas se deben a las metástasis (dolor óseo, tos, masas palpables supraclaviculares).

1.1.5.2 Pruebas de laboratorio

En el estudio preoperatorio del CCR las alteraciones analíticas tienen múltiples implicaciones que debemos considerar. En primer lugar, existen parámetros como la creatinina o la hemoglobina que condicionan la planificación quirúrgica o que hacen necesario un acondicionamiento previo del paciente. De la misma manera, otras determinaciones relacionadas con reactantes de fase aguda o parámetros inflamatorios como el índice neutrófilo/linfocito (INL), tienen implicación pronóstica; motivo por el que se incluyen en muchos de los modelos predictivos preoperatorios.

- **Creatinina y filtrado glomerular:** La valoración de la función renal y el filtrado glomerular es fundamental sobre todo en pacientes con insuficiencia renal previa y tumores múltiples para la toma de decisiones quirúrgicas y la cirugía conservadora de nefronas.

- **Hemoglobina:** La aparición de anemia ocurre en un 36 % de los pacientes y puede deberse tanto a sangrado del propio tumor a la vía urinaria como síndrome paraneoplásico. La policitemia ocurre como respuesta al aumento de producción de eritropoyetina directamente por el tumor o por el tejido circundante en respuesta a la hipoxia producida por el crecimiento del mismo³⁸.

- **Calcio:** La hipercalcemia aparece en el 5-13 % de los pacientes debido a secreción paraneoplásica de hormona paratiroidea (PTH) o por la presencia de metástasis osteolíticas³⁹.

- **LDH y fosfatasa alcalina (FA):** La elevación de LDH y FA se ha asociado a peor pronóstico y disminución de supervivencia global (SG), sobre todo en CCR metastásico^{40,41}.

- **Pruebas de función hepática:** El síndrome de Stauffer es una disfunción hepática no asociada a la presencia de metástasis que se produce en el 3-20 % de los pacientes⁴². Se manifiesta como una elevación variable de la fosfatasa alcalina, transaminasas (GOT y GPT), bilirrubina, alteraciones de los factores de coagulación (aumento del tiempo de protrombina) o hipoalbuminemia. El aumento de los niveles de IL-6 puede desempeñar un papel en la patogenia de este síndrome. La función hepática se normaliza tras el tratamiento quirúrgico en el 60-70 %

INTRODUCCIÓN

de los casos, y la persistencia de alteraciones hepáticas después de la cirugía debe considerarse signo de mal pronóstico. La alteración del perfil hepático en pacientes con CCR obliga a descartar la presencia de metástasis hepáticas en cualquier caso.

- **índice Neutrófilo/Linfocito (INL):** El aumento del INL refleja un descenso en el recuento linfocitario asociado a una respuesta inmune antitumoral ligado a un aumento de los neutrófilos por la respuesta inflamatoria. Estos dos factores contribuyen a la progresión tumoral. Los neutrófilos circulantes segregan mediadores como el factor de necrosis tumoral, interleucinas (IL-1, IL-6) y factor de crecimiento del endotelio vascular (vascular endothelial growth factor-VEGF), que actúa como proangiogénico. El descenso en los linfocitos T CD4 limita la respuesta inmune frente al tumor. Además, las células tumorales per se, producen citoquinas inmunosupresoras que disminuyen el recuento de linfocitos T. Por tanto, el INL es un reflejo doble, de la agresión al sistema inmunológico, y del microambiente tumoral⁴³. Esta ratio ya ha sido identificado como un marcador asociado a peor pronóstico en múltiples tumores como el cáncer de pulmón, colorrectal, gástrico u ovárico. Se ha correlacionado con peor SG, SCE, tumores más agresivos y peor respuesta al tratamiento sistémico. Su valor pronóstico también ha sido identificado en el CCR, sin embargo, su uso no se ha generalizado en la práctica clínica, ni ha sido incorporado a ninguno de los modelos predictivos. Su valor se ha demostrado sobre todo en tumores localmente avanzados o metastásicos, en tumores localizados, sí que parece asociarse con un mejor pronóstico, aunque la evidencia es menor. Pichler⁴⁴ en 2013, aplicando como referencia un INL de 3,3, correlaciona el INL con un mayor grado y tamaño tumoral, así como una menor SG. Sin embargo, no hubo correlación con la supervivencia libre de progresión (SLP). Este estudio resulta especialmente interesante al añadir el INL a un modelo pronóstico en CCR, el modelo de Leibovich, mejorando su capacidad pronóstica para supervivencia libre de metástasis de 0,79 a 0,81 y de supervivencia cáncer específica (SCE) de 0,83 a 0,86. Otros autores combinan este índice con el estadio T clínico para proponer un sistema de estimación del riesgo de recurrencia⁴⁵. El grupo de Bazzi, del Memorial Sloan Kettering Cancer Centre (MSKCC) realiza otro intento de mejorar su modelo pronóstico postoperatorio de SG en CCR añadiendo el INL, con resultados negativos, al no mejorar el c-index de 0,77 previo⁴⁶. Boissier⁴⁷ realiza en 2017 una revisión sistemática sobre el valor pronóstico del INL en CCR. En esta revisión un INL por debajo de 3 se asocia con un menor riesgo de recurrencia (HR 1,63; [1,15-2,9]). Este valor pronóstico es más fuerte en tumores localmente avanzados o metastásicos, donde un INL superior a 3 es predictor de SG, SLP y respuesta a tratamiento sistémico, así como de beneficio de la nefrectomía citorreductora. Respecto al punto de corte de los distintos estudios, la media fue de un INL de 3,3 (2,7-5,5). La variabilidad de este umbral puede deberse a que algunos

INTRODUCCIÓN

estudios toman como referencia valores derivados de estudios en tumores pulmonares o colorrectales, en los cuales estos valores son más altos (4-5), de hecho, al aumentar este valor, la significación de estos estudios para CCR disminuyó, y fueron los únicos en los que el INL no se asoció a un mayor riesgo de recurrencia^{48,49}. Estudios posteriores sí relacionan un INL > 2,69 en tumores localizados con peor SG, aunque el número de pacientes es escaso⁵⁰. Pese a las limitaciones de los resultados, tanto por la variabilidad en los índices utilizados como en lo heterogéneo de estos; sí que parece que existe una asociación entre un INL elevado y un peor pronóstico, si bien es cierto que los datos en CCR localizado son limitados. No obstante, la disponibilidad clínica de este índice y la evidencia al respecto le hacen un marcador atractivo, que debe seguir siendo explorado y que puede incorporarse a la práctica de rutina. La incorporación de este índice a los modelos predictivos pre y postoperatorios ha demostrado el aumento de su capacidad discriminativa en varios de ellos. Se resumen los estudios más destacados en la tabla 6.

	N	Umbral N/L	SLR	SCE	SG
CCR LOCALIZADO					
Albissini ⁵¹	184	3,45	X		
Kisa ⁵²	283	3,65			
Viers ⁴⁸	827	4	X	X	X
Pichler ⁴⁴	678	3,2			X
Tsujino ⁵³	268	3,85	X		
Forget ⁴⁹	114	5	X		X
Ohno ⁴⁵	190	2,7	X		
De Martino ⁵⁴	352	3,6	X		
Grivas ⁵⁵	114	2,7	X		X
Bazzi ⁴⁶	1970	ND			X
Kim ⁵⁶	309	1,7	X		
CCR METASTÁSICO y LOCALMENTE AVANZADO					
Huszno ⁵⁷	141	3,68	X		X
Hatakeyama ⁵⁸	85	ND			X
Ohno ⁵⁹	73	4			X
Cetin ⁶⁰	100	3	X		X
Keizman ⁶¹	109	3			X
Santoni ⁶²	97	3			X
Fox ⁶³	362	3			X
Kisa ⁵²	211	ND			X
Sejima ⁶⁴	35	ND	X		
Koo ⁶⁵	478	2,5			X

Tabla 6: Resumen estudios INL en CCR. Modificada de Boissier et al.

- **Recuento de plaquetas, índice plaquetas/linfocitos (IPL) e índice hemoglobina /plaquetas (IHP)** : Las alteraciones del hemograma son frecuentes en pacientes con CCR. La trombocitosis es un hallazgo infrecuente pero que se ha asociado a peor pronóstico⁶⁶. La presencia de anemia junto a trombocitosis es factor de mal pronóstico que ha sido evaluado en tumores de vejiga, asociándose a una enfermedad más agresiva y menor SCE y SG. Esta

INTRODUCCIÓN

interacción entre plaquetas y hemoglobina ha sido menos estudiada en CCR. La asociación de trombocitosis e INL elevado es un factor pronóstico preoperatorio independiente de SG y supervivencia libre de progresión radiológica (SLPR) en pacientes con CCR localizado⁵³. Tumores de alto grado y estadios más avanzados tienen un IPL aumentado respecto a tumores menos agresivos⁶⁷. Albisinni⁵¹, en un estudio retrospectivo de 184 pacientes intervenidos de CCR no metastásico estudia el valor pronóstico de estos índices, relacionando un IPL >189 con peor SCE y peor SLPR. La asociación de un INL y un IPL elevados con un IHP bajo (<0,48) se asoció a peor SG en el análisis univariante, siendo solamente el IHP predictor de SG en el análisis multivariante. En CCRm, un IPL aumentado (>144) ha demostrado comportarse como factor pronóstico independiente de SG, además de predecir una menor SG y SLP⁵⁷. La correlación entre estos índices hematológicos también ha sido evaluada. La anemia, trombopenia y un IPL elevado se asocian a un INL aumentado. La interacción entre los componentes del hemograma aporta interesantes índices, que aunque no son utilizados en la clínica ni se han incorporado a los nomogramas para estratificar a pacientes con CCR podrían ser de utilidad para mejorar la capacidad predictiva de estos.

- **Velocidad de sedimentación globular (VSG):** Aumentada en más de la mitad de los CCR por la liberación de citoquinas y mediadores de inflamación.

- **Análisis de orina:** Resulta útil para detectar la presencia de hematuria.

- **Citología de orina:** Puede ser necesaria en casos en los que exista duda diagnóstica con tumores de estirpe urotelial, en especial aquellos de localización central (hilio renal o sospecha de invasión de la vía urinaria).

1.1.5.3 Pruebas de imagen

El aumento en la tasa de detección de tumores renales responde al incremento de diagnóstico de masas incidentales en estudios de ecografía o TC. Respecto a la ecografía, es un método no invasivo, rápido y de fácil disponibilidad para la detección de masas renales. Su tasa de detección de lesiones renales es inferior a la TC, sobre todo en aquellas masas menores de 1cm (Sensibilidad del 82% para lesiones entre 10-35 mm); sin embargo, resulta útil para caracterizar la naturaleza sólida o quística de las lesiones o para realizar una primera aproximación diagnóstica⁶⁸. La clasificación de Bosniak para las masas quísticas complejas fue descrita en 1986⁶⁹ y es una herramienta comúnmente utilizada para su estudio. Se basó inicialmente en los hallazgos de la TC: número de septos, grosor de la pared del quiste o de los septos, realce de la lesión, calcificaciones y presencia de componentes sólidos. Esta clasificación

INTRODUCCIÓN

se extrapola de forma habitual a la ecografía⁷⁰. En 2019 se ha realizado una propuesta para incluir la resonancia magnética (RM) y el TC con el fin de identificar mejor las masas quísticas malignas y actualizar la clasificación de Bosniak, pero esta actualización aún no se ha incorporado a la práctica clínica habitual⁷¹.

La detección de una masa sólida en ecografía obliga a la realización de una TC o RM para confirmar el diagnóstico. Las masas renales sólidas se caracterizan por la captación de contraste, con un incremento de al menos 15 Unidades Hounsfield (UH) tras administración de contraste intravenoso⁷². La TC permite además evaluar el estado y funcionalidad del riñón contralateral, el estadiaje tumoral (local, ganglionar y a distancia) y la afectación venosa. La TC tiene una sensibilidad para la detección de trombos venosos en la vena renal e invasión de la vena cava inferior del 78 y 96 % respectivamente⁷³. En caso de duda diagnóstica, la RM puede aportar información adicional sobre la invasión venosa⁷⁴. La RM también resulta útil en pacientes con insuficiencia renal, alergia al contraste yodado y embarazadas, así como en pacientes con síndromes hereditarios en los que se desee evitar la exposición repetida a radiaciones ionizantes. Tanto TC como RM tienen escasa capacidad para distinguir lesiones benignas como los oncocitomas o los angiomiolipomas bajos en grasa de los tumores renales malignos⁷⁵.

Se debe incluir siempre en el estudio de los tumores de riñón un TC pulmonar para descartar la presencia de metástasis. Otras pruebas como TC cerebral o gammagrafía ósea se reservarán para pacientes con sospecha clínica de metástasis.

En los últimos años el diagnóstico ecográfico se ha mejorado gracias al uso de contraste. Los contrastes ecográficos son compuestos proteínicos, sacáridos o lipídicos con un núcleo central relleno de gas, que administrados de forma intravenosa tienen la capacidad de realzar la señal ultrasonográfica⁷⁶. Estas microburbujas aportan información sobre la velocidad del flujo y la perfusión tisular con la ventaja respecto a los contrastes utilizados en TC y RM de no difundir fuera del espacio vascular y evitar la nefrotoxicidad asociada a estos, siendo la única contraindicación absoluta para su uso la insuficiencia respiratoria severa al eliminarse a través de la circulación pulmonar. La ecografía con contraste (CEUS) resulta de especial utilidad en aquellos quistes complejos Bosniak IIF-III, con una elevada sensibilidad y especificidad (100% y 97% respectivamente), y un valor predictivo negativo del 100%⁷⁷.

La tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento del CCR localizado no ha demostrado utilidad y no se recomienda por el momento⁷⁸. Podría ser útil en el diagnóstico de la recidiva tumoral o en la enfermedad renal avanzada⁷⁹, así como en la evaluación del tratamiento sistémico.

INTRODUCCIÓN

Clasificación Bosniak de quistes renales		
Categoría Bosniak	Características	Actitud
I	Quistes simples. Paredes finas, sin tabiques ni calcificaciones. Densidad agua, no realza con el contraste	Benigno
II	Quiste benigno que puede contener alguna calcificación fina de la pared o de los tabiques. Lesión <3cm hiperdensa homogénea, de bordes bien definidos, que no realza con contraste	Benigno
III	Contienen mayor número de tabiques finos. Mínimo engrosamiento o realce en la pared o en los septos. Los quistes pueden contener calcificaciones, sin captación de contraste. Quistes hiperdensos >3cm, intrarrenales y sin captación. No realce de tejidos blandos.	Seguimiento. Algunos pueden ser malignos
III	Lesiones quísticas indeterminadas, con paredes o tabiques gruesos, irregulares o con realce con el contraste.	Cirugía o seguimiento, riesgo de malignidad >50%
IV	Lesiones quísticas malignas. Contenido sólido con realce.	Cirugía, riesgo de malignidad >90%

Tabla 7: Clasificación de Bosniak⁸⁰

1.1.5.4 Biopsia renal

La biopsia renal proporciona información histológica válida en pacientes candidatos a vigilancia activa de pequeñas lesiones o previa a tratamientos ablativos⁸¹. Entre un 20-30% de las masas menores de 4 cm tienen una histología benigna, con el consiguiente sobretratamiento de estas⁸². También es útil para planificar el tratamiento médico o eventualmente quirúrgico en pacientes metastásicos. En pacientes candidatos a cirugía, no se recomienda la biopsia de rutina dada la capacidad diagnóstica de las pruebas de imagen. El procedimiento se realiza bajo anestesia local y con control de imagen mediante TC o ecografía. Es preferible que la biopsia se realice con aguja gruesa (18 G) frente a la aspiración con aguja fina⁸³ para que la muestra sea diagnóstica y mediante una cánula coaxial que permita la toma de múltiples muestras evitando una siembra tumoral⁸⁴. Deben obtenerse al menos dos cilindros, evitando áreas necróticas como pueden ser las zonas centrales en tumores grandes⁸⁵. La biopsia es una técnica con alto rendimiento diagnóstico (92%) llegando a alcanzar una sensibilidad y especificidad del 99,1 y 99,7 % en centros con experiencia. Sin embargo, la tasa de biopsias diagnósticas no es tan alta en otras series y hasta un 36 % de las biopsias pueden ser no concluyentes para realizar un diagnóstico⁸³. En esta variación de la tasa de diagnóstico influyen tanto factores dependientes del centro (volumen, experiencia), del tipo de biopsia (mayor rendimiento de la biopsia con aguja gruesa, frente a aguja fina) o las características de la lesión a estudio (mejor rendimiento de la biopsia en masas sólidas respecto a quísticas) En caso de biopsias sucesivas tras una primera biopsia no diagnóstica la tasa de diagnóstico asciende hasta el 83-100%⁸⁶. En tumores

INTRODUCCIÓN

quísticos se recomienda combinar la biopsia con aguja gruesa con la aspiración para aumentar la rentabilidad diagnóstica⁸⁷. La concordancia de las biopsias con el subtipo histológico cuando se compara la biopsia con las piezas quirúrgicas es buena (90%); no siendo así cuando se quiere determinar el grado nuclear (62,5%), proporción que asciende hasta el 87 % cuando se dicotomiza el grado en alto o bajo⁸³.

Es una técnica con una baja tasa de complicaciones, la más frecuente es el sangrado (1,5-4,3%), generalmente autolimitado y que puede resolverse con tratamiento conservador. Los hematomas perirrenales ocurren en el 0,7% de los procedimientos. Un 3 % de los pacientes pueden tener dolor lumbar después del procedimiento. La siembra tumoral es anecdótica⁸⁸.

1.1.6 Tratamiento

1.1.6.1 Vigilancia de masas renales

Diversos estudios han tratado de establecer la velocidad de crecimiento de lesiones T1a (menores de 4 cm) con el objetivo de poder establecer la vigilancia de estos tumores como una alternativa segura; sobre todo en ancianos o pacientes no candidatos a cirugía. Se ha estimado que la tasa de crecimiento es lenta (0,12-0,34 cm/año)^{89,90} y su potencial metastásico escaso (1,2-4% a 4 años de seguimiento)⁹¹, por lo que puede contemplarse la observación como una opción viable. En estos estudios deben ser considerados varios sesgos; el de selección derivado de que suelen ser seleccionados para el seguimiento aquellos tumores pequeños, exofíticos y homogéneos; sin características de agresividad; y por otro lado que la población estudiada en su mayoría incluye a pacientes añosos o con comorbilidades cuyo riesgo de muerte por otras causas es alto. Además la mayoría de los estudios recogen un tiempo de seguimiento escaso (menor de 5 años)⁹². Alrededor del 20% de estos tumores podrían corresponder a lesiones benignas (oncocitomas o angiomiolipomas con poco contenido graso), motivo por el que algunos autores recomiendan realizar biopsia previa a la vigilancia⁹³.

1.1.6.2 Técnicas ablativas

Las técnicas ablativas tienen como objetivo el tratamiento focal de los tumores preservando el parénquima sano mediante procedimientos mínimamente invasivos y como alternativa a la nefrectomía parcial en tumores localizados o en pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico⁹⁴. Las más utilizadas son la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia. Su principal ventaja es la poca agresividad del tratamiento, que puede realizarse por vía percutánea o laparoscópica. Los candidatos a estas terapias suelen ser pacientes añosos, con comorbilidades, monorrenos y aquellos pacientes con tumores múltiples o síndromes

INTRODUCCIÓN

hereditarios en los que impera la necesidad de preservar la mayor cantidad de parénquima posible⁹⁵. Las lesiones más favorables para estos tratamientos son aquellas masas menores de 4 cm. Sin embargo, los datos de control local y la tasa de recurrencia no están bien definidos. Existe un sesgo de selección en los estudios que evalúan la eficacia a largo plazo, así como un tiempo de seguimiento escaso. La tasa de control local asciende a un 90 %⁹⁶ a pesar de estas limitaciones, aunque este dato puede estar sobreestimado al incluir las series pacientes con masas benignas (20%) que no tienen una biopsia previa al tratamiento y cuyo comportamiento es más favorable. Otro aspecto importante es el seguimiento de estas lesiones, que tras el tratamiento presentan fenómenos de necrosis que pueden distorsionar los hallazgos de las pruebas de imagen. En general, la presencia de captación de contraste en el TC o la ecografía y el crecimiento de la masa son indicadores de recurrencia local. El uso de CEUS para la detección de recidivas tras el tratamiento ablativo con crioterapia ha sido evaluado en nuestro centro⁹⁷ definiendo recurrencia como la captación de contraste de la masa tras el tratamiento. Se comparó la técnica con el TC (gold estándar) obteniendo un grado de concordancia entre el TC y la CEUS según el índice de Landis-Koch de 0,77 (IC 0,33–1,19; p=0,0165); es decir excelente. La CEUS obtuvo una sensibilidad del 93,75% en el seguimiento de los tumores tratados con técnicas ablativas, lo que le sitúa como una alternativa a valorar en estos pacientes.

1.1.6.3 Cirugía

La cirugía es el único tratamiento curativo para el CCR. El aumento de diagnóstico de masas de pequeño tamaño, junto con el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y la cirugía mínimamente invasiva han ido desplazando a la cirugía radical con una tendencia a la cirugía preservadora de nefronas.

1.1.6.3.1 Nefrectomía radical

La técnica de nefrectomía radical (NR) implica la extirpación del riñón junto con la fascia de Gerota. La NR en bloque junto con la glándula adrenal era una práctica habitual que ha sido abandonada hoy en día. La invasión de la suprarrenal en tumores renales oscila entre un 0,5 y un 7%⁹⁸ según las series. Su extirpación debe considerarse en aquellos tumores con mayor riesgo de afectación suprarrenal: estadio T alto, localización en el polo superior, multifocalidad o trombosis venosa⁹⁹. La SCE y SG en pacientes a los que se asocia la adrenalectomía frente a los que no, no muestra diferencias significativas. Por otro lado, la afectación metastásica adrenal confiere un especial mal pronóstico a la enfermedad que hace que la adrenalectomía asociada no añada un beneficio en supervivencia en estos pacientes.

INTRODUCCIÓN

La linfadenectomía en todos los pacientes sometidos a NR sin adenopatías visibles en las pruebas de imagen es otro motivo de discusión. Numerosos estudios no han demostrado una ventaja en SCE en aquellos pacientes a los que se les realiza linfadenectomía regional frente a los que no^{100,101}. Sin embargo, otros autores defienden esta técnica justificando un aumento en la SCE^{102,103}. Menos de un 20 % de los ganglios sospechosos en el TC o RM se confirman posteriormente en la anatomía patológica, por tanto, las pruebas de imagen disponibles en la actualidad resultan poco útiles para la detección de adenopatías. Solamente se ha publicado un ensayo clínico prospectivo evaluando el beneficio de la linfadenectomía en el CCR, con una incidencia realmente baja de adenopatías positivas (4%), lo que no justificaría la estandarización de este procedimiento, que únicamente tendría un valor de estadiaje si se realiza una linfadenectomía extendida¹⁰⁴. La linfadenectomía extendida puede tener beneficio en SCE en pacientes de mal pronóstico (gran tamaño, diferenciación sarcomatoide)¹⁰². Existen nomogramas que pueden predecir el riesgo de afectación ganglionar, detectando de forma preoperatoria aquellos pacientes que pueden beneficiarse de realizar linfadenectomía identificando aquellos factores de mal pronóstico como el grado nuclear de Fuhrman, extensión venosa, estadio cT3, síntomas locales y la elevación de LDH^{102,105,106}.

Asimismo, el territorio de la linfadenectomía tampoco se ha estandarizado, variando los modelos o “template” entre los distintos trabajos publicados. Se debería incluir el territorio hiliar ipsilateral e interaortocavo, ya que se encuentra afectación ganglionar interaortocava sin afectación de los ganglios del hilio renal en un 35-45 % de los casos¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. El uso de técnicas que mejoren la localización de las metástasis ganglionares como el ganglio centinela, no están estandarizadas¹¹⁰.

En cuanto a la vía de abordaje, la cirugía laparoscópica ha desplazado a la cirugía abierta, sobre todo en aquellos tumores localizados, sin invasión local o vascular. La cirugía laparoscópica y robótica ofrece resultados oncológicos comparables a la cirugía abierta^{111,112} disminuyendo la morbilidad, lo que se refleja en una menor estancia media y un menor requerimiento analgésico en el postoperatorio^{113,114}. Las pérdidas sanguíneas son menores en la cirugía laparoscópica, aunque este dato no se traduce en cambios necesidad de transfusión de hemoderivados¹¹⁵.

La incidencia de complicaciones peri y postoperatorias son similares en ambos abordajes, siendo las más frecuentes el sangrado (6-9%), la lesión visceral (intestinal o pleural) (4-5%) y la

INTRODUCCIÓN

infección (5%)¹¹⁶. La reconversión a cirugía abierta se describe en aproximadamente el 5% de los casos¹¹⁴.

1.1.6.3.2 Nefrectomía parcial (NP)

La nefrectomía parcial persigue la extirpación del tumor con un margen de seguridad oncológicamente adecuado, permitiendo así conservar la mayor cantidad de parénquima posible. Actualmente se considera de elección en el tratamiento de lesiones renales T1 siempre que sea técnicamente factible. Es una indicación absoluta en pacientes monorrenos, con insuficiencia renal previa o con tumores múltiples, incluyendo a aquellos pacientes con síndromes hereditarios cuyo riesgo de desarrollo de futuros tumores es alto. La expansión de la NP, ampliando sus indicaciones incluso a tumores de mayor tamaño (T2), se respalda en múltiples estudios comparativos entre NR y NP en los que se demuestran resultados oncológicos comparables, con una menor incidencia de enfermedad renal crónica a favor de la NP. El desarrollo de insuficiencia renal se asocia a una mayor mortalidad por eventos cardiovasculares y muerte no cáncer específica¹¹⁷. Esta asociación confiere a la NP un beneficio en supervivencia frente a la NR, sin embargo, esta premisa no ha sido demostrada en el único ensayo clínico aleatorizado al respecto llevado a cabo por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC)¹¹⁸ ni en estudios recientes como el publicado en 2018 por Gershman et al. de la Clínica Mayo¹¹⁹. Los estudios observacionales presentan un importante sesgo en la selección de los pacientes asignados a NR o NP en función de la edad, comorbilidad y las características tumorales y el estudio de la EORTC debe interpretarse teniendo en cuenta que es un estudio de “no inferioridad” y que debido al bajo número de eventos en el seguimiento la diferencia en SG a favor de la NR es poco valorable. Por tanto, la posible ventaja en SG de la NP frente a la NR continúa siendo motivo de discusión. En general, aquellos pacientes con función renal normal y un descenso del filtrado glomerular después de someterse a cirugía, mantienen una función renal estable a largo plazo¹²⁰. Sin embargo, las peores tasas de SG en pacientes con insuficiencia renal previa son más atribuibles a las comorbilidades que contribuyen al desarrollo de insuficiencia renal que a la cirugía propiamente dicha.

1.1.6.4 CCR localmente avanzado

La localización en el retroperitoneo del CCR hace que estos tumores puedan crecer durante tiempo de forma inadvertida hasta su manifestación sintomática en forma de dolor, hematuria o síntomas por invasión de estructuras vecinas u ocupación vascular. Las pruebas de imagen son insuficientes para el diagnóstico de invasión local, ya que solo el 40 % de los pacientes diagnosticados por imagen como CCR con invasión local lo son realmente en el

INTRODUCCIÓN

espécimen de anatomía patológica¹²¹. La existencia de una masa expansiva e infiltrante obliga a realizar el diagnóstico diferencial con otros procesos como los carcinomas adrenales, tumores de origen urotelial, sarcomas y linfomas. A pesar del mal pronóstico de tumores en estadios avanzados, debe considerarse la resección quirúrgica en bloque como única alternativa curativa en estos pacientes. La embolización previa a la cirugía para disminuir el volumen tumoral no se recomienda y únicamente debe contemplarse con fines paliativos en tumores irresecables. La cirugía debe ser lo más completa posible, incluyendo la resección intestinal o de pared muscular si es preciso. A pesar del abordaje agresivo y de la escasez de datos en la literatura, la supervivencia de estos pacientes es menor del 10 % al año, con una elevada tasa de recidiva local y a distancia temprana¹²². El tratamiento neoadyuvante no ha demostrado beneficio y no se recomienda fuera de ensayos clínicos¹²³⁻¹²⁶. Este escenario de mal pronóstico y ausencia de herramientas para determinar que subgrupo de pacientes pueden beneficiarse del tratamiento quirúrgico o un tratamiento neoadyuvante es otro espacio en el que el desarrollo de nomogramas predictivos resulta de interés.

1.1.6.5 CCR con invasión vascular

El CCR tiene un patrón de crecimiento con especial tropismo vascular, ocupando intraluminalmente la luz de la vena renal y formando un trombo venoso tumoral. La invasión vascular sucede en un 4-10% de los casos y debe sospecharse en aquéllos cuya manifestación inicial es el edema de miembros inferiores, varicocele derecho u otros signos de estasis venoso por debajo de la vena renal o por encima (embolismo pulmonar, ocupación de la aurícula derecha). Esta afectación se puede extender hasta la vena cava inferior y la aurícula derecha sin asociarse a la aparición de enfermedad metastásica, aunque esta se presenta en un 30-50% de los pacientes de forma sincrónica¹²⁷. El nivel del trombo tumoral se clasifica en base a su extensión a nivel del extremo cefálico y tiene relevancia pronóstica y para la planificación preoperatoria. El sistema más utilizado para definir el nivel del trombo es el de Neves-Zincke¹²⁸ (Nivel I: Afectación de la vena renal, nivel II: vena cava inferior (VCI) infrahepática; nivel III: VCI suprahepática; Nivel IV: aurícula derecha). La asociación de trombo en la VCI con un peor pronóstico es un punto controvertido. La mayoría de los estudios asocian la invasión vascular con una disminución de la supervivencia^{129,130}, distinguiendo en algunas series los niveles III y IV de la afectación aislada de la vena renal. Martínez Salamanca y cols, en un estudio multicéntrico llevado a cabo recientemente con más de 1000 pacientes¹³¹ concluye que el nivel del trombo es un factor pronóstico independiente de supervivencia. El tratamiento quirúrgico con la escisión del tumor junto con el trombo se basa en los estudios en los que el nivel del trombo no se asocia a una mayor tasa de invasión linfática, afectación de la grasa perirrenal o metástasis a

INTRODUCCIÓN

distancia³³; y por ello, aquellos pacientes con un buen estado general deben ser considerados para cirugía. La supervivencia media de los pacientes con CCR con invasión vascular no tratados no excede los 5 meses¹³². Sin embargo, la cirugía de estos tumores en ausencia de enfermedad ganglionar o metástasis a distancia aumenta la supervivencia a cifras del 60 % a los 5 años. En el momento actual, el tratamiento sistémico en estos pacientes no está bien establecido, existen estudios en los que el tratamiento neoadyuvante con sunitinib puede tener un papel en la reducción del nivel del trombo¹³³, pero esto no ha sido trasladado a la práctica clínica por lo que deben realizarse estudios prospectivos que sitúen el papel de las terapias dirigidas en estos pacientes.

1.1.6.6 Cirugía citorreductora (NC)

El papel de la NC en CCR ha sido evaluado en dos ensayos clínicos (EC) prospectivos aleatorizados Fase III (CARMENA y SURTIME). El estudio CARMENA¹³⁴ se diseñó como un estudio de no inferioridad y compara un brazo en el que los pacientes son tratados con NC y sunitinib posteriormente frente a tratamiento único con sunitinib. El estudio incluyó 450 pacientes con CCRcc de riesgo intermedio y alto según la clasificación de riesgo del MSKCC. Con una mediana de seguimiento de 50,9 meses la SG del grupo de NC fue de 13,9 meses frente a 18,4 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,89; 95% IC:0,71-1,10). Los resultados fueron aplicables a ambos subgrupos (intermedio y alto riesgo), demostrando la no inferioridad del tratamiento con sunitinib.

El estudio SURTIME¹³⁵ trató de definir la secuencia óptima de tratamiento con NC y sunitinib, observando una tendencia hacia un beneficio en SG de la NC diferida en pacientes no progresores tras un periodo de terapia sistémica con sunitinib comparado con la NC de inicio, sin diferencias en la SLP. Sin embargo, este estudio se cerró de forma prematura por falta de reclutamiento por lo que los datos son exploratorios y deben interpretarse con precaución. La NC diferida conlleva un sesgo al excluir a aquellos pacientes con resistencia primaria a la terapia sistémica. En pacientes MSKCC/IMDC de mal pronóstico o mal estado general, así como alta carga metastática o tumores sarcomatoides, no se recomienda la NC.

Con la evidencia actual, la NC puede tener papel en aquellos pacientes con tumores de buen pronóstico u oligometastásicos que no requieren terapia sistémica de inicio¹³⁶. Otra limitación de estos estudios es que se realiza la comparativa con un estándar de tratamiento obsoleto como es el sunitinib, siendo necesarios estudios que sitúen la NC en la era de la inmunoterapia.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.7 *Tratamiento local de las metástasis*

Estudios retrospectivos han estudiado el impacto del tratamiento local de las metástasis en pacientes con CCR diseminado. Más allá del objetivo de aliviar las posibles complicaciones producidas por las metástasis (dolor, focalidad neurológica), se ha estudiado un posible efecto en la SG, SCE y tiempo hasta el inicio de la terapia sistémica. La evidencia disponible es débil y no existen estudios comparativos.

En una revisión sistemática realizada en 2014¹³⁷, la resección completa de las metástasis viscerales (pulmón, páncreas e hígado) podría aportar un beneficio global en SG o SCE comparado con la resección incompleta o la abstención de tratamiento local (40,75 meses vs. 14,8 meses.) El tratamiento de las metástasis óseas, con radioterapia¹³⁸ o mediante cirugía¹³⁹, también se asocia a un aumento de la SCE comparado con la no intervención (88% vs 17% para la SCE a 3 años en el tratamiento con IGRT y 36 % vs 8 % en los pacientes operados). El tratamiento de las metástasis cerebrales¹⁴⁰ ofrece ventajas en cuanto a control sintomático aunque su impacto sobre la supervivencia es limitado, mostrándose superior el tratamiento con radiocirugía combinada con radioterapia holocraneal frente a ambos tratamientos por separado. Aunque parece existir un beneficio en supervivencia y en control sintomático en aquellos pacientes con tratamiento de las metástasis, estos datos deben ser interpretados con cautela teniendo en cuenta lo heterogéneo de los estudios, la variabilidad de los tratamientos sistémicos aplicados en cada caso y el sesgo inducido por la interferencia de los tratamientos concomitantes. No obstante, aquellos pacientes con una resección completa de las metástasis y respuesta completa al tratamiento sistémico pueden beneficiarse de un intervalo libre de tratamiento. En un estudio no comparativo, el grupo del Hospital Gustave Roussy, describe, con una mediana de seguimiento de 10,7 meses, un 48 % de pacientes libres de enfermedad una vez interrumpido el tratamiento sistémico¹⁴¹; por tanto, el tratamiento local podría tener un papel en el retraso del reinicio del tratamiento, disminuyendo así la toxicidad asociada al mismo. Se debe realizar una selección de los candidatos, considerando especialmente aquellos con un número reducido de lesiones, metástasis metacrónicas después de un periodo largo sin enfermedad y buen estado de salud¹⁴².

1.1.6.8 *Tratamiento sistémico*

1.1.6.8.1 *Adyuvancia en CCR*

Múltiples EC con inhibidores de mTOR y fármacos antiangiogénicos han intentado establecer la utilidad del tratamiento adyuvante, especialmente en pacientes con alto riesgo de

INTRODUCCIÓN

recidiva o metástasis después del tratamiento local. Los datos son conflictivos, con tres EC prospectivos aleatorizados arrojando datos contradictorios. Ninguno de ellos ha demostrado un aumento en supervivencia, solo uno aporta un beneficio en SLP a expensas de una elevada toxicidad.

El estudio ASSURE¹⁴³ aleatorizó a 1943 pacientes con CCR a recibir sorafenib vs sunitinib vs placebo después de la cirugía, sin obtener una ventaja en SLP ni SG en ninguna de las ramas de tratamiento. El estudio incluyó todas las histologías de CCR (79% CCRcc). La SLP fue de 5,8 años en el brazo de sunitinib (HR 1,02, 97,5% IC 0,85–1,23, p=0,8038), 6,1 años para sorafenib (HR 0,97, 97,5% IC 0,80–1,17, p=0,7184), y 6,6 años en el grupo placebo. Los datos se analizaron sobre un análisis intermedio del 62 % de los pacientes en 2015 y posteriormente en 2018 se realizó un subanálisis sobre un subgrupo de alto riesgo (pT3-4 o N+) , incluyendo únicamente CCRcc obteniendo resultados similares, sin evidencia de beneficio clínico¹⁴⁴. La tasa de efectos adversos en la rama experimental fue considerable, incluyendo Síndrome mano pie en 15% de los pacientes con sunitinib y 33 % con sorafenib, hipertensión 17 % y una tasa total de efectos adversos grado 3 o mayor en más del 55 % de los pacientes de la rama experimental.

El estudio PROTECT¹⁴⁵ incluyó a 1135 pacientes con CCRcc, estadios T2 y superiores, incluyendo N+, a recibir pazopanib 800 mg vs placebo, estableciendo la SLP como objetivo primario del estudio. La dosis de pazopanib tuvo que ser reducida a 600 mg después de 403 pacientes reclutados por toxicidad hepática (elevación de transaminasas 17 %). En el análisis de SLP por intención de tratar no fue significativo para la dosis de 600 mg (HR: 0,86; 95% IC: 0,7-1,06; p = 0,16), aunque se observó un beneficio a dosis de 800 mg (HR: 0,69; 95% IC: 0,61-0,94; p = 0,02). Tampoco se demostró aumento de la SG (HR: 0,79 95% IC 0,57-1,09, p = 0,16).

El único ensayo que obtiene resultados positivos en este contexto de la enfermedad es el S-TRAC¹⁴⁶ que incluye 615 pacientes con CCR (99% CCRcc) con alto riesgo de recurrencia tras la cirugía (T3-4 o N+) aleatorizados 1:1 a sunitinib vs placebo. Se obtuvo un beneficio en SLP en los pacientes asignados a sunitinib (HR: 0,76; 95% IC: 0,59-0,98; p = 0,03) con datos inmaduros para SG. Este beneficio no está exento de efectos adversos en un 60,5 % de los pacientes, con toxicidades grado 3-4 (diarrea, anorexia, eritrodisestesia palmoplantar, neutropenia, hipertensión y trombocitopenia) lo que conlleva un deterioro importante en la calidad de vida.

En nuestro centro, con el objetivo de evaluar los datos del S-TRAC eran extrapolables a nuestra población, realizamos un estudio exploratorio con el fin de localizar en nuestra cohorte de pacientes, aquellos posibles candidatos a tratamiento adyuvante según criterios S-TRAC¹⁴⁷. Un 31 % de nuestra población cumplía los criterios de inclusión del estudio, con una proporción

INTRODUCCIÓN

de pacientes libres de enfermedad a los 5 años mayor que la rama placebo del S-TRAC (73 % vs. 51 %). Aunque estos datos pueden atribuirse a un menor tiempo de seguimiento y una proporción menor de pacientes de mal pronóstico según el modelo UISS (UCLA Integrated Staging System), es necesario mejorar los sistemas de selección de pacientes adaptándolos a las nuevas terapias y posiblemente mejorando el conocimiento de la biología tumoral e incorporando factores moleculares a los modelos actuales.

Datos extraídos de un metaanálisis¹⁴⁸ que compara los tres estudios, no demuestra el beneficio en SLP (HR: 0,92; 95 % IC: 0,82-1,03, p=0,16) ni SG (HR: 0,98, 95% IC: 0,84-1,15, p=0,84) de la terapia adyuvante con antiangiogénicos inhibidores tirosin kinasa (TKI) en pacientes de alto riesgo de recidiva tras la cirugía.

Por tanto, no existe actualmente evidencia de un beneficio en el uso de inhibidores de VEGFR e inhibidores de tirosin-quinasa (TKI) en el escenario del tratamiento adyuvante en pacientes de alto riesgo después de la cirugía. Con el desarrollo de la inmunoterapia en los últimos años, y el beneficio demostrado en la enfermedad metastásica, es muy probable que estos resultados varíen con la introducción de nuevas terapias. Una mejor selección de pacientes con la ayuda de modelos pronósticos podría ser útil para justificar aquellas poblaciones en las que existiría un margen de beneficio para la terapia adyuvante.

1.1.6.8.2 Tratamiento sistémico del CCR metastásico (CCRM)

El CCR se considera un tumor quimioresistente, salvo en tumores sarcomatoides o rápidamente progresivos en los que el tratamiento con gemcitabina y doxorrubicina puede ser una alternativa¹⁴⁹. La mayoría de los ensayos clínicos en CCRM se ha realizado en pacientes con CCRcc.

Con el desarrollo de las terapias dirigidas, el pronóstico del CCRM ha mejorado sustancialmente en las últimas décadas. Se han desarrollado modelos de riesgo con el fin de estratificar a los pacientes en función de parámetros clínicos, que puedan servir de ayuda en la toma de decisiones, tanto de estimación de supervivencia como de elección de tratamiento según un grupo de riesgo determinado. Los más extendidos son el MSKCC¹⁵⁰ y el IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium)¹⁵¹. El modelo pronóstico del grupo del MSKCC dirigido por Motzer identificó cinco predictores de mortalidad (estado funcional de Karnofsky, LDH, cifras de hemoglobina, hipercalcemia y tiempo desde el diagnóstico hasta la nefrectomía). Estratifica a los pacientes en tres grupos pronósticos en función del número de factores de riesgo presentes, con un impacto en la supervivencia media. Aquellos pacientes con

INTRODUCCIÓN

0-1 factores de riesgo se consideran de buen pronóstico, 1-2 pronóstico intermedio y más de dos factores de riesgo, peor pronóstico; con supervivencias que oscilan entre 26 meses en el grupo de buen pronóstico frente a 7 meses en los de mal pronóstico. El modelo MSKCC se realizó en la era de las citoquinas, con el desarrollo de las terapias dirigidas, el IMDC añadió al modelo el recuento de neutrófilos y plaquetas, eliminando los valores de LDH. Estos dos modelos han sido ampliamente utilizados en el desarrollo de los ensayos clínicos para el tratamiento del CCRm. Tanto el grupo del MSKCC como el IMDC han adaptado sus modelos para ampliar su aplicabilidad a tratamientos de segunda línea.

Factores pronósticos en CCR avanzado	
Criterios de Motzer (MSKCC 2002)	
Índice Karnofsky	<80%
Tiempo desde diagnóstico	< 12 meses
Hemoglobina	< límite bajo del rango de referencia
LDH	> 1,5x límite alto del rango de referencia
Calcio sérico corregido	>10 mg/dl
Criterios de Heng (IMDC 2009)	
Índice Karnofsky	<80%
Tiempo desde diagnóstico	< 12 meses
Hemoglobina	< límite bajo del rango de referencia
Calcio sérico corregido	>10 mg/dl
Neutrófilos	> límite alto del rango de referencia
Plaquetas	> límite alto del rango de referencia

Tabla 8: Factores pronósticos en CCR: Modificada de Motzer y Heng

1.1.6.8.2.1 Inmunoterapia

Las citoquinas como la interleucina-2 (IL-2) o el interferón alfa (INF-a) llegan a alcanzar tasas de respuesta entre el 14-25 % con una elevada toxicidad¹⁵². La combinación de INF con bevacizumab frente a IFN¹⁵³ en monoterapia ofrece un aumento de la SLP de aproximadamente 5 meses sin impacto en la SG. Actualmente su valor es histórico y han sido superadas por las terapias dirigidas¹⁵⁴.

El desarrollo de vacunas para el tratamiento del CCRm no ha obtenido los resultados deseables^{155,156}. Existen estudios de combinación de vacunas con sunitinib frente a sunitinib en monoterapia, sin diferencias significativas en SG y una aparición de efectos adversos grado 3 o mayor del 57 %. Algunos ensayos clínicos en esta área siguen en marcha¹⁵⁷.

INTRODUCCIÓN

La terapia dirigida frente a los Inhibidores del Punto de Control del sistema inmunitario (Immune checkpoints inhibitors: ICIs) ha cambiado el paradigma del tratamiento en primera línea del CCRm. Se han desarrollado terapias dirigidas a las proteínas de puntos de control, como el ligando de muerte programada PD-L1 (en las células tumorales) y PD-1 (en los linfocitos T). La unión de PD-L1 a PD-1 impide que los linfocitos T destruyan las células tumorales. El bloqueo de la unión de PD-L1 con PD-1 mediante un inhibidor de puntos de control inmunitario (anti-PD-L1 o anti-PD-1) permite que los linfocitos T se activen. De similar manera, el antígeno 4 asociado a los linfocitos T citotóxicos (CTLA-4) modula la respuesta inmune celular. Cuando el receptor del linfocito T (TCR) se une al antígeno y a las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) en la célula presentadora de antígeno y CD28 se une a B7-1/B7-2 en la célula presentadora de antígeno, los linfocitos T se activan. El bloqueo de la unión de B7-1/B7-2 con CTLA-4 con un ICI (anticuerpo anti-CTLA-4) activa los linfocitos T citotóxicos.

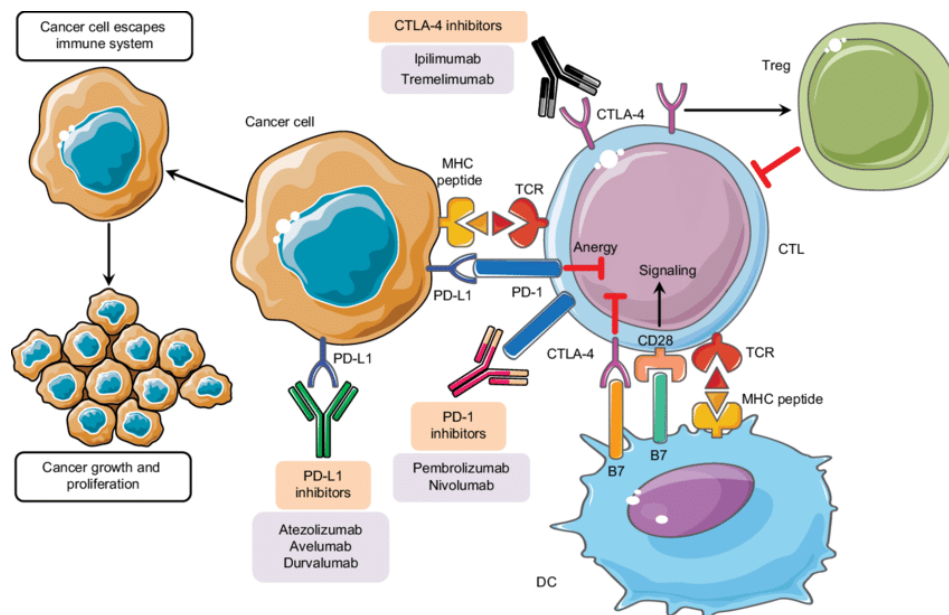


Figura 3: Inhibidores del punto de control del sistema inmune

La unión de PD-L1 en la célula tumoral a PD-1 en la superficie del linfocito T bloquea la destrucción de la célula tumoral por parte del sistema inmune. La inhibición de este sistema permite la acción antitumoral de los linfocitos T. Asimismo, la unión de CTLA-4 a B7 en la célula presentadora de antígeno impide la activación del linfocito T.

Varios ensayos clínicos fase III han evaluado la eficacia de los ICIs en combinación en primera línea de CCRm. El estudio CheckMate-214¹⁵⁸ aleatoriza 1096 pacientes con CCRm o avanzado sin tratamiento previo, de los cuales 847, pertenecen al grupo de intermedio-mal pronóstico, a recibir la combinación nivolumab (anticuerpo anti PD-1) con ipilimumab (anti CTLA-4) frente a sunitinib. Los objetivos primarios fueron SG, SLP y tasa de respuesta objetiva en el grupo de intermedio-mal pronóstico. La mediana de SG no se alcanzó en el grupo de

INTRODUCCIÓN

combinación frente a los 26 meses en el grupo de sunitinib (HR 0,63; IC 99,8% 0,44–0,89, $p < 0,001$), con un aumento de la SG a los 18 meses en el brazo de combinación (75 % vs 60%). No se cumplió el objetivo de SLP (11,6 vs 8,4 m; HR 0,82; IC 99,1% 0,64–1,05, $p = 0,03$), realizándose un estudio exploratorio, analizando los pacientes con perfil de riesgo favorable en los que se demuestra un beneficio en SLP con el tratamiento con sunitinib. El beneficio en SG se obtiene independientemente de la expresión de PD-L1, aunque la magnitud del efecto es mayor en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (HR 0,45 vs 0,73). La expresión de PD-L1 también se asoció con mejores tasas de respuesta y SLP (HR: 0,48 95% IC : 0,28-0,82). Por tanto, la expresión de PD-L1 podría considerarse un factor predictivo de SLP. Se obtuvo una respuesta completa en el 16 % de los pacientes de riesgo desfavorable-intermedio tratados en combinación. La tasa de efectos adversos ≥ 3 fue del 15 %. El tratamiento combinado nivolumab-ipilimumab se ha aprobado por las agencias reguladoras para el tratamiento del CCRm de intermedio-mal pronóstico, con independencia de la expresión de PD-L1.

El IMmotion 151¹⁵⁹ es otro estudio fase III que evalúa en 915 pacientes la combinación de atezolizumab (anti PD-L1) con bevacizumab frente a monoterapia con sunitinib en CCRm sin tratamiento previo. El 40 % de los pacientes tenía una expresión de PD-L1 $\geq 1\%$. En los pacientes PD-L1 +, la SLP fue de 11,2 meses frente a 7,7 en el grupo de sunitinib (HR 0,74, IC 95% IC 0,57–0,96]; $p=0,02$). Los datos de SG fueron inmaduros en el momento del análisis. 40% de los pacientes tratados en combinación presentaron efectos adversos grado 3-4 en comparación con el 54 % en el brazo de sunitinib.

En 2019 se publicaron los datos del estudio JAVELIN⁷¹, se aleatorizaron 1:1 pacientes con CCR avanzado, que incluían pacientes de todos los grupos pronósticos MSKCC/IMDC, a recibir tratamiento con avelumab + axitinib frente sunitinib en primera línea. Los pacientes con expresión de PD-L1 (PD-L1 $\geq 1\%$) que recibieron tratamiento combinado presentaron un SLP significativamente superior al grupo de sunitinib (13,8 meses vs 7,2 meses HR 0,61), aunque el efecto beneficioso del tratamiento combinado se observó en ambos brazos del estudio. La tasa de respuesta objetiva fue del 55 % en el grupo de avelumab-axitinib y del 25,5 % con sunitinib. La tasa de efectos adversos grado 3 o superior fue similar en ambos grupos. El porcentaje de pacientes que tenían expresión de PD-L1 fue del 69%.

Existen varios estudios en marcha con ICIs en combinación, que junto con los datos inmaduros del IMmotion 151, pueden cambiar el esquema del tratamiento del CCR en los próximos años.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.8.2.2 Terapias dirigidas

La angiogénesis es un evento clave en el desarrollo de CCR. En condiciones de hipoxia se induce la expresión de factores de transcripción como el factor inducible por hipoxia (HIF). HIF activa la expresión de factores proangiogénicos como el VEGF o el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF). La activación de la angiogénesis favorece la proliferación tumoral, por ello, las principales terapias en CCR tienen como objetivo inhibir este proceso.

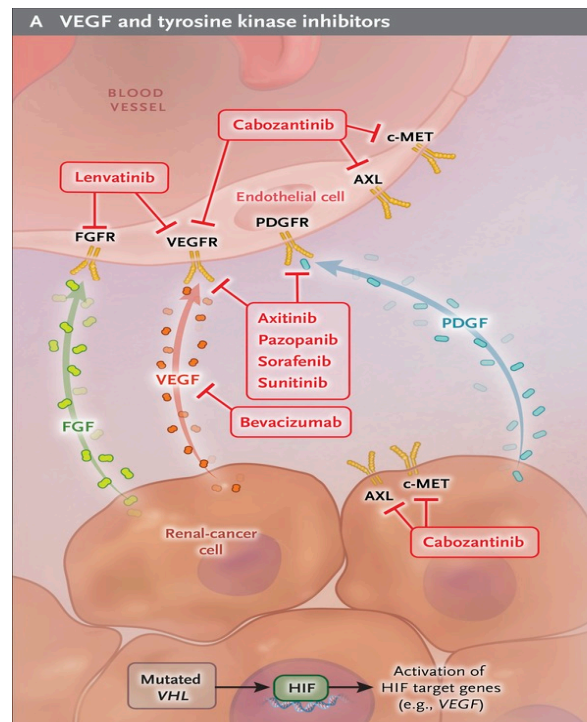


Figura 4: Mecanismo de acción de los inhibidores de VEGF y TKI.

Modificada de Choueiri et al¹⁶⁰. Ante la presencia de VHL mutado, la acumulación de HIF induce la expresión de factores de crecimiento que favorecen la proliferación tumoral como VEGFR o PDGFR; así como genes que activan vías relacionadas con la proliferación celular. El bloqueo de esta señalización es fundamental en el desarrollo de terapias dirigidas.

1.1.6.8.2.2.1 Inhibidores de Tirosina Quinasa

Los TKI actúan uniéndose al receptor de los factores proangiogénicos y bloqueando la señalización celular.

El tratamiento antiangiogénico es capaz de normalizar la vascularización tumoral en 48 horas tras el inicio del tratamiento. Estudios sugieren que el tratamiento combinado con inmunoterapia establece un efecto sinérgico al combinar el restablecimiento de la circulación

INTRODUCCIÓN

normal con la activación de los linfocitos T, mejorando así el efecto de los tratamientos inmunológicos¹⁶¹.

Sunitinib ha sido el TKI oral más utilizado. El estudio pivotal en primera línea se realizó frente a INF, con un aumento de la SG de 26,4 meses frente a 21,8 meses. La SLP también se mostró significativamente superior en la rama de sunitinib (11 vs 5 meses, $p < 0,001$)¹⁶².

Pazopanib es otro inhibidor oral de la angiogénesis. Se comparó su eficacia frente a placebo en pacientes sin tratamiento previo y tratados con citoquinas, demostrando un aumento de la SLP en ambos grupos (9,2 vs 4,2 en tratados frente a placebo), que se mantenía analizando ambos subgrupos por separado (11,2 vs 2,8 meses en pacientes sin tratamiento previo y 7,4 vs 4,2 meses en los tratados previamente), con un mayor beneficio en aquellos pacientes no tratados con anterioridad¹⁶³. Posteriormente, el estudio de no inferioridad COMPARZ¹⁶⁴, comparó pazopanib con sunitinib. Los resultados fueron de no inferioridad de pazopanib frente a sunitinib con una SLP de 8,3 vs 9,5 meses para pazopanib y sunitinib respectivamente (HR 1,05, 0,90–1,22). El perfil de efectos adversos de ambos fármacos es diferente, los pacientes tratados con sunitinib presentaron mayor incidencia de toxicidad hematológica, fatiga y síndrome mano-pie grado 3-4; mientras que la toxicidad hepática fue mayor en el grupo de pazopanib. Según la preferencia del paciente, en el estudio PISCES¹⁶⁵ un 70% de los pacientes prefirió el tratamiento con pazopanib frente al 22 % con sunitinib, basándose en una mejor calidad de vida y menor fatiga.

Sorafenib es un TKI multiquinasa con actividad antiangiogénica y antitumoral. Ha demostrado aumento de la SLP de 5,5 frente a 2,8 meses en pacientes resistentes a citoquinas en un estudio fase III frente a placebo¹⁶⁶; sin embargo los estudios en primera línea comparado con INF no demostraron beneficio alguno¹⁶⁷.

Cabozantinib¹⁶² tiene actividad frente a VEGF, MET y AXL. Se ha comparado frente a everolimus en pacientes progresores a anti VEGF en el estudio fase III METEOR. Se incluyeron pacientes de todos los grupos pronósticos. Con una mediana de seguimiento de 18,7 meses, el tratamiento con cabozantinib aumentó la SG de 16,5 a 21,4 meses, retrasó el tiempo hasta la progresión (7,4 vs. 3,9 meses) y mejoró la respuesta objetiva en comparación con el grupo control; motivo por el que se ha posicionado como fármaco de elección en segunda línea de CCRm

El estudio fase II CABOSUN¹⁶⁸ enfrentó cabozantinib frente a sunitinib en 157 pacientes de intermedio o mal pronóstico según criterios IMDC no tratados previamente. 33 % de los

INTRODUCCIÓN

pacientes tratados con cabozantinib mostraron una respuesta global objetiva frente 12 % de los tratados con sunitinib. Resultados a favor de cabozantinib se obtuvieron también en SLP (8,2 vs 5,6), con un 34 % de reducción del riesgo de muerte o progresión. La toxicidad fue alta, con un 70% global de efectos adversos grado 3-4.

Tivozanib¹⁶⁹ inhibe VEGFR1, VEGFR2 y VEGFR3. Ha sido evaluado en pacientes con CCRm sometidos a nefrectomía, en un ensayo fase III, en comparación con sorafenib. A pesar de una mejor SLP y respuesta objetiva, la SG fue superior en el grupo de sorafenib, El 63 % de los pacientes en el grupo de sorafenib recibió otros tratamientos a la progresión frente a solo un 13 % de los pacientes con tivozanib, lo que puede explicar la diferencia en SG.

Axitinib, al igual que tivozanib, es un inhibidor de VEGFR 1, VEGFR2 y VEGFR3. En el tratamiento en primera línea, no ha demostrado beneficio frente a sorafenib¹⁷⁰. En el estudio AXIS¹⁷¹ se evaluó su eficacia en segunda línea en comparación con sorafenib con un aumento de la SLP de 6,7 vs. 4,7 y un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes tratados con citoquinas en primera línea respecto a los tratados con sunitinib. Los efectos adversos grado 3 fueron frecuentes (hipertensión, fatiga, diarrea)

Lenvantinib¹⁷² es un multi inhibidor de tirosin kinasa con actividad frente a VEGFR, FGFR, PDGFR y RET. Su actividad se está evaluando sobre todo en estudios en combinación con everolimus e inmunoterapia.

1.1.6.8.2.2.2 *Anticuerpos monoclonales contra VEGF*

El mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales se basa en su unión directa a los factores proangiogénicos circulantes o a sus receptores.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la acción del VEGF. El estudio AVOREN¹⁷³ comparó el tratamiento en combinación con bevacizumab + INF frente INF en monoterapia. El objetivo primario del estudio fue la SG, sin diferencias significativas entre ambos grupos (23,3 vs 21,3 meses), sin embargo, sí se alcanzó el objetivo de mejoría en la SLP (10,2 vs 5,4 meses). Un estudio similar, el CALGB 90206¹⁵³, tampoco demostró beneficio en SG a pesar de un aumento de SLP de 8,5 frente a 5,2 meses. Estos datos pueden deberse al sobrecruzamiento de pacientes del grupo de INF en monoterapia a la rama de bevacizumab y al efecto de los tratamientos a la progresión en los datos de supervivencia global. Por este motivo, la SLP se considera un objetivo robusto y que ha justificado la aprobación de fármacos en estos estadios de la enfermedad.

INTRODUCCIÓN

1.1.6.8.2.2.3 Inhibidores de mTOR

La vía de señalización PI3-K/Akt/Mtor es un elemento clave en el desarrollo del CCR. La expresión de mTOR se regula por factores de crecimiento o por la mutación o pérdida del gen supresor de tumores PTEN. La activación de mTOR conlleva un aumento de la expresión de HIF-1 y otros factores iniciadores de la tumorigénesis.

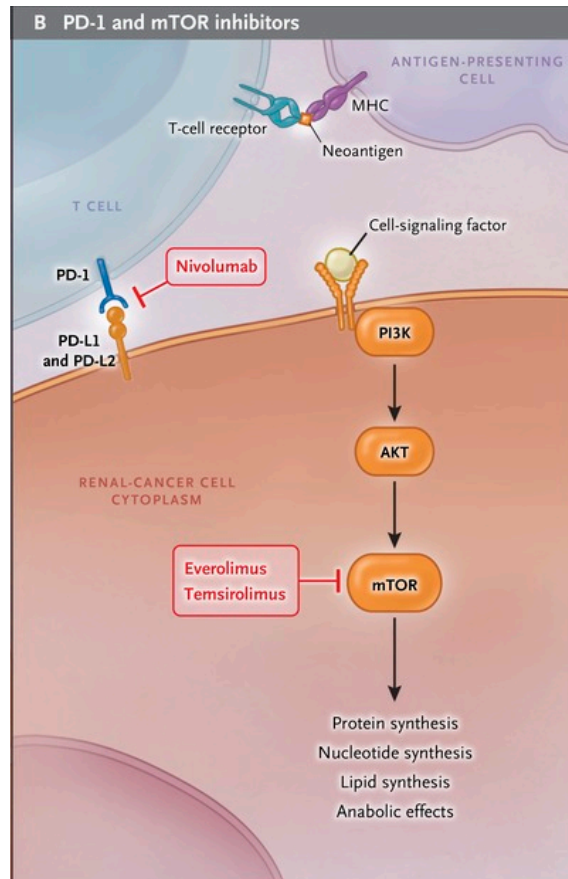


Figura 5: Mecanismo de acción de los inhibidores de mTOR.

Modificada de Choueiri TK et al¹⁶⁰. Las alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR llevan a una activación permanente de mTOR que implica la síntesis de factores necesarios para el desarrollo y la proliferación tumoral. La inhibición de mTOR, el último eslabón de la cascada impide esta activación constitutiva.

Temsirolimus en monoterapia se comparó con INF en monoterapia y en combinación con temsirolimus en pacientes de mal pronóstico, siendo el tratamiento con temsirolimus en monoterapia eficaz, con un aumento de la SG de 10,9 vs 7,3 meses en primera línea¹⁷⁴. El uso de temsirolimus a la progresión con inhibidores de VEGF o TKI no ha demostrado beneficio¹⁷⁵.

INTRODUCCIÓN

Everolimus es un inhibidor oral de mTOR aprobado en segunda línea tras el fracaso de TKI¹⁷⁶. Consigue un aumento de SLP de 4,9 vs. 1,9 meses en el grupo de placebo y una respuesta global objetiva escasa, del 1,8 %; sin diferencias en cuanto a SG, con un sobrecruzamiento elevado (80%) entre grupos como factor de confusión.

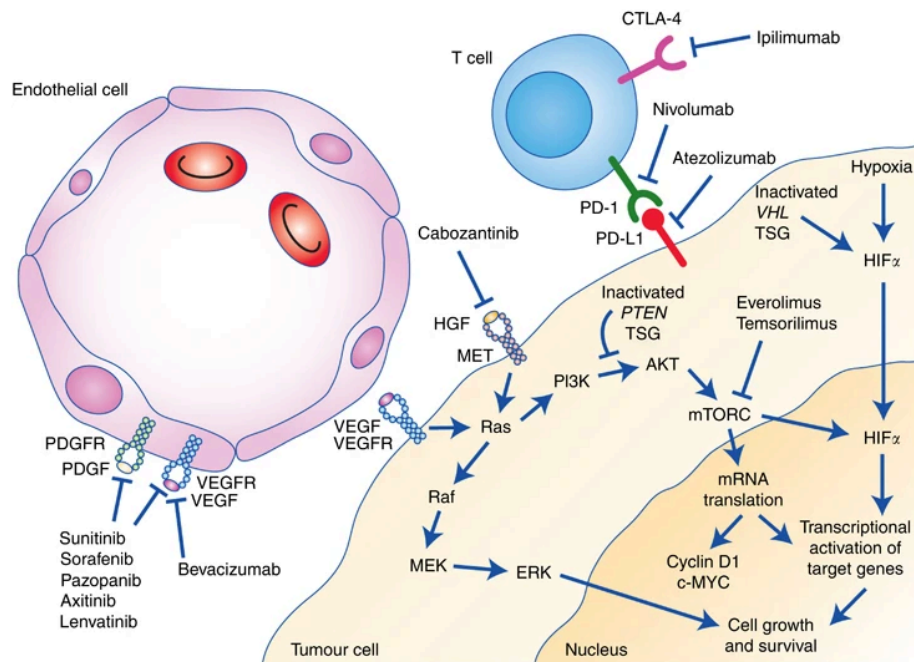


Figura 6: Esquema de las dianas terapéuticas en CCR.
Greef et al¹⁷⁷

En la figura se resumen las interacciones entre el sistema inmune, los factores de crecimiento celulares y las mutaciones genéticas que inducen cambios en las cascadas moleculares que activan en último lugar la proliferación de las células tumorales.

1.2 FACTORES PRONÓSTICOS

Un factor pronóstico es aquel que aporta información sobre la supervivencia del paciente y su evolución independientemente de la intervención realizada sobre la enfermedad, mientras que un factor predictivo informa sobre la posibilidad de un beneficio o toxicidad derivado de una intervención concreta¹⁷⁸. En el seguimiento de los pacientes con CCR no hay un esquema establecido, sino que se han propuesto modelos de vigilancia en función de grupos de riesgo. El urólogo debe ser capaz de identificar la recurrencia local, contralateral o la aparición de metástasis a distancia, a pesar de que no existe evidencia de que el diagnóstico temprano de la recidiva mejore la supervivencia frente a los pacientes con diagnóstico tardío. Sin embargo, los pacientes en los que se realiza seguimiento tienen supervivencias más largas¹⁷⁹. Los factores pronósticos pretenden diferenciar subgrupos de pacientes con características clínicas (síntomas, estado general), anatómicas (TNM), histológicas (grado nuclear y subtipo histológico) y

INTRODUCCIÓN

moleculares diferenciadas¹⁸⁰, que identifiquen perfiles concretos de evolución de la enfermedad para así poder individualizar el seguimiento y adaptar los tratamientos. Clásicamente se han estudiado de forma separada los factores pronósticos en CCR metastásico y no metastásico.

1.2.1 Factores pronósticos en CCR no metastásico

El CCR es una enfermedad heterogénea y con un pronóstico variable. Por ello, es necesario identificar aquellos factores que permitan inferir un riesgo individualizado para así poder diseñar una estrategia de tratamiento y seguimiento. En el CCR localizado, la predicción de riesgos estimados es importante para la elección del tratamiento, que en este estadio de la enfermedad se realiza con intención curativa. En previsión de una mayor o menor agresividad podremos elegir en el amplio espectro de opciones terapéuticas, desde la vigilancia o las técnicas ablativas hasta la NR con o sin linfadenectomía. Asimismo, una estimación del riesgo de recurrencia es de utilidad para el asesoramiento de los pacientes y para individualizar el seguimiento. Las distintas variables se han agrupado en factores dependientes del tumor (anatómicos, histológicos, moleculares) y factores dependientes del paciente (factores clínicos). Ninguno de ellos de forma aislada puede utilizarse para la toma de decisiones, sin embargo, su inclusión en modelos integrados aumenta su capacidad pronóstica.

a. Anatómicos:

El sistema TNM (tamaño, ganglios, metástasis) se utiliza de manera estandarizada para la clasificación de todos los tumores. La última actualización se realizó en 2017¹⁸¹. Incluye características como el tamaño tumoral, la invasión capsular, vascular y adrenal; y la afectación ganglionar y metástasis a distancia. A mayor estadio T, mayor riesgo de aparición de adenopatías y metástasis y, por tanto, peor pronóstico. La diferenciación entre tumores T1 en dos subgrupos (T1a y T1b) con el punto de corte de 4 cm se ha utilizado durante años para proponer un límite para la cirugía conservadora, aunque con el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica este límite se ha sobrepasado y actualmente tumores mayores de 4 cm son asumibles para tratamiento conservador si es técnicamente posible. Es en estas lesiones menores de 4 cm donde deben tenerse en cuenta factores predictores de posible progresión, al ser estas lesiones las candidatas a tratamientos conservadores. En cuanto a la vigilancia activa, el tamaño (>3cm) y la tasa de crecimiento¹⁸² (>0,5 cm/año) son los principales factores predictores de progresión. También se ha relacionado con una mayor tasa de progresión el subtipo histológico células claras y aquellos tumores de alto grado nuclear, aunque este dato es más controvertido¹⁸³. En los tratamientos ablativos, la definición de recurrencia varía entre los distintos estudios (tamaño, captación en las pruebas de imagen), aunque con controversia, el riesgo de progresión

INTRODUCCIÓN

se asocia al tamaño de la lesión tratada (>3cm) y la distancia de la lesión a la piel, sobre todo debido a la persistencia enfermedad residual no tratada durante el procedimiento¹⁴⁹. La relevancia clínica de la diferenciación entre tumores T2 ha sido cuestionada y la división entre tumores mayores o menores de 10 cm parece no ser relevante en cuanto a pronóstico¹⁸⁴. En cuanto al T3, parecen existir diferencias pronosticas entre la invasión de la grasa perirrenal y la invasión de la grasa del seno, que conllevaría peor pronóstico¹⁸⁵. Sin embargo, ambas se incluyen en el mismo grupo (T3a). Asimismo, la invasión de la glándula adrenal ha sido reclasificada desde la antigua clasificación de 2002, pasando de T3a a T4 por su implicación pronóstica.^{186,187}

b. Histológicos:

El grado nuclear de Fuhrman¹⁸⁸, basado en el contenido y aspecto del núcleo es el sistema más utilizado. Su reproducibilidad y el grado de acuerdo intra e interobservador ha sido validado en numerosos trabajos y es un factor pronostico independiente fuertemente establecido. El impacto del subtipo histológico como factor pronóstico es controvertido. No se pueden comparar los estudios al respecto debido a la diferencia en la incidencia de los distintos tipos y el pequeño tamaño muestral de los análisis en aquellos tumores de menor incidencia como el papilar y el cromóforo. En el análisis univariante, el subtipo células claras tiene peor pronóstico que el papilar y el cromóforo; pero al realizar el análisis multivariante y teniendo en cuenta el estadio y el grado, éstos tienen mayor relevancia pronóstica que el propio subtipo histológico de manera aislada¹⁸⁹. El CCRp se divide en dos grupos, con diferente pronóstico, mientras que el tipo 1 corresponde habitualmente a tumores de bajo grado y multifocales con buen pronóstico; el tipo 2 se asocia a tumores de más alto grado y con un mayor riesgo de metástasis. El carcinoma de túbulos colectores o de Bellini, tiene un pronóstico desfavorable a corto plazo, con desarrollo precoz de metástasis y una supervivencia corta. La presencia de componente sarcomatoide en cualquiera de los subtipos constituye por sí sola un factor independiente de mal pronóstico y una mayor expresión de p53. La necrosis tumoral también es un factor bien establecido de peor pronóstico¹⁹⁰.

c. Clínicos:

El performance status (PS), establecido con escalas como la ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) o el Índice de Karnofsky (IK) se asocia a un peor pronóstico cuanto peor es el estado funcional. Además, es un indicador de mala respuesta al tratamiento médico en tumores metastásicos. La presencia de síntomas locales o síndromes paraneoplásicos también ensombrece el pronóstico al correlacionarse de manera directa con una mayor invasión local y

INTRODUCCIÓN

mayor probabilidad de metástasis a distancia. La presentación incidental frente a la aparición de síntomas es un factor pronóstico independiente en el análisis multivariante para la SCE¹⁹¹.

d. **Moleculares:**

Los avances en diagnóstico molecular derivados de los estudios translacionales y del mejor conocimiento de la biología molecular del cáncer ha permitido identificar las vías y los mecanismos mediante los cuales el tumor progresa y, por tanto, identificando dianas diagnósticas y terapéuticas. Se han investigado numerosos marcadores en tejido y sangre periférica como posibles factores pronósticos, con resultados poco concluyentes para su aplicación en la práctica clínica. Los estudios de marcadores en orina son escasos.

Existen numerosos genes implicados en el desarrollo del CCR, tanto esporádico como familiar, de ellos, el más importante es el VHL, que se encuentra mutado en el 50% de los CCR. Las mutaciones en el eje PTEN/PI3K/mTOR llevan a la activación permanente del complejo mTOR, implicado en el desarrollo y la progresión del CCR. Las alteraciones epigenéticas también son factores críticos para el crecimiento tumoral, por ello, genes implicados en la remodelación de la cromatina como PBRM1 o BAP1 tienen un papel importante en la carcinogénesis. Estas alteraciones genéticas resultan en cambios en la expresión celular claves para el desarrollo del CCR y su conocimiento es fundamental para el desarrollo de terapias dirigidas¹⁹². A continuación se algunas de las alteraciones genómicas y de vías moleculares más relevantes.

i. **Alteraciones genómicas:**

-VHL y HIF1 α : La pérdida del gen supresor de tumores VHL es un evento que ocurre en las fases iniciales del CCR¹⁹³. Las mutaciones de VHL ocurren en el CCR hereditario y en el 50 % de los CCR esporádicos. Es un gen localizado en el cromosoma 3p con una herencia autosómica dominante. El conocimiento de la enfermedad de VHL ha contribuido a aclarar la patogénesis del CCRcc. Los individuos con enfermedad de VHL heredan una copia inactivada del gen VHL y a lo largo de su vida tienen una mutación somática que inactiva el alelo "wild type", desarrollando a edades tempranas CCR bilaterales, angiomas retinianos y hemangiomas en el sistema nervioso central¹⁹⁴. La proteína resultante de la transcripción del gen VHL tiene un papel importante en la respuesta celular a la hipoxia. Las mutaciones de VHL originan una acumulación de factor inducible por hipoxia (HIF1-a) que hace que se sobreexpresen VEGF y mediadores de la angiogénesis (Platelet derived growth factor, anhidrasa carbónica IX,

INTRODUCCIÓN

eritropoyetina). El valor clínico de las mutaciones de VHL es dudoso y los resultados de estudios que relacionan la inactivación de VHL con el pronóstico de la enfermedad son contradictorios. Aunque la tendencia en la literatura es hacia la asociación de la pérdida de VHL con un peor pronóstico^{195,196}, otros estudios han sugerido un mejor pronóstico en aquellos tumores con inactivación de VHL^{197,198} o no han mostrado relación^{199,200}.

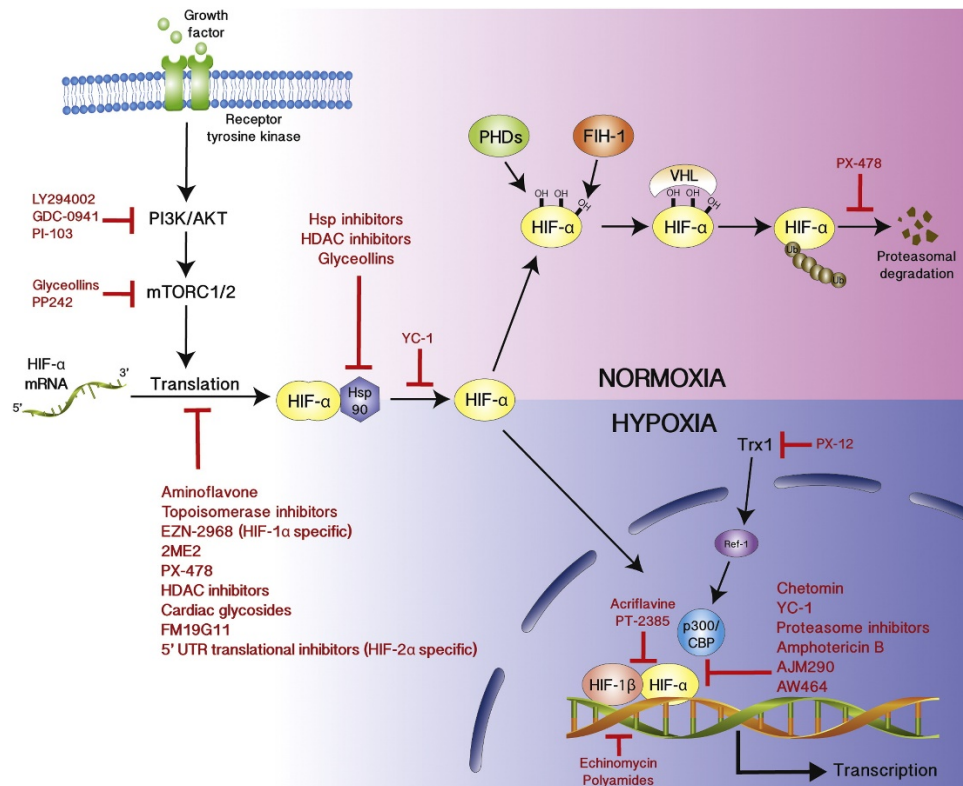


Figura 7: Mecanismo acción de acumulación de HIF α en condiciones de hipoxia. Wigerup C et al²⁰¹. En condiciones normales, el HIF α es degradado por el proteasoma. La mutación de VHL induce una acumulación de HIF no degradado en condiciones de hipoxia, con una activación permanente de la transcripción de factores relacionados con la angiogénesis.

-Alteraciones epigenéticas: El avance en la secuenciación del genoma humano (GWAS) ha permitido la identificación de numerosas alteraciones cromosómicas, polimorfismos de nucleótidos simples (SNPs), miRNA y alteraciones epigenéticas como la metilación del DNA que contribuyen a la incorporación de factores moleculares que mejoran la información diagnóstica y pronóstica en el CCR.

Las metilaciones del DNA, son procesos implicados en la carcinogénesis y se producen dentro de segmentos denominados islas CpG. Estas metilaciones de CpG también se han estudiado en CCRcc, correspondiendo con la expresión

INTRODUCCIÓN

de genes (FOXE3, PITX1, RIN1, TWF2 y EHBP1L1) que regulan la progresión tumoral, la respuesta inmune, la proliferación celular y la transición epitelio mesénquima; y permiten establecer distintos grupos de riesgo que se mantienen incluso después de ajustar el riesgo según factores clásicos como la edad, el TNM, grado nuclear y la presencia de necrosis²⁰².

-Marcadores de quimioresistencia¹⁸⁰: Se han identificado varios mecanismos de quimioresistencia que incluyen la sobreexpresión de genes de resistencia a múltiples drogas (MDR1) y sus proteínas asociadas (MRP). El CCR deriva de la superficie del túbulo proximal, cuyo tejido tiene una expresión constitucionalmente alta de glicoproteína-p, que es el producto del gen MDR 1, lo que explica la expresión de MDR1 de estos tumores. La baja expresión de MDR1 en CCR respecto a tejido sano se ha asociado a una menor SLE y SG²⁰³. La expresión de MDR-1 se asocia con el grado tumoral, por lo que tumores poco diferenciados tendrían una baja expresión de MDR-1; explicando los correlación entre bajos niveles de MDR-1 y peor pronóstico. Otros estudios no han demostrado un valor predictivo en la expresión de MDR1²⁰⁴. La expresión de MRP es baja en CCR en comparación con otros tumores y no se ha encontrado valor pronóstico²⁰⁵.

-p53: El gen supresor de tumores p53 es un regulador negativo del ciclo celular. Sus mutaciones se asocian a peor pronóstico en general²⁰⁶, aunque existen autores que no confirman esta asociación ²⁰⁷.

-Otras alteraciones cromosómicas: El 90 % de las mutaciones encontradas en el CCR asientan sobre el brazo corto del CRM 3. Se han descrito mutaciones en los genes PBRM1, BAP1 y SETD2, todos ellos implicados en la remodelación de la cromatina y la metilación de las histonas²⁰⁸. Estas mutaciones han demostrado ser factores pronósticos independientes de recurrencia^{209,210}.

Mutaciones de BAP-1 (proteína 1 asociada a BRCA-1), presente en el 15 % de los CCRcc se asocian a tumores de alto grado y confieren peor pronóstico que las de PBRM-1 (41 % de los CCRcc y asociadas a tumores de bajo grado); con una SG de 4,6 vs 10,6 años ($p=0,004$). Estas mutaciones suelen ser mutuamente excluyentes, presentando los pacientes con ambas mutaciones un pronóstico especialmente desfavorable²¹⁰. La mutación de BAP1 se asocia a una mayor

INTRODUCCIÓN

presencia de necrosis coagulativa en las piezas tumorales, factor conocido de mal pronóstico. Además, la mutación de BAP1 está ligada a la activación de mTORC1 de manera indirecta, lo que podría explicar su asociación con tumores de alto grado y peor pronóstico²¹¹. Tanto BAP1 como PBRM1 son genes supresores de tumores que precisan de la inactivación de sus dos alelos para iniciar su acción sobre la carcinogénesis. Probablemente el proceso se inicia con la inactivación de VHL como un evento temprano y posteriormente tiene lugar la mutación del alelo de BAP1 o PBRM1, resultando en dos subtipos de tumores de agresividad diferenciada según el gen mutado. BAP1 podría representar, por tanto, una diana terapéutica útil en el tratamiento del CCR.

La ganancia de regiones cromosómicas 7q, 8q y 20q y la pérdida de 9p,9q y 14 q se han asociado a peor supervivencia.

Paneles genómicos²¹² para estimar la recurrencia en tumores localizados a partir de la expresión de determinados genes, en su mayoría implicados en la vascularización, respuesta inmune, proliferación celular e inflamación; también han sido validados, aunque su uso no se ha implementado en la práctica clínica habitual.

ii. Alteraciones de las vías de señalización intracelular:

- **Vascular endothelial growth factor (VEGF):** La familia del VEGF incluye múltiples ligandos (VEGF-A, B, C, D, y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, así como tres receptores de tirosin quinasa (VEGFR-1, 2, 3), que forman parte de las vías de señalización celular que regulan la angiogénesis y linfogénesis. La expresión de VEGF se asocia con fenotipos más agresivos de la enfermedad²¹³. El VEGF en condiciones normales se encuentra suprimido por VHL, pero está sobreexpresado en CCR, promoviendo la angiogénesis, vasculogénesis, la proliferación endotelial, aumentando la permeabilidad vascular y promoviendo la migración celular e inhibiendo la apoptosis²¹⁴. Actualmente existen varios inhibidores de tirosin kinasa dirigidos al VEGF para el tratamiento del CCR avanzado y metastásico (sorafenib, sunitinib, axitinib y pazopanib) y un anticuerpo monoclonal anti-VEGF (bevacizumab)^{166,215-219}.

Pacientes con CCR muestran niveles elevados de VEGF en sangre y orina respecto a controles sanos²²⁰. Sin embargo, los resultados de distintos ensayos

INTRODUCCIÓN

clínicos que valoran el valor pronóstico de la expresión de VEGF en sangre y sus receptores son contradictorios²²¹. En pacientes tratados con nefrectomía, los niveles circulantes de VEGF no se asociaron con la SG²²⁰.

-PTEN: mTOR (mammalian target of rapamycin) es una quinasa que se sitúa por debajo de PI3K / Akt y está regulada por el gen supresor de tumores PTEN. Uno de los efectos de la activación de mTOR es la inducción de la expresión de VEGF a través de la fosforilación de HIF-1 α , que contribuye a la carcinogénesis y neoangiogénesis²²². Los resultados acerca del valor de la expresión de PTEN en pacientes con CCR vuelven a ser de nuevo contradictorios²²³. La sobreexpresión de PTEN se ha relacionado con mayor SLP. Sin embargo, la expresión de AKT y de su forma fosforilada se ha asociado tanto a aumento como a disminución de la SG^{224,225}.

iii. Otras alteraciones moleculares

-Anhidrasa carbónica 9 (CAIX): CAIX es una enzima transmembrana que regula la proliferación celular en respuesta a la hipoxia manteniendo un pH normal en las células tumorales hipóxicas y favoreciendo con ello la proliferación celular y las metástasis²²⁶. Está sobreexpresada en aproximadamente el 70-97 % de los CCR²²⁷, estando ausente en tejido de riñón sano bajo la regulación de VHL. En pacientes con enfermedad localizada no se ha podido demostrar asociación entre la expresión de CAIX y el pronóstico^{228,229}. Su potencial como diana terapéutica es también escaso, al estar expresada CAIX en numerosos tejidos sanos (mucosa gástrica, epitelio biliopancreático, intestino delgado, ovario).

-Ki-67: Ki-67 es un excelente marcador de proliferación en la inmunohistoquímica. Su expresión se detecta durante la fase G1 del ciclo celular, aumentando durante la fase S y descendiendo rápidamente al comenzar la mitosis²³⁰. El índice de proliferación ki-67 se asocia con el grado histológico y el estadio tumoral²³¹, siendo considerado un predictor negativo independiente de supervivencia²³².

-PD-L1/ B7H1²³³ : La familia B7 está constituida por moléculas coreguladoras que inhiben la inmunidad mediada por linfocitos T²³⁴. Estas moléculas se expresan habitualmente en las células derivadas de los monocitos y su expresión aberrante se ha asociado a peor pronóstico en CCR²³⁵.La

INTRODUCCIÓN

expresión tumoral de B7-H1 detectada mediante técnicas de inmunohistoquímica se ha asociado a un mayor riesgo de muerte²³⁶. En otro estudio, la expresión de B7-H4 en muestras de CCR se asoció a una mayor mortalidad cáncer específica en el análisis univariante aunque esta asociación desaparece después de estratificar a los pacientes según el SSIGN score (Stage, Size, Grade, Necrosis).²³⁷ La SCE fue más baja en pacientes con coexpresión de B7-H1 y B7-H4 tras ajustar los factores de riesgo según la escala SSIGN. Estos resultados sugieren que B7-H1 y B7-H4 podrían anular la respuesta inmune sobre el CCR y, por tanto, las terapias dirigidas a la estimulación de la respuesta inmune mediada por linfocitos T podrían tener un efecto beneficioso.

-**STAT 3**: Es un factor de transcripción inducido por ligando que se activa en respuesta a citoquinas y factores de crecimiento y genera una respuesta inmune contra el tumor defectuosa²³⁸. Los polimorfismos de STAT 3 se han asociado a la respuesta al tratamiento²³⁹.

-**Metaloproteasas 2 y 9**: Niveles altos de metaloproteasas de matriz 2 y 9 se han correlacionado con agresividad, grado tumoral y supervivencia asociada a CCR^{240,241}

- **IMP3**: Pertenece al grupo de proteínas de unión a ARNm de factores de crecimiento derivados de insulina tipo II (IGF-II), regulando la producción de este. Se expresa durante la embriogénesis, desapareciendo en la edad adulta. En pacientes con CCR localizado, su expresión detectada por inmunohistoquímica fue un factor pronóstico independiente de SG con una HR de 4,01 (95% IC: 2,66–6,05; $p < 0.001$), tras ajuste multivariante por edad, sexo, tamaño tumoral, estadio, grado e histología²⁴². Estos hallazgos han sido validados externamente²⁴³ detectando expresión de IMP3 en el 29,8% de los CCRcc, y asociándose a un incremento del riesgo de muerte por CCR con una HR de 1,42 ($p < 0,24$).

1.2.2 Factores pronósticos en el cáncer renal metastásico

- **Factores anatómicos**: En el escenario metastásico, los factores pronósticos clásicamente utilizados en CCR localizado (estadio, tamaño e invasión de la grasa perirrenal, vascular o adrenal) tienen un valor muy limitado. Se acepta que el impacto de las características del tumor primario desaparece una vez que el tumor se disemina²⁴⁴.

INTRODUCCIÓN

- **Nefrectomía citorreductora y tratamiento de las metástasis:** El papel de la cirugía del tumor primario y el tratamiento de las metástasis en el CCRm ya ha sido discutida con anterioridad. La NC debe considerarse en aquellos pacientes con tumores de buen pronóstico y en aquellos pacientes en los que no está indicada terapia sistémica de inicio¹³⁶. Debe tenerse en consideración el escenario cambiante del tratamiento del CCRm con las nuevas terapias dirigidas y el tratamiento combinado con inmunoterapia como el estándar de tratamiento, no contemplado en los estudios realizados evaluando el valor de la NR.

Ciertas características de las metástasis han demostrado un papel pronóstico. La resecabilidad de las metástasis es un factor pronóstico independientemente de su localización²⁴⁵. En el caso de metástasis pulmonares resecables, la presencia de múltiples lesiones o de adenopatías se relaciona con un peor pronóstico²⁴⁶. Asimismo, las lesiones óseas también conllevan un peor pronóstico, sobre todo las localizadas a nivel axial²⁴⁷. Respecto a las metástasis cerebrales, el principal factor pronóstico es la multifocalidad²⁴⁸.

-**Histología:** El subtipo histológico y la presencia de componentes sarcomatoides son factores pronósticos en el CCRm. Los CCR no células claras tienen una respuesta muy limitada al tratamiento con citoquinas y, por tanto, se considera un factor limitante para los nuevos tratamientos de inmunoterapia. La presencia de características sarcomatoides es un factor establecido de mal pronóstico²⁴⁹.

-**Factores clínicos:** El estado funcional medido mediante escalas (ECOG/Karnofsky), es el factor clínico más importante en el CCRm. Otras variables pronósticas son: la presencia de nefrectomía previa (mejor pronóstico), el tiempo libre de enfermedad metastásica y tiempo desde el diagnóstico al tratamiento (menor de un año)²⁵⁰.

-**Factores analíticos:** La presencia de anemia, aumento de la LDH (x 1,5 sobre los valores normales), hipercalcemia, trombocitosis ; se asocia a peor pronóstico²⁵¹. Los marcadores inflamatorios (trombocitosis, neutrofilia, aumento de la velocidad de sedimentación globular o niveles de proteína C reactiva (PCR), son marcadores de mal pronóstico al desencadenar un exceso de producción de citoquinas y otros factores de crecimiento (IL-6, IL-8, factor de crecimiento derivado de hepatocitos HGF, osteopontina).

-**Factores moleculares:** Los tratamientos dirigidos a dianas moleculares hacen de estas dianas un atractivo marcador pronóstico. Los marcadores moleculares pueden ser circulantes como el VEGF y proteínas relacionadas, citoquinas, factores pro- angiogénicos (CAFs), células

INTRODUCCIÓN

endoteliales circulantes (CEC), LDH o tisulares como los SNPs y otros relacionados con el gen VHL y la vía mTOR^{221,223}.

En el ensayo de fase III de sorafenib versus placebo (TARGET)¹⁶⁶, los pacientes con VEGF-A elevado experimentaron un mayor beneficio de SLP del tratamiento con sorafenib que aquellos con bajo VEGF-A²⁵², además, aquellos pacientes con niveles altos de VEGF se asociaron a peor MSKCC score ($p < 0,001$) y peor ECOG ($p < 0,001$). En el ensayo aleatorizado de fase II de sorafenib más IFN- α versus sorafenib, los pacientes con bajo VEGF-A obtuvieron un mayor beneficio de SLP de sorafenib más IFN- α que aquellos con alto VEGF-A²⁵³. Respecto a los niveles de VEGF circulante, estos no fueron predictores de respuesta al tratamiento en ninguno de los estudios realizados con sorafenib (TARGET), bevacizumab (AVOREN)²⁵⁴, pazopanib²⁵⁵ ni sunitinib²⁵⁶.

La inactivación del gen VHL en el CCR aumenta los niveles de HIF y activa las vías moleculares proangiogénicas (VEGF e IL-8)²⁵⁷. Muchas de las moléculas de estas rutas tienen implicación pronóstica y son potenciales biomarcadores. La IL-6, además de modular la respuesta inflamatoria sistémica, tiene un papel relevante en el CCR. Regula genes implicados en la proliferación celular, la angiogénesis y la inhibición de la apoptosis a través de la señalización mediante STAT-3. Los riñones con CCR producen niveles más altos de IL-6 que los riñones sanos²⁵⁸. Niveles elevados de IL-6 en sangre, se asociaron a un beneficio en SLP en pacientes tratados con pazopanib y un beneficio en SG en pacientes tratados con INF en combinación con bevacizumab frente a IFN en monoterapia²⁵⁹. Por tanto, a pesar del efecto pronóstico negativo de niveles altos de IL-6 en pacientes con CCR, estos podrían ser un factor predictor de buena respuesta a terapia con anti VEGF.

En pacientes metastásicos, niveles de expresión bajos de CAIX se asocian con peor supervivencia^{229,260}. El valor predictivo de CAIX se evaluó en pacientes metastásicos tratados con sunitinib, sorafenib y temsirolimus²⁶¹⁻²⁶³ sin encontrarse asociación pronóstica entre la expresión de CAIX y los resultados clínicos.

La expresión PD-L1 puede estar elevada en CCR y no en tejido renal sano. La expresión de PD-L1 es variable y puede identificarse tanto en células de CCRcc como en los macrófagos asociados al tumor. Dependiendo del punto de corte utilizado para cuantificar su expresión esta varía de un 59% a un 66%, de forma inversamente proporcional al punto de corte (5% o mayor)²⁶⁴. La expresión también está artefactada por el tipo de procesamiento de la muestra, siendo menor en piezas parafinadas frente a secciones congeladas de tumor. Por tanto, la definición de expresión de PD-L1 no está consensuada. Se deben definir criterios de positividad en cuanto al

INTRODUCCIÓN

punto de corte utilizado y determinar si la expresión relevante es la que se produce en las células tumorales o la encontrada en los macrófagos asociados al tumor. La expresión de PD-L1 se asocia a estadios tumorales más elevados y de mayor grado histológico. La heterogeneidad del CCR hace que la expresión no sea uniforme en todas las áreas del tumor y que se concentre en las zonas de alto grado nuclear. Asimismo, su expresión también varía entre el tumor primario y las metástasis. La positividad de PD-L1 se asocia a mal pronóstico y es un factor de riesgo independiente asociado a muerte cáncer específica y menor SG. En el ensayo COMPARZ el aumento de la expresión de PD-L1 se asoció a una menor SG en pacientes tratados con Sunitinib o pazopanib²⁶⁵. También en el CheckMate-025²⁶⁶, PD-L1 fue un factor independiente de mal pronóstico independientemente del tratamiento (nivolumab vs. everolimus). Tanto en el estudio CheckMate-214 como en el IMmotion 151^{158,159}, solo el grupo con expresión positiva de PD-L1 tratado con sunitinib alcanzó la mediana de SG, favoreciendo su valor pronóstico. Sin embargo, su papel como marcador predictivo es menos claro. La combinación nivolumab - ipilimumab ha demostrado impacto en la supervivencia en pacientes de intermedio-mal pronóstico independientemente de la expresión de PD-L1, aunque con una magnitud del efecto mayor en el grupo PD-L1 positivo (HR 0.45) en comparación con los PD-L1–negativo (HR 0.73). Además, los pacientes en el grupo de mejor pronóstico, eran con mayor frecuencia PD-L1 negativos. Por el momento, los análisis de PD-L1 en estos estudios son exploratorios y no se recomienda una selección de pacientes en base a su expresión para la elección de tratamiento.

1.3 MODELOS PREDICTIVOS EN CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES.

El CCR constituye una entidad heterogénea con un pronóstico muy variable y una alta letalidad. Se han descrito numerosos factores pronósticos que se han descrito previamente, a pesar de ello, ninguno ha resultado concluyente. La falta de marcadores robustos para la toma de decisiones en la clínica ha llevado a la elaboración de nomogramas que combinan variables preoperatorias o postoperatorias para estimar el pronóstico de la enfermedad en términos de supervivencia o para conocer la respuesta al tratamiento.

Existen diferencias entre un nomograma o modelo predictivo y la estratificación de los pacientes por grupos de riesgo, la principal, es que los modelos predictivos pretenden ser modelos que ajustan una estratificación individualizada a cada paciente.

INTRODUCCIÓN

	GRUPOS DE RIESGO	NOMOGRAMAS
OBJETIVO	Predecir un pronóstico para un paciente concreto clasificándolo dentro de un grupo con pacientes de características similares, pero no idénticas, con un pronóstico común para todos los pacientes del grupo.	Predecir un pronóstico usando fórmulas que realizan una predicción concreta para cada paciente individual, mediante un cálculo ajustado según sus variables individuales.
ESCALA DE MEDIDA	Unos pocos grupos en una escala semicuantitativa u ordinal (ej. bajo, intermedio o alto riesgo)	Valor numérico calculado directamente ej. SG estimada a 5 años)
USO CLÍNICO	Muy extendido	Limitado
EJEMPLOS	UCLA, Leibovich score	Karakiewicz, Kattan, Sorbellini

Tabla 9: Diferencias entre grupos de riesgo y nomogramas

Se han descrito modelos predictivos tanto para enfermedad localizada como metastásica. De la misma manera, los modelos predictivos para enfermedad localizada pueden dividirse en preoperatorios y postoperatorios. La principal desventaja de los modelos preoperatorios radica en que no incluye factores pronósticos demostrados tales como las variables histopatológicas (histología y grado nuclear) ²⁶⁷.

1.3.1 Modelos en CCR localizado

1.3.1.1 Modelos preoperatorios

El tratamiento estándar en el CCR es la cirugía (nefrectomía radical o parcial). El diagnóstico preoperatorio se basa en la información obtenida a través de las pruebas de imagen dado que el uso de la biopsia previa a la cirugía no es práctica habitual en muchos centros. Por tanto, la toma de decisiones se basa en criterios clínicos. Una herramienta útil para predecir un pronóstico individualizado previo al tratamiento sería de utilidad para el médico y para el asesoramiento al paciente. Su aplicación se extiende desde la vigilancia de masas con bajo potencial maligno a la necesidad de tratamientos adyuvantes en tumores de alto riesgo.

Yaycioglu: En 2001²⁶⁸ con el grupo de la Johns Hopkins se realiza el primer modelo pronóstico utilizando únicamente variables clínicas en una muestra de 296 pacientes con un seguimiento de 48 meses. Este modelo establecía dos grupos de riesgo de recurrencia (alto y bajo) en función de la presencia de síntomas al diagnóstico y el tamaño (cT). Se calculó el riesgo de recurrencia (Rrec) mediante la fórmula: $Rrec = 1,55 \times \text{presentación} (0= \text{ incidental}, 1= \text{ sintomático}) + 0,19 \times \text{tamaño clínico (cm)}$. El 79% de los pacientes obtuvieron un valor ≤ 3 siendo

INTRODUCCIÓN

asignados al grupo de bajo riesgo frente al 45 % de los pacientes que fueron clasificados como de bajo riesgo de acuerdo al estadio patológico pT. La SCE a 5 años en el grupo de bajo riesgo fue del 92% frente al 57% en el de alto riesgo. Este primer modelo fue validado posteriormente con una concordancia del 65-66 %^{269,270}, valores que resultan subóptimos (<70%). El principal inconveniente de este nomograma es que, obvia las diferencias individuales al categorizar a los pacientes en dos únicos grupos, y por tanto, dentro de un mismo grupo pueden coexistir pacientes con pronósticos claramente diferenciados.

El mismo autor, posteriormente en 2013, desarrolla otro modelo pronóstico preoperatorio para predecir supervivencia libre de recidiva en pacientes con CCR no metastásico²⁶⁷, incluyendo todos los subtipos histológicos (75,8 % CCRcc). Para ello obtiene una muestra de 1889 pacientes de forma multicéntrica en un periodo de 10 años y con un tiempo medio de seguimiento de 23,6 meses. El 13,6% de los pacientes tienen recidiva con un tiempo medio hasta la recurrencia de 13 meses (1-153). La supervivencia libre de recurrencia a los 5 años de la muestra fue del 78,6 %. En el análisis univariante; la edad, género, forma de presentación, tamaño radiológico, estadio clínico y la presencia de adenopatías fueron factores predictores de recurrencia. Todas las variables, excepto la edad, se asociaron con SLE en el análisis multivariante, a pesar de ello, la edad también se incluyó en el modelo final; construyendo un nomograma con un c-index de 0,74.

Cindolo et al²⁷¹: Incluye 660 pacientes con CCR en cualquiera de sus variantes histológicas, intervenidos quirúrgicamente en tres centros europeos con una media de seguimiento de 42 meses (2–180), con una tasa de recurrencia del 16% y una SG a los 2 y 5 años del 87% y 54%, respectivamente. Se construyó una fórmula muy similar a la de Yacyioglu para calcular el riesgo de recurrencia (RR) en función de la presencia de síntomas y el tamaño clínico. La fórmula utilizada para clasificar a los pacientes en alto y bajo riesgo según el valor obtenido fue $RR = 1.28 \times \text{presentación (asintomático} = 0; \text{sintomático} = 1) + (0,13 \times \text{tamaño clínico})$. Según el valor obtenido, los pacientes con valores ≤ 1.2 se clasificaron como de bajo riesgo con una SLE del 96 y 93% a 2 y 5 años, frente al 83 y 68% para aquellos con valores $> 1,2$. Su capacidad de discriminación para SLE es de 0,65²⁶⁹.

Raj et al²⁷²: Estudio multicéntrico de 2517 pacientes M0 sometidos a cirugía, utilizando como objetivo primario el desarrollo de metástasis en el seguimiento a 12 años. Su potencial utilidad es identificar aquellos pacientes con un riesgo aumentado de progresión a distancia que podrían beneficiarse de un tratamiento adyuvante después de la cirugía. El tiempo medio de seguimiento fue de 4,7 años. El género, tamaño tumoral, la forma de presentación, la presencia

INTRODUCCIÓN

de necrosis radiológica y las adenopatías fueron las variables que se asociaron a la recurrencia metastásica y que fueron incluidas con el nomograma. El c-index del modelo fue de 0,8, superior al TNM (0,71), aunque no ha sido validado externamente.

Kanao²⁷³: El grupo japonés en 2009 elabora un nomograma basado en la clasificación TNM de 2002 con un grupo heterogéneo de 545 pacientes, incluyendo CCR metastásicos al diagnóstico. Usando como factores pronósticos el tamaño, la presencia de adenopatías y las metástasis al diagnóstico, la probabilidad de muerte causa específica a los 1, 3 y 5 años se calcula a partir de un nomograma con un c-index de 0,81. Este nomograma no ha sido validado externamente y además su uso en pacientes no metastásicos es limitado, asimismo cabe considerar que 121 metastásicos recibieron tratamiento con interferón o IL-2 de manera adyuvante. El estadio T2 se asoció a un mayor riesgo de muerte (HR 6,8) al estadio T3a (HR 6,48). Este dato que confiere peor pronóstico a tumores T2 frente a T3a se ha comunicado en otros estudios, sugiriendo una posible necesidad de cambios en el estadiaje TNM, asignando la afectación de la grasa perirrenal T3a a estadios T1-2. La afectación de la glándula adrenal, incluida como T3a, se reclasificó a T4 en el TNM de 2009, reflejando la distinta implicación pronóstica.

Karakiewicz²⁷⁴: Predice SCE en pacientes tratados quirúrgicamente. La cohorte inicial incluye 2474 pacientes con CCR en cualquier estadio TNM, incluyendo un 12 % de pacientes metastásicos y posteriormente se valida en una cohorte externa de 1972 pacientes. La capacidad de discriminación del modelo en la validación externa a 1, 2, 5, y 10 años fue del 88,1%, 86,8%, 86,8%, y 84,2%, respectivamente. Las variables incluidas fueron: edad, género, síntomas al diagnóstico, tamaño tumoral, estadio cT y presencia de metástasis. Los factores predictores con más peso en el nomograma fueron el estadio T avanzado, el tamaño y la presencia de metástasis; seguido de la edad al diagnóstico y la presencia de síntomas. La alta capacidad de discriminación del modelo, validado externamente, le hace ser uno de los modelos predictivos más utilizados.

Lane²⁷⁵: La tendencia a la cirugía conservadora en el CCR, junto con el desarrollo de las técnicas ablativas y la vigilancia de las pequeñas masas renales lleva a este autor a elaborar un modelo en pacientes sometidos a nefrectomía parcial en el que el objetivo es evaluar el potencial maligno de masas sólidas captantes en el TC ≤ 7 cm. El nomograma incluyó las variables: edad en función del sexo, forma de presentación, tabaquismo y cT. Un 20 % de las 862 masas fueron benignas con un c-index de 0,64 para predecir malignidad y sólo el 30% de los

INTRODUCCIÓN

tumores malignos tenían un potencial comportamiento agresivo (c-index 0,55). Ambas capacidades predictivas están cercanas al 50 % y pueden considerarse bajas.

Hutterer²⁷⁶: Con el objetivo de detectar un subgrupo de pacientes con peor pronóstico debido a afectación ganglionar no diagnosticada en el TC, Hutterer elabora en 2007 un nomograma a partir de un modelo de regresión logística sobre una subcohorta de 2522 pacientes extraída de una muestra de 4658 pacientes. La edad, la presencia de síntomas y el tamaño clínico fueron las variables introducidas en el modelo. Para la validación externa, se utilizó el resto de la cohorte, 2136 pacientes, obteniendo una capacidad predictiva del 78,4 %. Las características clínicas de ambas cohortes (edad, estadio tumoral y tamaño) fueron similares, aunque no estadísticamente iguales ($p < 0,001$), siendo la edad mayor en la cohorte inicial (61,7 vs 60,4 años) y el tamaño tumoral mayor en la cohorte de validación (6,2 cm vs. 5,6 cm). Se realizó al menos linfadenectomía hiliar ipsilateral en todos los pacientes, siendo la tasa de afectación ganglionar similar en ambas cohortes (4,2 vs 4,7 %). El factor que se asoció con más fuerza a la presencia de adenopatías fue el tamaño, seguido de la presencia de síntomas. La edad no fue factor pronóstico independiente por sí sola, pero contribuyó a aumentar la capacidad de discriminación del modelo en un 0,6%.

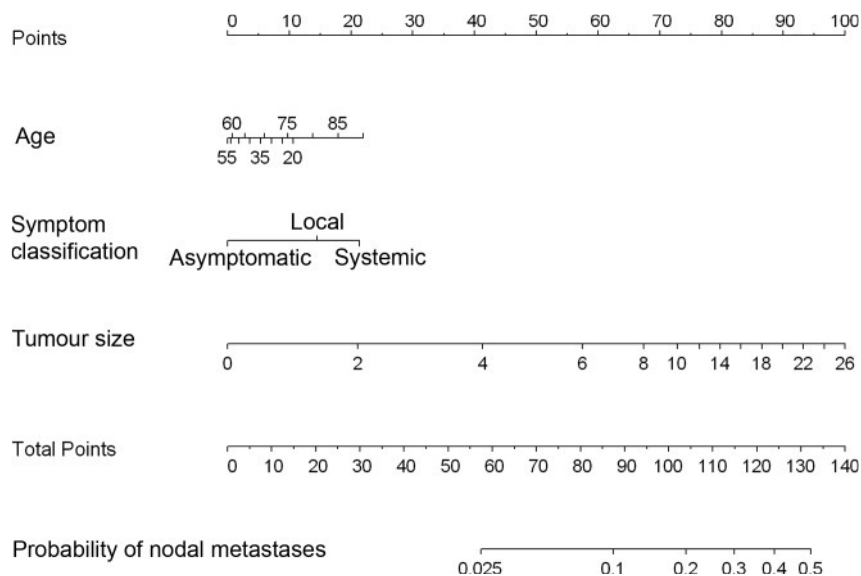


Figura 8: Nomograma de Hutterer para predicción de la afectación ganglionar prequirúrgica en función de la edad, sintomatología y tamaño tumoral. Hutterer et al²⁷⁶.

El mismo autor²⁷⁷ realiza otro nomograma similar para predecir preoperatoriamente el riesgo de metástasis. La probabilidad de metástasis al diagnóstico en pacientes que van a recibir

INTRODUCCIÓN

tratamiento mediante nefrectomía parcial o radical por enfermedad localizada está en torno al 10 %. La presencia de síntomas y el tamaño tumoral son factores pronósticos independientes para el desarrollo de las mismas. Este nomograma también fue validado externamente con un c-index de 0,852. La edad no fue un factor predictor.

La relevancia clínica de estos nomogramas es cuestionable, al modificar poco la práctica clínica, ya que predicen la probabilidad de adenopatías o metástasis no diagnosticadas en las pruebas de imagen y, por tanto, su impacto en la actitud terapéutica probablemente sea escaso. No obstante, pueden ser una herramienta para la toma de decisiones y el consejo previo del paciente respecto al pronóstico o su inclusión en ensayos clínicos de tratamiento adyuvante.

Hollingsworth²⁷⁸: Más que un modelo predictivo, es un análisis de riesgos competitivos a partir 26.618 pacientes incluidos en la base de datos epidemiológica SEERS (Surveillance, Epidemiology, and End Results Program). Estima SCE, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas a los 5 años de la cirugía en función de la edad y el tamaño cT. La SCE está inversamente relacionada con el tamaño tumoral. Por el contrario, y de manera lógica, la probabilidad de muerte por otras causas aumenta con la edad. La mortalidad por otras causas a 5 años en pacientes ≥ 70 años es del 28,2% (IC 95%: 25,9%-30,8%), independientemente del tamaño del tumor. Estos hallazgos son útiles para ajustar la indicación de tratamiento en pacientes de edad avanzada diagnosticados de manera incidental de pequeñas masas renales, sin embargo, cabe destacar la limitación de que la base SEER recoge datos epidemiológicos sin tener en cuenta factores importantes como la comorbilidad.

Kutikov²⁷⁹: De manera similar al planteamiento realizado por Lane, el aumento de los diagnósticos incidentales de tumores renales junto con el envejecimiento de la población, genera incertidumbre respecto al manejo de los tumores en pacientes añosos y el sobretratamiento de las pequeñas masas. En la elaboración de este nomograma se realiza un análisis de riesgos competitivos, similar a Hollingsworth con el fin de predecir la mortalidad a 5 años por CCR, otros tumores o muerte por otras causas. La probabilidad de muerte a 5 años por CCR, otros cánceres u otras causas fue del 4%, 7% y 11 % respectivamente. La edad avanzada se comportó como un fuerte factor predictor de muerte y de muerte no asociada a cáncer ($p < 0.001$). El tamaño tumoral se relacionó con muerte por CCR e inversamente con muerte por otras causas. Los varones tuvieron más riesgo de muerte no atribuible al CCR que las mujeres. Estos hallazgos tienen interés a la hora de valorar la actitud terapéutica, especialmente en pacientes mayores, al tener en cuenta otras posibles causas de muerte y pudiendo aconsejar tratamientos no invasivos o actitud conservadora.

INTRODUCCIÓN

Brookman-Amisshah²⁸⁰: Analiza las variables utilizadas en el nomograma de Cindolo (cT y presentación clínica), junto con otras variables clínicas (ECOG, ASA, IMC) y analíticas (Hemoglobina, plaquetas, transaminasas) para mejorar el modelo previo, además de validarlo. El tamaño tumoral y el recuento plaquetario fueron variables asociadas a la SLE, mientras que la presencia de síntomas no se asoció de forma significativa, al contrario que en el modelo de Cindolo. Con estos datos, se elaboró una nueva fórmula, Amisshah Prognosis Score (PAPS). $PAPS = (0,19 \times \text{tamaño clínico}) + (0,42 \times \text{recuento plaquetas } (\leq 400/nL = 0, >400/nL=1))$. En función del valor obtenido, se consideran valores $< 1,76$ como de buen pronóstico con una SLE a 1,3, 5 y 7 años del 95,7%, 90,9%, 86,3% y 84,4%, respectivamente frente a los que obtuvieron valores $> 1,76$ con peor pronóstico y SLE de 84,4%, 72,9%, 63,6% y 58,6%: con una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0,001$). Este modelo mejora la capacidad predictiva de Cindolo con un área bajo la curva de 0,72 frente a 0,69.

Los modelos preoperatorios expuestos representan los más destacados entre la multitud de modelos disponibles en la literatura. Se han seleccionado los más relevantes, sin embargo, resulta difícil establecer una comparación entre ellos. En primer lugar, cada uno de ellos responde a una pregunta distinta. Nomogramas como el de Kanao, Karakiewicz o Kutikov tienen como objetivo la SLE o SCE; mientras que otros como el de Lane se utilizan para predecir la malignidad de una masa renal de forma preoperatoria. El objetivo de modelos como el de Hutterer es el de predecir la afectación metastásica o ganglionar no diagnosticada previa a la cirugía. Otro factor a tener en cuenta al comparar los modelos, es la heterogeneidad de los pacientes incluidos; Kanao o Karakiewicz incluyen pacientes metastásicos, siendo otros modelos más restrictivos. Estas diferencias ponen de manifiesto que cada nomograma debe ser aplicado a una necesidad clínica concreta, en función de la cual nos resultará de mayor utilidad uno u otro. Cabe destacar que la aplicabilidad en la práctica clínica de estos modelos es limitada, al carecer de datos histopatológicos y tratarse, en su mayoría, de pacientes candidatos a tratamiento quirúrgico. Especialmente interesante en este escenario preoperatorio resulta el modelo de Hutterer, que a partir de la edad, los síntomas y el tamaño tumoral intenta predecir la afectación ganglionar o metastásica no diagnosticada en las pruebas de imagen preoperatorias; una mejor estratificación de los pacientes previa a la cirugía permitiría ajustara la indicación de la linfadenectomía o de un tratamiento sistémico adyuvante.

INTRODUCCIÓN

MODELOS PREOPERATORIOS					
	N	POBLACIÓN	OBJETIVO	VARIABLES	VALIDACIÓN
Yaycioglu 2001 ²⁶⁸	296	N0M0	SLE 5 a	Síntomas cT	Externa 65-66%
Yaycioglu 2013 ²⁶⁷	1889	N0M0	SLE 5 a	Síntomas Edad Género Tamaño Estadio clínico Adenopatías	Interna 74%
Cindolo ²⁷¹	660	N0M0	SLE 2 y 5a	Síntomas Tamaño	Interna 0,65 Externa 67-75%
Raj ²⁷²	2157	N0M0	MT a 12a	Género Tamaño Síntomas Necrosis Adenopatías	Interna 80% Interna 0,8
Kanao ²⁷³	545	N1	SCE 1,3,5a	Tamaño Adenopatías Metástasis	Interna 0,82
Karakiewicz ²⁷⁴	2474	N1M1	SCE 1,2,5,10 a	Edad Sexo Síntomas Tamaño cT Metástasis	Externa 84-88%
Lane ²⁷⁵	862	T1	Potencial maligno	Edad en función sexo Síntomas Tabaquismo cT	Interna 55%
Hutterer ^{276,277}	2522	N0-N1/M0	Afectación ganglionar	Edad Síntomas Tamaño	Externa 78%
	2660	N0-N1/M0	Afectación MT	Síntomas Tamaño	Externa 85%
Hollingsworth ²⁷⁸	26618	N0M0	Mortalidad global Mortalidad por CCR Mortalidad por otras causas	Edad cT	
Kutikov ²⁷⁹	30801	N0M0	Mortalidad a 5 años Mortalidad por CCR Mortalidad por otras causas	Raza Sexo Tamaño Edad	Externa 70-73%
Brookman ²⁸⁰	771	N0M0	SLE 1,3,5,7a	Tamaño Plaquetas	Interna 72%

Tabla 10 Tabla resumen modelos preoperatorios

INTRODUCCIÓN

1.3.1.2 Modelos postoperatorios

Los modelos postoperatorios proporcionan la ventaja frente a los preoperatorios, de añadir variables histopatológicas a las variables clínicas de los modelos preoperatorios; proporcionando una información mucho más completa.

Palacín²⁸¹: La Dra. Palacín, desarrolla en 2014 su modelo predictivo de SG, SCE y SLP en pacientes con CCR tratados con cirugía con intención curativa incluyendo variables clínicas y anatomopatológicas. Este nomograma no ha sido validado externamente, y esta validación es el objetivo principal de la presente Tesis Doctoral. La población incluida consta de pacientes intervenidos quirúrgicamente, mediante nefrectomía parcial o radical en dos hospitales (Alcalá de Henares y Cáceres) en un periodo de tiempo comprendido entre 1983 y 2010. Se excluyeron los pacientes que presentaban enfermedad metastásica o ganglionar al diagnóstico, Síndromes familiares, tumores bilaterales, tumores localmente avanzados T4 (clasificación TNM de 2009) o con enfermedad ganglionar irreseccable o aquellos que precisaron tratamiento adyuvante. Se utilizaron como criterios de exclusión aquellos utilizados en los nomogramas disponibles hasta el momento. La muestra final incluyó a 363 pacientes en el caso del estudio de SG y 354 para el estudio de la SCE y SLP, con una mediana de seguimiento de 89,5 meses. Elabora tres modelos predictivos: SCE, SG y SLP. En el modelo de SG se elabora un nomograma que predice la SG a 2 y 5 años incluyendo como variables, datos analíticos (anemia), clínicos (ECOG, edad) e histológicos (Grado de Fuhrman y estadio pT) ; con un c-index de 0,77 (capacidad de discriminación). Para los modelos de SCE y SLP se utilizan como variables que actúan como factores pronósticos independientes: el tamaño patológico, el estadio T y el grado nuclear; representados en un nomograma para predecir la SCE y SLP a 2 y 5 años con un c-index de 0,82 para la SCE y de 0,79 para la SLP.

Leibovich¹²⁰: El grupo de la Clínica Mayo desarrolla un algoritmo con capacidad para predecir la progresión metastásica en pacientes intervenidos de CCRcc mediante nefrectomía radical. La necesidad de realizar este modelo surge de la falta de herramientas para predecir el riesgo de metástasis tras la cirugía, ya que los modelos y nomogramas descritos previamente fijan su objetivo en la SG y SCE y estos end-points no son aplicables a los ensayos clínicos que usan la progresión como punto final primario. Dicha herramienta también puede ayudar a determinar el seguimiento clínico para los pacientes que se someten a cirugía. El estadio tumoral, la presencia de ganglios positivos, el grado nuclear, el tamaño tumoral (<10 cm o ≥ 10 cm) y la necrosis histológica se asocian a progresión metastásica ($p < 0,001$). A cada uno de estos ítems se les asigna una puntuación que resulta en un score que clasifica a los pacientes en bajo

INTRODUCCIÓN

(0-2), intermedio (3-5) o alto riesgo (>6) para el desarrollo de metástasis. La validación interna mediante técnica de bootstrap obtuvo un c-index de 0,82; valor bastante alto, quizás por la selección de pacientes con un subtipo histológico único (CCRcc). El nomograma ha sido validado por Pichler²⁸² en 2011 con un c-index de 0,77 y por Beisland¹⁷⁹ en 2015 con una concordancia del 86%; sin embargo la calibración en este último grupo en los pacientes con riesgo intermedio y alto mostró diferencias, sobre todo en el primer año.

Kattan²¹⁸: Realizado por el grupo del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, incluye 601 pacientes de cualquier variante de CCR. Predice la probabilidad de recurrencia a los 5 años incluyendo como variables la presencia de síntomas al diagnóstico, el subtipo histológico, el tamaño tumoral y el estadio patológico pT. Se utiliza un análisis de regresión de Cox de riesgos proporcionales y se valida mediante técnica de bootstrapping obteniendo un área bajo la curva ROC de 0,74.

De las variables en el nomograma, solo el tamaño del tumor ($p = 0,0005$) y la histología ($p = 0,0343$) fueron estadísticamente significativas con una precisión del 5%. Las variables predictoras estadísticamente insignificantes no se omitieron del modelo final debido al sesgo que esto hubiera tenido en las variables predictoras restantes y el efecto perjudicial posterior en la precisión predictiva.

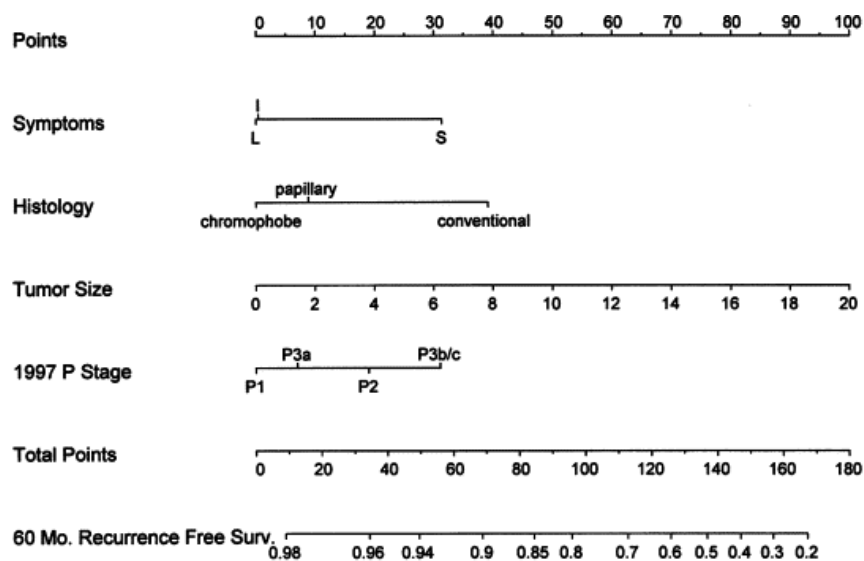


Figura 9: Nomograma de Kattan para el cálculo de recurrencia a 5 años en pacientes sometidos a NR. Kattan et al²¹⁸.

INTRODUCCIÓN

Sorbellini²⁸³: De nuevo, el grupo del Memorial en 2005 elabora un nomograma limitado a CCRcc, con un tamaño muestral de 701 pacientes, para predecir la probabilidad de recurrencia a 5 años. El nomograma previo de Kattan en 2001 incluía todos los subtipos de CCR, con la desventaja que supone incluir subtipos con potenciales metastásicos muy distintos. Por ejemplo, el grado de Fuhrman, tiene una importancia pronóstica conocida para el CCRcc pero no para la variante cromófoba, lo que hace que la capacidad predictiva de ese nomograma sea algo más débil. Por ello, el desarrollo de este nuevo nomograma limitado a CCRcc representa una mejora en la capacidad predictiva del anterior modelo.

Las variables incluidas son el estadio T, la forma de presentación (incidental, clínica local o clínica sistémica), el tamaño tumoral y características histológicas (grado de Fuhrman, presencia de necrosis e invasión vascular). Únicamente la invasión microvascular ($p=0,012$) y el grado de Fuhrman ($p=0,002$) se asociaron con supervivencia libre de recurrencia en el análisis multivariable, aunque todas las variables fueron incluidas en el nomograma. Tiene un c-index de 0,82 y ha sido validado externamente con una capacidad de discriminación del 76-79%^{284,285}.

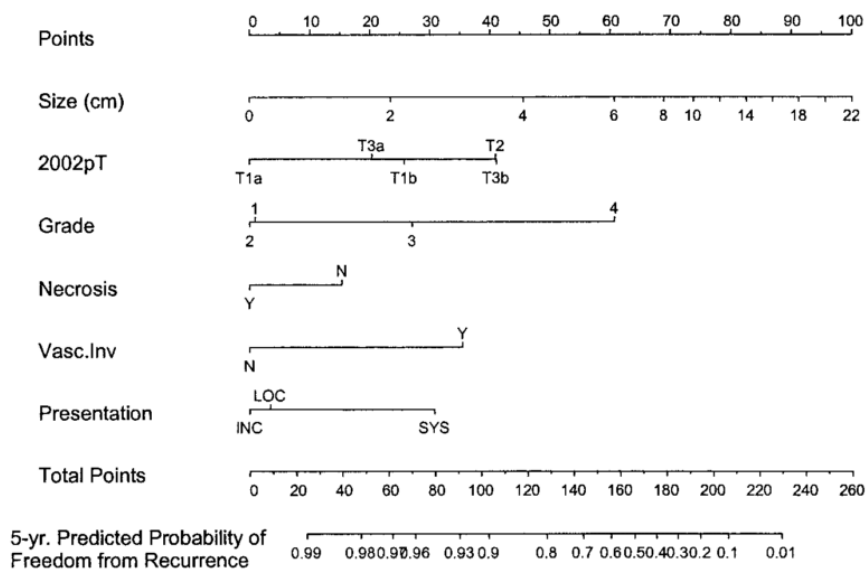


Figura 10: Nomograma para la SLR a 5 años de Sorbellini. Sorbellini et al²⁸³.

Karakiewicz²⁸⁶: A diferencia de los nomogramas de Leibovich y Sorbellini, los nomogramas de Karakiewicz y Kattan tienen criterios de selección menos restrictivos e incluyen todos los subtipos de CCR. Además, Karakiewicz incluye pacientes con adenopatías y metástasis al

INTRODUCCIÓN

diagnóstico. Es un nomograma que predice la SCE a los 1, 2 5 y 10 años, en pacientes sometidos a nefrectomía en todos los estadios de la enfermedad, utilizando como comparador el sistema UISS y mejorando su capacidad predictiva en un 3,1% y 2,8% a los 2 y 5 años respectivamente. Como variables incluye el TNM, tamaño, grado de Fuhrman y la presencia de síntomas. La validación interna del nomograma, realizada mediante remuestreo en 200 de los 2530 pacientes de la cohorte inicial, obtiene una capacidad predictiva del 86,3%, superando al factor predictor más importante de forma individual, que es el estadio T (76,8%). La validación externa del nomograma presenta una discriminación del 87,8%, 89,2%, 86,7%, y 88,8% a los 1,2, 5 y 10 años respectivamente.

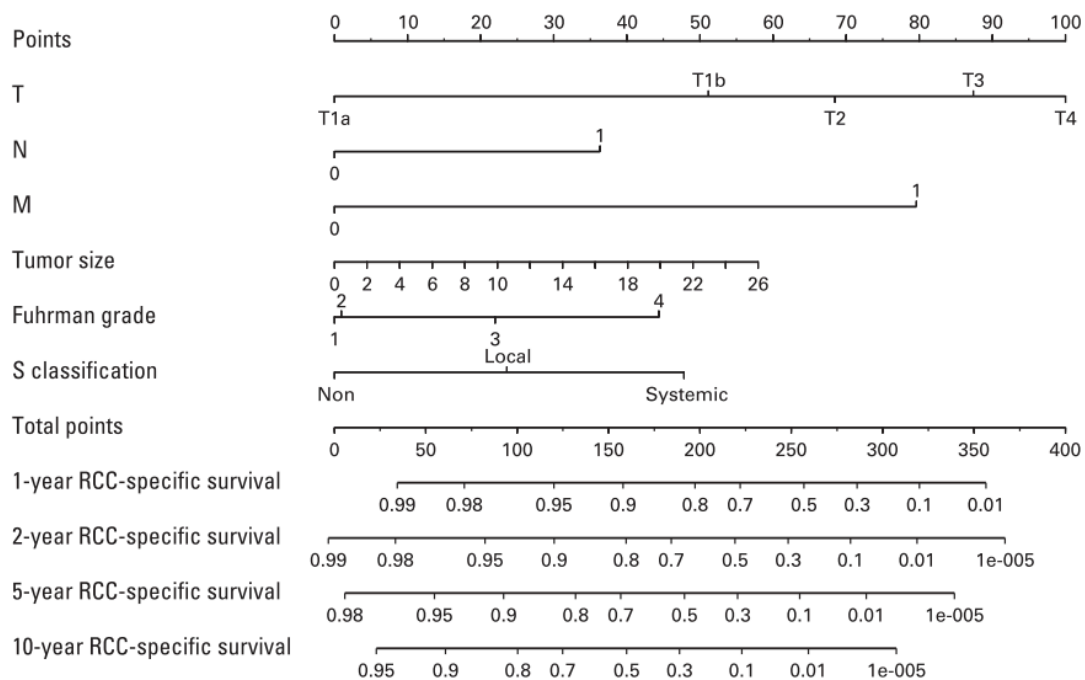


Figura 11: SCE a 1,2,5 y 10 años según TNM, tamaño tumoral, síntomas y grado histológico. Karakiewicz et al²⁸⁶.

Dos años más tarde, en 2009, el mismo autor ²⁸⁷ mejora el nomograma mediante un modelo de supervivencia condicionada. Esta supervivencia ajustada según el intervalo libre de enfermedad ha sido estudiada en cáncer gástrico, mama y próstata; pero no en riñón. La hipótesis de trabajo es que los pacientes que viven meses o años después del diagnóstico o el tratamiento tienen mejor pronóstico que los recién diagnosticados o tratados. Para ello se aplica la metodología descrita por Skuladottir y Olsen²⁸⁸ y aplicada en el contexto de cáncer de próstata^{289,290}. La probabilidad de supervivencia libre de eventos en el momento 2 (un intervalo

INTRODUCCIÓN

libre de enfermedad desde la nefrectomía) se calcula con la condición de que fue precedida por la supervivencia libre de eventos en el momento 1. El nomograma obtiene una puntuación que representa la probabilidad condicional de estar libre de muerte por CCR en función de los intervalos libres de enfermedad de 1, 2, 5 y 10 años después de la nefrectomía; demostrando importantes diferencias de supervivencia. Por ejemplo, la supervivencia a los 5 años de los pacientes inmediatamente después de la nefrectomía fue del 74,2% frente al 80,4%, 85,1%, 90,6% y 89,6% a intervalos libres de enfermedad desde la nefrectomía de 1, 2, 5 y 10 años, respectivamente.

La validación externa obtiene una capacidad de discriminación del 89,5%, 90,5%, 88,5% y 86,7% a 1, 2, 5 y 10 años después de la cirugía

UCLA-UISS²⁹¹: Zisman, de la Universidad de California (UCLA), crea el modelo UISS (UCLA Integrated Staging System), que categoriza a los pacientes en 5 grupos para predecir la SG a 2 y 5 años. Se incluyen pacientes en cualquier estadio de la enfermedad, incluyendo metastásicos tratados con IL-2. Teniendo en cuenta el estadio TNM, grado de Fuhrman, y ECOG-PS se asigna una puntuación que distribuye a los pacientes en 5 grupos con una SG a 2 y 5 años que oscila entre el 96-94% para los del grupo I, frente al 9-0% en los del V. Posteriormente, el mismo grupo de forma prospectiva en 814 pacientes, tras dividir a los pacientes en bajo-intermedio o alto riesgo, diseña un modelo de cajas de decisión integrando la presencia de ganglios o metástasis, el grado tumoral y el PS²⁹¹. Este sistema integra el estadio localizado o metastásico con los grupos de riesgo UISS, interrelacionando las variables que tienen impacto sobre la supervivencia. El modelo, además de SG, SCE y SLP, predice la respuesta al tratamiento sistémico y la probabilidad de recaída local o a distancia. Es un modelo complejo, cuya principal utilidad puede ser la de diseñar estrategias de seguimiento en función del patrón más probable de recidiva.

Este modelo ha sido aplicado en ensayos clínicos de adyuvancia como el S-TRAC¹⁴⁶ para evaluar el impacto en SLE del tratamiento adyuvante con sunitib en pacientes de alto riesgo tras nefrectomía.

Frank²⁹²: Estima SCE a 1, 3, 5, 7 y 10 años en 1.801 pacientes tratados exclusivamente con nefrectomía radical por CCRcc. En el desarrollo del modelo se consideraron características clínicas (edad, sexo, tabaquismo y síntomas al diagnóstico) y anatomopatológicas (TNM 1997, tamaño, grado nuclear, presencia de necrosis, componente sarcomatoide, arquitectura quística, multifocalidad y presencia de márgenes postquirúrgicos). Las variables que se asociaron de forma independiente a mortalidad cáncer específica (MCE) y que se incluyeron finalmente en el

INTRODUCCIÓN

modelo fueron exclusivamente anatomopatológicas: TNM, tamaño tumoral (mayor o igual a 5 cm), grado histológico de Fuhrman, y presencia de necrosis histológica. Es un modelo numérico que clasifica a los pacientes en 10 categorías de 0-10 según la puntuación obtenida, denominado algoritmo SSIGN (Stage, Size, Grade, Necrosis). La validez interna mediante técnicas de bootstrapping obtuvo un c-index de 0,84. En 2006 fue validado por Ficarra²⁹³ con una capacidad de discriminación del 88%.

TABLE 5. SSIGN score algorithm
The scores in this table are added together and the total is used to determine survival using table 6.

Feature	Score
T stage:	
pT1	0
pT2	1
pT3a	2
pT3b	2
pT3c	2
pT4	0
N stage:	
pNx	0
pN0	0
pN1	2
pN2	2
M stage:	
pM0	0
pM1	4
Tumor size (cm.):	
Less than 5	0
5 or Greater	2
Nuclear grade:	
1	0
2	0
3	1
4	3
Necrosis:	
Absent	0
Present	2

TABLE 6. Estimated cancer specific survival following radical nephrectomy for clear cell renal cell carcinoma by SSIGN score

SSIGN Score	No. (%)	% Estimated Cancer Specific Survival (SE, No. at risk)				
		Yr. 1	Yr. 3	Yr. 5	Yr. 7	Yr. 10
0-1	402 (22.3)	100.0 (0.0, 378)	99.7 (0.3, 340)	99.4 (0.4, 303)	98.7 (0.6, 235)	97.1 (1.1, 162)
2	235 (13.0)	99.1 (0.6, 221)	95.9 (1.4, 191)	94.8 (1.5, 162)	90.3 (2.2, 131)	85.3 (2.9, 89)
3	199 (11.0)	97.4 (1.1, 185)	90.3 (2.2, 153)	87.8 (2.5, 127)	81.8 (3.1, 95)	77.9 (3.5, 62)
4	206 (11.4)	95.4 (1.5, 182)	87.1 (2.5, 147)	79.1 (3.1, 116)	70.8 (3.6, 86)	66.2 (3.9, 53)
5	153 (8.5)	91.1 (2.4, 131)	71.3 (3.8, 92)	65.4 (4.1, 70)	57.1 (4.5, 48)	50.0 (5.0, 33)
6	88 (4.9)	87.0 (3.7, 73)	69.8 (5.1, 55)	54.0 (5.6, 37)	46.4 (5.8, 30)	38.8 (6.0, 18)
7	200 (11.1)	80.3 (2.9, 152)	52.4 (3.7, 89)	41.0 (3.8, 61)	34.0 (3.7, 45)	28.1 (3.7, 27)
8	61 (3.4)	65.1 (6.1, 39)	38.9 (6.4, 21)	23.6 (5.8, 10)	12.7 (5.1, 4)	12.7 (5.1, 4)
9	100 (5.6)	60.5 (5.0, 57)	26.8 (4.7, 23)	19.6 (4.3, 14)	18.1 (4.2, 12)	14.8 (4.0, 8)
10 or Greater	157 (8.7)	36.2 (4.0, 53)	11.9 (2.8, 14)	7.4 (2.4, 8)	4.6 (1.9, 5)	4.6 (1.9, 4)

Figura 12: Escala SSIGN.

Estimación de la SCE a 1,3,5, 7 y 10 años en función de la puntuación obtenida según el TNM, tamaño, grado nuclear y presencia de necrosis. Frank et al²⁹².

INTRODUCCIÓN

Además de este modelo predictor de SCE, el mismo grupo realiza otro modelo en el que estima la probabilidad de desarrollar metástasis en la evolución²⁹⁴, así como la localización de estas, con el objetivo de poder realizar un seguimiento individualizado de los pacientes tras ser intervenidos de CCRcc. Se excluyeron aquellos pacientes que desarrollaron metástasis el primer año después de la cirugía. Se obtienen así cuatro nomogramas para predecir recurrencia abdominal, cerebral, ósea y pulmonar; de esta manera podría ajustarse la petición de pruebas de imagen en cada paciente en concreto (GGO en pacientes en riesgo de recidiva ósea, TC tórax en pulmonar). La mayoría de las recurrencias ocurrieron en los primeros 2-3 años. Los pacientes con puntuaciones más altas experimentaron la mayoría de las recurrencias precozmente, con pocas recurrencias después de los primeros 2 años, mientras que los pacientes con puntuaciones más bajas tuvieron una disminución más gradual en las tasas de supervivencia libre de recidiva y siguieron experimentando recidivas incluso después de 5 años. Por lo tanto, los pacientes con puntuaciones más altas merecen un seguimiento estrecho en los primeros 2-3 y aquellos con puntuaciones medias deben ser monitorizados incluso pasados 5 años. En los pacientes con puntuaciones bajas puede discontinuarse el seguimiento de forma precoz.

Klatte²⁹⁵: La particularidad de este modelo radica en que incluye únicamente CCR papilares. El nomograma predice SCE a 5 años e incluye la forma de diagnóstico (incidental o no), el estadio T, la presencia de metástasis y factores patológicos (invasión vascular y necrosis); con un excelente c-index del 93,6% y una capacidad predictiva del 94,2 % en la validación externa.

Los modelos postoperatorios parecen mejorar la capacidad de discriminación de los modelos preoperatorios. Mientras que los modelos clínicos suelen tener una discriminación habitualmente inferior al 80%, en los modelos postoperatorios este umbral es superado con frecuencia. Otra de las ventajas que suponen estos modelos es que responden a un objetivo más homogéneo y con un mayor impacto clínico: la supervivencia; bien sea en forma de SCE, SG o SLE. El tamaño tumoral, y la presencia de síntomas al diagnóstico; factores que ya habían sido relevantes en la elaboración de los modelos preoperatorios, siguen teniendo importancia en los postoperatorios. Se añaden como variables pronósticas en casi todos, el grado histológico y el estadio patológico final. La inclusión de los subtipos histológicos es variable, mientras que la mayoría incluyen todos los subtipos, algunos como el de Sorbellini, Frank o Leibovich, restringen sus modelos al CCRcc, o en el caso de Klatte, al CCRp. El modelo de Palacín resulta atractivo por la limitación en el número de variables incluidas: 5 variables para el modelo de SG (edad, ECOG, anemia, estadio pT y Fuhrman), y 3 variables para la SCE y SLP (tamaño, estadio pT y grado nuclear). Este número limitado de variables consigue que la aplicación del nomograma sea

INTRODUCCIÓN

sencilla, con un c-index del 0,77; 0,82 y 0,79 para SG, SCE y SLP respectivamente. Otro modelo interesante es el de UCLA (Zisman) por la cantidad de información aportada, añadiendo a la SG, DCR y SLP otros factores muy importantes en la práctica clínica como son la respuesta al tratamiento sistémico y la probabilidad de recaída local y a distancia. La capacidad de los nomogramas para predecir el desarrollo de metástasis y su localización (Zisman y Frank) aporta un valor añadido a estos modelos.

MODELOS POSTOPERATORIOS					
	N	POBLACIÓN	OBJETIVO	VARIABLES	VALIDACIÓN
Palacín ²⁸¹	363	CCR NOM0	SG, SCE, SLP	Anemia ECOG Edad Fuhrman pT	Interna 79-82%
Leibovich ¹²⁰	1671	CCRcc NOM0	Probabilidad de MT	Estadio TNM Ganglios Fuhrman Tamaño Necrosis	Interna 82% Externa 77-86%
Kattan ²¹⁸	601	CCR NOM0	SLE 5 a	Síntomas Subtipo histológico Tamaño pT	Interna 74% Externa 61-84%
Sorbellini ²⁸³	701	CCRcc NOM0	SLE 5 a	Tamaño pT Fuhrman Necrosis Invasión vascular Síntomas	Interna 82% Externa 76-79%
Karakiewicz ²⁸⁶	2530	CCR N0-N1 M0-M1	SCE 1,2,5,10 a	TNM Tamaño Fuhrman Síntomas	Interna 86% Externa 86-88%
UCLA-UISS ²⁹¹	814	CCR N0-N1 M0-M1	SG, SCE, SLP Respuesta tto sistémico de Probabilidad recidiva	TNM Fuhrman ECOG	Externa 64-86%
Frank ²⁹²	1801	CCRcc N0-N1 M0-M1	SCE 1,3,5,7 a	TNM Tamaño Fuhrman Necrosis	Interna 84% Externa 75-88%.
Klatte ²⁹⁵	258	CCRp N0-N1 M0-M1	SCE 5a	Síntomas pT Metástasis Invasión vascular Necrosis	Interna 93,6% Externa 94,2%

Tabla 11: Resumen modelos postoperatorios.

INTRODUCCIÓN

1.3.2 Modelos en CCR metastásico

A pesar del diagnóstico precoz, un tercio de los pacientes diagnosticados de CCR son metastásicos al diagnóstico y hasta la mitad de los pacientes tratados localmente desarrollarán metástasis a distancia. Existen numerosos modelos pronósticos que tratan de establecer factores que impactan en la supervivencia global de estos pacientes, sin embargo, la heterogeneidad de estos estudios hace difícil extrapolar datos a la población general. Los nomogramas publicados son diversos, incluyendo pacientes con nefrectomía previa (citorreductora o primaria) y pacientes tratados con esquemas de inmunoterapia con IL-2 /citoquinas o tratamientos obsoletos en la actualidad.

Mientras que, en la enfermedad localizada, la selección de pacientes candidatos a tratamiento adyuvante después de la cirugía, es uno de los objetivos de los modelos pronósticos, en el escenario de la enfermedad metastásica, esa selección de pacientes se puede extrapolar a aquellos que se beneficiarían del tratamiento quirúrgico mediante nefrectomía citorreductora.

En el CCR con tratamiento previo, el tiempo desde el tratamiento hasta la aparición de metástasis es un factor pronóstico bien establecido, y que se refleja, junto al estado general (PS, ECOG, IK) en casi todos los modelos.

1.3.2.1 Modelos de supervivencia

Motzer: Uno de los primeros modelos pronósticos en CCRm lo realiza Motzer en 1999⁴¹, identificando en una cohorte de 670 pacientes, cinco factores que permiten estratificar a los pacientes en tres grupos de riesgo dependiendo de si reunían de 3 a 5 factores (riesgo desfavorable), uno o dos (riesgo intermedio) o la ausencia de factores de mal pronóstico (riesgo favorable). La supervivencia global fue de 20, 10 y 4 meses para los tres grupos, de mejor a peor pronóstico. Los factores considerados fueron: PS (<80%), ausencia de nefrectomía previa, aumento de LDH, anemia y aumento de niveles de calcio. El modelo fue validado internamente mediante una técnica de bootstrap en 2 pasos. Posteriormente, en 2002, el mismo grupo valida el modelo en pacientes tratados con interferón alfa, sustituyendo la variable nefrectomía previa por tiempo desde el diagnóstico al tratamiento (menor de 12 meses)²⁹⁶.

Grupo francés de inmunoterapia²⁹⁷ : Evalúa la eficacia del tratamiento con citoquinas en función de la presencia de factores de riesgo . La presencia de signos de inflamación (velocidad de sedimentación globular o PCR), el número de metástasis, el intervalo libre de enfermedad, y

INTRODUCCIÓN

los niveles de hemoglobina se identificaron como factores pronósticos ($p < 0,01$). Además, el aumento de neutrófilos, las metástasis hepáticas, un periodo menor de un año entre el diagnóstico y la aparición de metástasis y la presencia de más de una metástasis fueron predictores de progresión de la enfermedad en pacientes en tratamiento con citoquinas. La presencia de más de tres de estos factores condicionaba un 80 % de probabilidad de progresión a pesar del tratamiento.

Patil²⁹⁸: Con los cambios en el tratamiento, y el abandono de la terapia con citoquinas, tanto el mismo grupo del MSKCC como otros autores, validan los factores pronósticos del modelo inicial de 1999, en pacientes tratados con terapias dirigidas. Patil aplica el modelo a los pacientes tratados con sunitib o interferón en el ensayo clínico fase III que enfrenta ambos tratamientos en primera línea. El PS es sustituido por el ECOG (0 vs. 1) y se introducen dos nuevas variables (número de metástasis ≥ 2 y presencia de metástasis óseas). Los resultados validan los factores pronósticos de 2002 en los pacientes tratados con sunitinib e IFN- α , añadiendo la presencia de metástasis óseas en el caso del grupo de sunitinib, y eliminando el ECOG como factor predictivo de SG en el grupo de INF.

Heng²⁹⁹ : Valida en un estudio multicéntrico (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium), el modelo en pacientes tratados con anti VEGF (sorafenib, sunitinib y bevacizumab). Se confirmó la validez de cuatro de los cinco factores descritos previamente (anemia, hipercalcemia, PS y tiempo del diagnóstico al inicio del tratamiento), añadiendo otros dos factores: el recuento de plaquetas y de neutrófilos. La SG osciló de los 27 meses en el grupo de riesgo intermedio a los 8,8 meses en el de mal pronóstico, sin alcanzarse el objetivo de SG en los de pronóstico favorable. Otros factores asociados con un peor pronóstico fue la presencia en la histología de componente sarcomatoide o CCR no células claras. El estudio de discriminación por técnica bootstrap obtuvo un C-index de 0,73.

Choueri : Elabora un modelo similar en pacientes tratados con anti VEGF, cuyo objetivo principal es la SLP³⁰⁰. Nuevamente, es un modelo de puntuación con 5 variables: tiempo desde el diagnóstico al tratamiento (< 2 años), recuento de plaquetas, recuento de neutrófilos, niveles de calcio corregido y ECOG > 0 . A la variable calcio > 10 mg/dl se le asignaron dos puntos por la magnitud del efecto. Aquellos pacientes con 0-1 factores de riesgo tenían una SLP de 20,1 meses frente a 3,9 si contaban con más de dos factores. El grupo intermedio, con dos factores presente, alcanzó una supervivencia intermedia, de 13 meses. Los resultados fueron similares en los pacientes tratados previamente con citoquinas frente a aquellos que recibieron terapias

INTRODUCCIÓN

dirigidas en primera línea, reforzando la hipótesis de que la terapia dirigida al VEGF no se ve influenciada por los tratamientos previos.

Cleveland Clinic³⁰¹: Este modelo valida el de Motzer en pacientes incluidos en distintos ensayos clínicos en su Centro, la mayoría, estudios con INF o IL-2 en primera línea; habiéndose realizado nefrectomía previa como tratamiento del CCR en el 81 % de los pacientes. Utilizando los criterios de Motzer, la SG fue de 28,6, 14,6 y 4,5 meses respectivamente en los grupos de riesgo favorable, intermedio y pobre, datos muy similares al estudio original. Este estudio mejora el modelo anterior al incorporar dos factores pronósticos adicionales: el tratamiento previo con radioterapia y la localización de las metástasis (hepáticas, retroperitoneales y pulmonares) como factores independientes de mal pronóstico. El modelo definitivo reemplaza la localización de las metástasis por el número (0-1 vs 2-3), resultando finalmente tres grupos de riesgo favorable (0-1 factores), intermedio (2 factores) y desfavorable (3 o más factores de riesgo). Este estudio clasificó a los pacientes según el ECOG, sin resultar esta variable un factor independiente de mal pronóstico, posiblemente debido a que la mayoría de los pacientes incluidos en este estudio presentaban un buen estado general con un ECOG 0-1. Esta modificación reclasifica fundamentalmente a los pacientes de riesgo intermedio dentro de los grupos favorable o desfavorable, con una SG de 26, 14,4 y 7,3 meses respectivamente.

Manola³⁰²: En un estudio multicéntrico en 2011 (International Kidney Cancer Working Group- IKCWG) que incluye a 3748 pacientes metastásicos, desarrolla un modelo extrapolando datos de pacientes previamente incluidos en distintos ensayos clínicos y que no habían recibido tratamiento sistémico. El PS, número de metástasis, tiempo desde el diagnóstico al tratamiento, niveles de hemoglobina, leucocitos, LDH, fosfatasa alcalina y calcio sérico son los factores pronósticos que dividen a los pacientes en tres grupos pronósticos con una supervivencia media de 26,9, 11,5 y 4,2 meses en los grupos de pronóstico favorable, intermedio o pobre respectivamente. La validación interna obtuvo un IC de 0,12 (IC 95% 0,703–0,721) Estos datos se validaron posteriormente en una cohorte de pacientes tratados con TKIs con un c-index bueno (CI 0,741, IC 95% 0,714–0,768)¹⁵¹. Estos modelos (International Metastatic Database Consortium, Cleveland Clinic, MSKCC, Grupo Francés de Inmunoterapia, IKCWG) se han comparado entre sí y validado externamente³⁰³ con un C-index del 64-67%; lo que puede interpretarse como bastante limitado

INTRODUCCIÓN

Factores pronósticos en CCRm (adaptada de Klatte et al ³⁰⁴)							
	MSKCC ²⁹⁶	GRUPO FRANCÉS INMUNOTERAPIA ³⁰⁵	IKCWG ³⁰²	CLEVELAND ³⁰⁶	IMDC ³⁰⁶	SUNITINIB ²⁹⁸	MEKHAIL ³⁰¹
Objetivo	SG	SG	SG	SLP	SG	SG	SG
PS	X	X	X	X	X	X	
T hasta el tto	X		X	X	X	X	X
Nº de MT		X	X				X
MT óseas						X	
SLE		X					
Parámetros inflamatorios		X					
Tto inmuno.			X				
FA			X				
Ca	X		X	X	X	X	X
LDH	X		X			X	X
Hb	X	X	X		X	X	X
Neutrófilos				X	X		
Leucocitos			X				
Plaquetas				X	X		
Radioterapia previa							X

Tabla 12 : Factores pronósticos en CCRm (Adaptada de Klatte et al)

1.3.2.2 Modelos de selección de pacientes candidatos a NC en CCRm

La selección de pacientes candidatos a NC ha dado lugar a múltiples modelos. Margulis, del MSKCC³⁰⁷, crea un modelo para predecir SCE a los 6 y 12 meses de la NC en 601 pacientes consecutivos, analizados de forma retrospectiva; utilizando variables preoperatorias y postoperatorias. El modelo preoperatorio incluye los niveles de albúmina y LDH, añadiendo en el modelo postoperatorio variables anatomopatológicas: estadio T, la afectación ganglionar y la necesidad de transfusión. Ambos modelos demostraron una capacidad de discriminación buena de 0,76 y 0,74 respectivamente, con un buen calibrado.

INTRODUCCIÓN

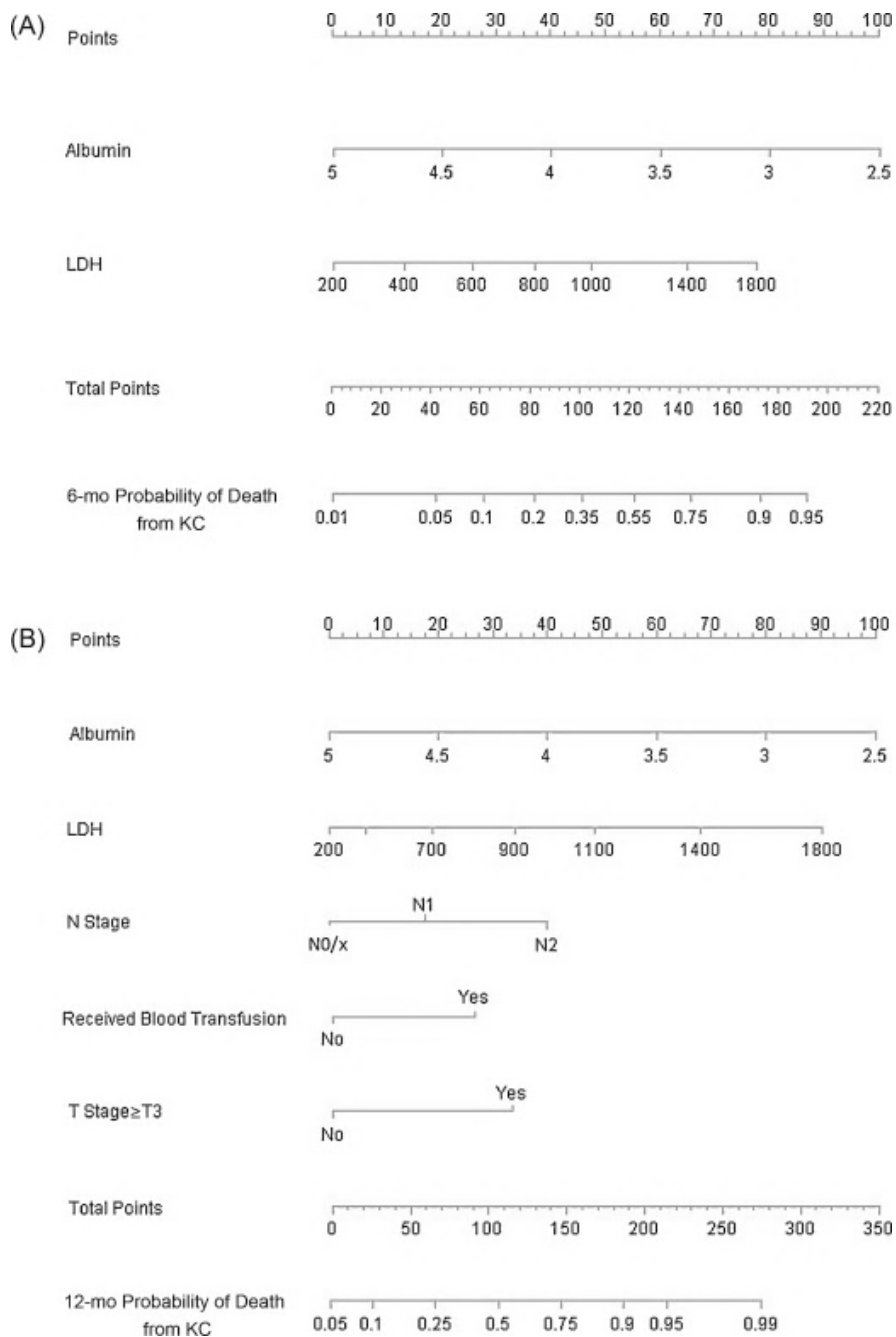


Figura 13: Modelo de Margulis para SCE (pre y postoperatorio)

El modelo preoperatorio (A), incluye la albúmina y la LDH, a lo que se añaden la presencia de adenopatías, estadio $>$ T3 y necesidad de transfusión en el modelo postquirúrgico (B). Margulis et al³⁰⁷.

Culp³⁰⁸ desarrolla un modelo basado en grupos de riesgo, usando siete variables clínicas previas a la NC: Niveles elevados de LDH, hipoalbuminemia, adenopatías supradiaphragmáticas, adenopatías retroperitoneales, metástasis hepáticas, metástasis sintomáticas al diagnóstico y estadio clínico T3 o superior. El número de factores de riesgo preoperatorios se correlacionó con el riesgo de muerte y era inversamente proporcional a la mediana de supervivencia de los

INTRODUCCIÓN

pacientes sometidos a NC. Aquellos pacientes con cuatro o más variables de mal pronóstico no obtendrían beneficio de la cirugía, al ser su SG similar a la cohorte de pacientes que recibe únicamente tratamiento médico.

Estos dos sistemas de puntos han sido validados externamente³⁰⁹. Cinco de los siete factores identificados por Culp mostraron diferencias en SG a los 6 meses de la NC en la cohorte de validación del MSKCC. Los niveles de albúmina, LDH, adenopatías retroperitoneales, diafragmáticas y metástasis hepáticas fueron factores predictivos de una menor SG, con una discriminación para el modelo preoperatorio más baja en la validación que en el estudio original (AUC 0,65; 95% IC 0,52- 0,79 vs. 0,76) y un impacto bajo en la toma de decisiones clínicas.

Las limitaciones de estos estudios radican en su carácter retrospectivo, así como la falta de unos criterios homogéneos a la hora de indicar la NC, que varían en cada centro y no están bien definidos en la literatura. Por otra parte, los estudios de validación están artefactados por el uso de terapias dirigidas a la progresión y su consecuente impacto en la SG. Otro de los sesgos de estos estudios es la interpretación de los datos perdidos. Muchos de los pacientes en la cohorte de validación no tenían datos de cifras de LDH o albúmina, como sesgo en la recogida de las variables. La adición de marcadores moleculares a los modelos clínicos actuales, mejoraría la precisión de estos.

1.3.3 Modelos moleculares

A pesar de la multitud de modelos realizados a partir de variables clínicas y anatomopatológicas, y sus dificultades para discriminar subgrupos de pacientes de forma eficaz, son escasos los datos en la literatura que intentan incorporar biomarcadores a estos modelos. El principal factor para esta falta de incorporación de marcadores moleculares a los modelos clínicos es la ausencia de biomarcadores validados, ya que tan solo el 1 % de estos acaban demostrando utilidad clínica. Esta falta de validez responde a múltiples factores: sesgos en la selección de los pacientes, fallos en los diseños del estudio o falta de relevancia clínica.

Klatte³¹⁰ incorpora una firma molecular (Ki-67, p53, VEGFR-1 endotelial, VEGFR-1 epitelial y VEGF-D) al PS y el estadio T para elaborar un nomograma que predice SLE a los 1,2 y 5 años estratificando a los pacientes en tres grupos de riesgo en base a una puntuación de 0-100. La capacidad predictiva del nomograma fue de 0,904 (95% IC, 0,875-0,932); mejorando la predicción de SLE respecto al sistema UISS (0,83 vs 0,78) aunque no ha sido validado interna ni externamente.

INTRODUCCIÓN

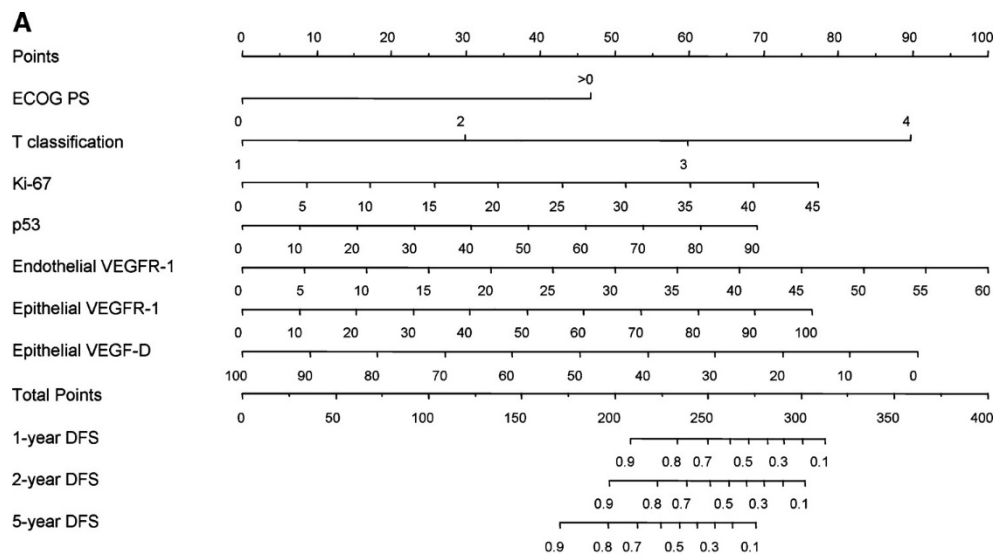


Figura 14: SLE en función de la expresión de VEGFR , p53, Ki-67 , PS y estadio T. Klatte et al³¹⁰.

Se han desarrollado paneles de expresión de genes para una mejor caracterización del CCR. El ClearCode34³¹¹ es un modelo de 34 genes que clasifica el CCRcc en dos subtipos moleculares con distinta implicación pronóstica, asociándose a cambios en la SLP, SCE y SG en pacientes con CCR no metastásicos y mejorando la capacidad predictiva de los modelos UISS y SSIGN. Posteriormente se ha evaluado la capacidad de esta firma para mejorar la capacidad predictiva del modelo IMDC en CCR metastásico (C-Index 0,63, IC 95% 0,51–0,75) frente a 0,60 (IC 95% 0,47–0,72) del IMDC solo³¹². El grupo de la Cleveland Clinic también desarrolla una firma de 16 genes para predecir el riesgo de recurrencia en CCR localizados, siendo capaz de discriminar aquellos tumores estadio I de alto riesgo de los estadio II-III de bajo riesgo de recurrencia³¹³. La adición de este score a un modelo clínico como el de Leibovich mejoraría su capacidad predictiva desde 0,74 del modelo clínico a 0,81 combinando ambos.

Ninguno de estos modelos ha sido incorporado a la práctica clínica y existe una falta de evidencia acerca de nuevos marcadores moleculares en la era de las terapias dirigidas, lo que permitiría adoptar estrategias terapéuticas personalizadas en base a perfiles de riesgo individualizados.

INTRODUCCIÓN

1.4 VALIDACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS

Los modelos predictivos son una herramienta útil para estimar la probabilidad de un evento dado en un paciente y, por tanto, prever un riesgo determinado. Sin embargo, la precisión de un modelo predictivo suele ser peor cuando se aplica a una población externa que sobre la muestra sobre la que fue creado³¹⁴. Por tanto, los modelos predictivos precisan de una validación externa (en una población distinta) para su aplicabilidad. Los estudios de validación generalmente pueden mostrar una desviación sistemática de las probabilidades o probabilidades demasiado extremas. Una desviación sistemática de las probabilidades (en general, demasiado alta o demasiado baja) sugiere que una variable predictiva importante no se incluyó en el modelo. La validación adecuada requiere usar el modelo pronóstico existente completamente especificado (es decir, tanto las variables seleccionadas como sus coeficientes) para predecir resultados para los pacientes en el segundo conjunto de datos y luego comparar estas predicciones con los resultados reales de los pacientes. Este análisis usa la probabilidad de eventos de cada individuo calculada a partir de su puntaje de riesgo o “score” del primer modelo³¹⁵.

Las medidas comunes para evaluar el rendimiento de un modelo incluyen: medidas de calibración que estudian la concordancia entre frecuencias de resultado observadas y probabilidades pronosticadas; medidas de discriminación que estudian la capacidad del modelo para distinguir entre pacientes con diferentes resultados; y medidas generales de rendimiento, que incorporan ambos aspectos de calibración y discriminación³¹⁶. La calibración es la capacidad de predecir con precisión el nivel de riesgo absoluto, y la discriminación es la capacidad de clasificar con precisión a las personas de bajo a alto riesgo. El método principal utilizado para evaluar la discriminación es el área bajo la curva ROC o C-index³¹⁷. En un estudio de validación se evalúa si el rendimiento del modelo en los nuevos datos (su calibración y, especialmente, la discriminación) coincide, o se acerca, al rendimiento en los datos en los que se desarrolló. Pero incluso si el rendimiento obtenido es inferior al esperado, el modelo aún puede ser clínicamente útil. La evaluación de la utilidad de un modelo requiere del juicio clínico y depende del contexto.

Otro problema que a menudo surge cuando se valida un modelo de predicción de riesgo en una nueva población de estudio es el recalibrado. Si se encuentra que el calibrado es pobre cuando se evalúa una puntuación de riesgo en una población externa con una tasa de eventos subyacentes diferente, puede ser necesario un recalibrado^{318,319}.

INTRODUCCIÓN

Respecto al tamaño de muestra adecuado para estudiar el rendimiento de un modelo en otra poblaciones , generalmente el uso de muestras demasiado pequeñas puede conducir a resultados estadísticamente no significativos, aunque existan diferencias reales ³²⁰.

Es beneficioso que la validación externa se realice por investigadores independientes^{321,322}. De la misma manera, si la validación externa se realiza por parte del mismo equipo que elaboró el modelo inicial es más probable que se sobreestimen los hallazgos y exista una tendencia a no comunicar aquellos datos negativos o no concluyentes. El objetivo principal de la validación de un modelo es replicar los hallazgos obtenidos durante el desarrollo original en diferentes datos de una misma población objetivo.

INTRODUCCIÓN

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

2 HIPÓTESIS

La incidencia de CCR ha aumentado con motivo del hallazgo incidental de masas de pequeño tamaño, aun así, un 30% de los pacientes fallecerán a causa de su enfermedad. Por ello es necesario establecer criterios que permitan predecir la agresividad de una enfermedad que resulta muy heterogénea y determinar aquellos pacientes en riesgo de progresión. Existen numerosos nomogramas preoperatorios y postoperatorios, pero ninguno de ellos ha conseguido consolidarse en la práctica clínica habitual. Por otra parte, muchos de los nomogramas publicados no se han validado externamente o se han realizado en periodos de tiempo que no coinciden con la población a la que se le aplica posteriormente. El modelo realizado por la Dra. Palacín en el Hospital Universitario Príncipe de Asturias (HUPA) de Alcalá de Henares debería ser un modelo validado en otros contextos clínicos similares, como el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURyC), perteneciente a la misma Comunidad Autónoma.

OBJETIVOS

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRIMARIO

1. Realizar la validación externa de los modelos postoperatorios de SG, SCE y SLP generados a partir de la cohorte original del HUPA en una cohorte de pacientes con cáncer de células renales localizado en el HURyC.

La validación externa se realizará mediante la determinación de la calibración y discriminación de los modelos.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Determinar el impacto de la incorporación del índice INL a los modelos postoperatorios de SG, SCE y SLP generados a partir de la cohorte original del HUPA.
2. Determinar el impacto de la incorporación del índice IPL a los modelos de SG, SCE y SLP generados a partir de la cohorte original del HUPA.

MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes retrospectivo. Durante el periodo comprendido entre mayo de 2009 y diciembre de 2014, se seleccionaron en el Servicio de Urología del HURyC aquellos pacientes con un diagnóstico de CCR localizado a los que se intervino mediante nefrectomía radical o parcial.

4.2 POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio estará constituida por pacientes ≥ 18 años diagnosticados de CCR incluyendo cualquiera de sus variantes histopatológicas y que han sido intervenidos quirúrgicamente en el HURyC en el periodo de tiempo comprendido entre mayo de 2009 y diciembre de 2014, con un seguimiento mínimo de 3 años.

Los pacientes incluidos fueron remitidos a las consultas de los centros de especialidades u hospitalarias de la especialidad de urología del HURyC.

La Ley 6/2009, de 16 de noviembre, (BOCM núm. 274, de 18 de noviembre), de Libertad de elección en la Sanidad de Madrid, modifica la Ley 12/2001, de 21 de diciembre y organiza el territorio de la comunidad de Madrid en un Área Sanitaria única. El Decreto 52/2010, de 29 de julio, (BOCM núm. 189, de 9 de agosto), establece en el Área única de salud, como estructuras básicas, la zona básica de salud, siendo esta, el marco territorial de la Atención Primaria donde desarrolla su actividad sanitaria el centro de salud.

El órgano de dirección de Atención Primaria es la Gerencia de Atención Primaria, de la cual depende la Gerencia Adjunta de Asistencia Sanitaria de la cual a su vez dependerán las 7 Direcciones Asistenciales, cada una de las cuales ejercerá responsabilidad directa sobre grupos homogéneos de zonas básicas de salud.

El HURyC presta servicios de atención especializada en la Dirección Asistencial Este junto con los HUPA y el Hospital de Torrejón. El ámbito territorial abarca los distritos municipales de Barajas, Hortaleza y San Blas de la ciudad de Madrid y los municipios de Alcalá de Henares, Torrejón de Ardoz, Meco, Torres de la Alameda y las localidades de sus comarcas. La Dirección Asistencial Este incluye las antiguas Áreas Sanitarias 3 y 4 (Fig 15), siendo en su momento el HURyC el centro hospitalario de alta complejidad (Grupo 3) de referencia para el Área Sanitaria 4.

MATERIAL Y MÉTODOS

El HURyC atiende, desde la puesta en vigor en la Comunidad de Madrid del Área Única de Salud, las zonas básicas de salud asignadas en su contrato de gestión y a todas aquellas personas que ejerzan su opción de libre elección sobre alguno o todos sus servicios. La población asignada con fecha 31/12/2012 fue de 555.655 personas.

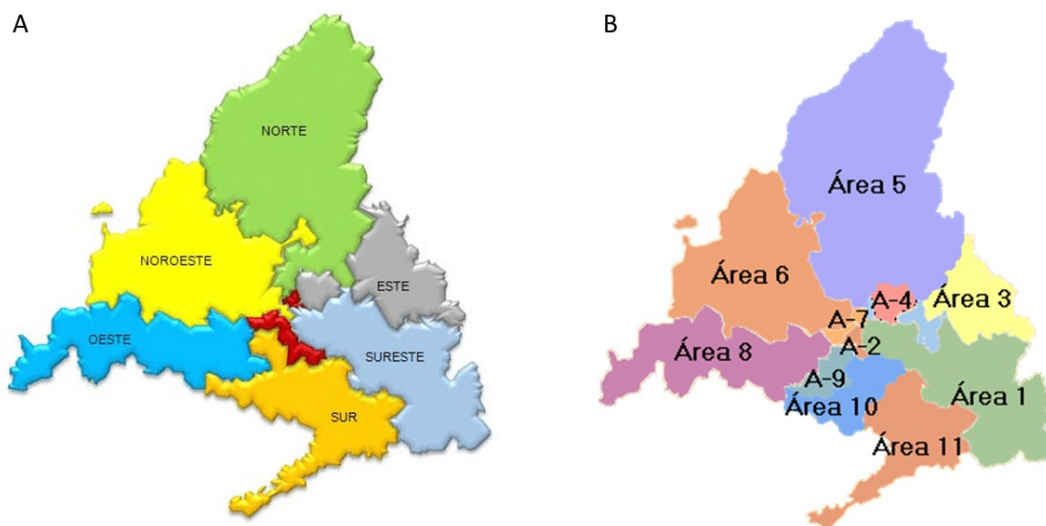


Figura 15. Áreas Sanitarias

A. Mapa de Direcciones Asistenciales Área Única de Salud de la Comunidad de Madrid. El HURyC pertenece a la actual Dirección Asistencia Este (antigua Área de Salud 4). B. Zonificación en Áreas de Salud previas a la entrada en vigor de la Ley 6/2009, de 16 de noviembre, (BOCM núm. 274, de 18 de noviembre), de Libertad de elección en la Sanidad de Madrid que organiza el territorio de la comunidad de Madrid en un Área Sanitaria única.

4.3 SELECCIÓN DE PACIENTES

Los pacientes fueron seleccionados de forma consecutiva, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión

- Pacientes ≥ 18 años
- Diagnóstico de CCR de cualquier histopatología
- Estadio localizado
- Candidatos a cirugía con intención curativa mediante nefrectomía radical o parcial
- Seguimiento mínimo de 3 años

MATERIAL Y MÉTODOS

Criterios de Exclusión

Siendo el objetivo de interés la elaboración de un modelo predictivo de supervivencia en pacientes tratados con cirugía con intención curativa, se excluyen los siguientes casos:

- Pérdidas en el seguimiento o con falta de datos en la historia clínica.
- Pacientes metastásicos al diagnóstico.
- Pacientes con adenopatías irresecables.
- Pacientes con enfermedad localmente avanzada (T4).
- Tumores bilaterales al diagnóstico.
- Síndromes familiares/hereditarios.
- Pacientes que recibieron tratamiento adyuvante.

Para el análisis de SCE y SLP se excluyen los pacientes que fallecen en el postoperatorio precoz (30 días desde la cirugía).

4.4 RECOGIDA DE DATOS

Periodo de recogida de datos

El periodo de recogida de datos incluyó desde mayo de 2009 hasta diciembre de 2014, extendiéndose el periodo de seguimiento hasta febrero de 2020.

Cuaderno de recogida de datos y consideraciones éticas

El cuaderno de recogida de datos denominado “Base de Datos de CCR” fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del HURyC el 26 de febrero de 2018, autorizándose la recogida retrospectiva de datos (Anexo 1: Aprobación CEIC HURyC).

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuente de recogida de datos

A continuación, se detallan los datos obtenidos de cada una de las fuentes utilizadas.
(Anexo 2, recogida de datos)

- **Historia clínica:** Datos demográficos; datos clínicos; variables radiológicas; variables patológicas; datos de seguimientos
- **Parte quirúrgico:** Datos quirúrgicos
- **Análisis de laboratorio:** Variables analíticas

4.5 VARIABLES ANALIZADAS

-DATOS DEMOGRÁFICOS:

- Sexo: Hombre o mujer.
- Edad al diagnóstico.

- DATOS CLÍNICOS:

-**ECOG:** Variable numérica de 0 a 5 que define el estado funcional. Para el análisis de los datos se agrupa a los pacientes ECOG 0 (asintomáticos) frente ECOG ≥ 1 .

Clasificación ECOG	
0	Completamente activo. Capaz de realizar todas las actividades previas a la enfermedad sin restricción.
1	Restringida actividad intensa. Puede caminar y realizar trabajo ordinario.
2	Capaz de caminar y autocuidado. Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula > 50% del tiempo que está despierto.
3	Capacidad de autocuidado limitada. Postrado o en silla > 50% del tiempo despierto.
4	Incapacitado completamente. No puede realizar autocuidado. Cama-silla.
5	Muerte.

Tabla 13. Clasificación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)

MATERIAL Y MÉTODOS

-**Índice de Karnofsky:** Escala de 0 (fallecido) a 100 (asintomático). Los intervalos se definen cada 10 puntos agrupando para el análisis de los pacientes en 4 categorías (100, 90-80, 70-50, <40).

Índice de Karnofsky		
Capaz de realizar actividad normal y trabajar. No requiere cuidados especiales.	100	Asintomático, sin evidencia de enfermedad
	90	Capaz de realizar actividad normal. Signos o síntomas menores de enfermedad
	80	Actividad normal con esfuerzo. Algunos síntomas o signos de enfermedad
Incapaz de trabajar. Capaz de satisfacer la mayoría de las necesidades personales. Requiere una cantidad variable de asistencia.	70	Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o trabajar.
	60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de satisfacer la mayoría de sus necesidades.
	50	Requiere considerable asistencia y cuidados médicos frecuentes.
Incapaz de cuidarse por sí mismo. Requiere cuidados institucionales/hospitalarios. Posible progresión rápida de la enfermedad.	40	Discapacitado. Requiere cuidados especiales y asistencia
	30	Gravemente discapacitado. La hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente
	20	Muy enfermo. Precisa hospitalización. Requiere tratamiento de soporte activo
	10	Moribundo
	0	Exitus

Tabla 14. Escala de Estado Funcional (PS) de Karnofsky.

-Sintomatología al diagnóstico:

- Asintomático/diagnóstico incidental.
- Síntomas locales: Hematuria, masa palpable, dolor.
- Síntomas sistémicos: Anorexia, pérdida de peso, fiebre, astenia

-VARIABLES RADIOLÓGICAS:

- Estadio T: Tamaño tumoral radiológico en cm.
- Estadio N: Afectación ganglionar macroscópica preoperatoria.
- Estadio M: Ausencia o presencia de metástasis en TC preoperatorio.

-VARIABLES ANALÍTICAS:

- Creatinina: Valores normales < 1.1 mg/dl
- Tasa de filtrado glomerular (TFG)/MDRD4: Según el aclaramiento de Cr calculado en función de las cifras de Cr sérica, edad, raza y peso. Se consideraron como pacientes con insuficiencia renal previa aquellos con una TFG <60 ml/min.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Hemoglobina: Se consideran pacientes con anemia aquellos varones con niveles de hemoglobina <13 gr/dl y < 12 gr/dl en mujeres.

- Plaquetas: Se define como plaquetopenia un recuento menor de $140.000/\mu\text{L}$ y trombocitosis $> 400.000/\mu\text{L}$.

- Calcio sérico: Hipercalcemia si niveles de Ca $>10,3$ g/dl o hipocalcemia si Ca $< 8,7$ mg/dl.

- LDH: Niveles normales < 240 U/L

- Neutrófilos: Recuento absoluto. Límite superior $7700/\mu\text{L}$.

- Linfocitos: Recuento absoluto. Límite superior $4500/\mu\text{L}$.

- Índice neutrófilos/linfocitos: Menor de 3 o mayor o igual a 3.

- Índice plaquetas/linfocitos: Menor de 160 o mayor o igual a 160.

- VARIABLES PATOLÓGICAS:

- Subtipo histológico: Células claras, papilar, cromóforo

- Tamaño tumoral: Se registró el tamaño según la clasificación TNM de 2009 (<4 cm; 4-7 cm, $>7-10$ cm o ≥ 10 cm).

- Estadio T patológico: Estadificación tumoral (Según clasificación TNM de 2009).

- Estadio N patológico: Evaluación de la afectación ganglionar (Según clasificación TNM de 2009).

- Grado de Furhman: Se agruparon para el análisis el grado 1-2 (bajo grado) vs 3-4 (alto grado)

- Márgenes quirúrgicos: positivo o negativo.

- Necrosis patológica.

- Invasión vascular.

- Invasión de la cápsula.

- Invasión de la grasa del seno.

- Invasión de la grasa perirrenal.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Multifocalidad.

-DATOS QUIRÚRGICOS:

- Nefrectomía radical o parcial.

- Linfadenectomía sí o no.

-DATOS SEGUIMIENTO Y RECIDIVA:

- Tratamiento adyuvante: Sí/No

- Tipo de recidiva: Local/ contralateral/ ganglionar/ a distancia.

- Tiempo hasta la recidiva: Tiempo desde el tratamiento local hasta la progresión.

 - SLP: Tiempo desde el tratamiento hasta la progresión local o a distancia.

- Tratamiento de la recidiva: Se recoge el tipo de tratamiento a la progresión (quirúrgico o sistémico), tanto en primera línea como en sucesivas.

- Tiempo de seguimiento: Tiempo desde la cirugía hasta último seguimiento.

- Muerte

- Muerte por CCR: Sí/No

- SG: Tiempo desde el tratamiento hasta la muerte por cualquier causa.

- SCE: Tiempo desde el tratamiento hasta la muerte por CCR.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables a estudio se recogieron en una hoja de Excel que posteriormente se exportó a programas estadísticos para su análisis con STATA 16.1

- **Comparación de cohortes:** Comparación descriptiva de medias y medianas de las poblaciones sobre las que se desarrolló el nomograma inicial (HUPA) y la cohorte de validación (HURyC). Evaluación de los tiempos de seguimiento en ambas cohortes, mediante la mediana de tiempo de seguimiento de toda la cohorte, mediana de seguimiento excluyendo los eventos muerte y mediante el método de Kaplan Meier inverso.

MATERIAL Y MÉTODOS

- **Análisis descriptivo:** Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias absolutas y relativas. Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar (DE) o con la mediana y rango intercuartílico (RIQ) en el caso de variables asimétricas. Se realizarán tablas de contingencia para valorar asociaciones mediante prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher en caso de que más del 20 % de las frecuencias esperadas sea menor de 5. Se utilizó el método de Kaplan Meier para estimar la función de supervivencia de la variable muerte por cualquier causa, MCE y recidiva. Para valorar el tiempo de seguimiento se utilizó la mediana de seguimiento, tanto para la cohorte completa como para los pacientes vivos al final del seguimiento.

- **Valoración de la capacidad predictiva del modelo previo:** La muestra empleada estuvo constituida por aquellos pacientes que presentaban los mismos criterios de inclusión y exclusión utilizados en el desarrollo del modelo inicial y los mismos criterios de categorización de las variables incluidas. La capacidad predictiva del modelo se evaluó mediante el análisis de calibración y discriminación. El análisis de la calibración de dicho modelo se realizó de forma gráfica, mediante la comparación de curvas de supervivencia predichas por el modelo y curvas de supervivencia reales estimadas por Kaplan-Meier. Las probabilidades obtenidas fueron representadas en gráficas. El eje de ordenadas corresponde a la supervivencia real, y el de abscisas corresponde a la predicha por el modelo. La línea continua es la que presenta una calibración perfecta (modelo de referencia), y la irregular representa el modelo de validación. La capacidad de discriminación del modelo se analizó mediante el Índice de Concordancia de Harrell (c-index) donde un valor de 0,5 indica que el modelo pronóstico tiene nula capacidad discriminatoria, y un valor de 1 indica que discrimina perfectamente entre aquellos pacientes en los que se observará el evento o desenlace de interés, frente a los que no. Los valores del c-index se expresan como valores absolutos ya que no existe un error standard definido para este índice.

Todos los contrastes son bilaterales, un valor de p menor de 0,05 se considera estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con Stata 16.1.

4.7 MEDIOS Y RECURSOS DISPONIBLES

El estudio se realizará en colaboración entre los Servicios de Urología, Bioestadística, Oncología Médica y Anatomía Patológica del HURyC y el Servicio de Urología del HUPA.

MATERIAL Y MÉTODOS

4.8 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Además del carácter retrospectivo del estudio, una de las principales limitaciones es el bajo número de eventos en la cohorte de validación (muertes y recidivas). Esta limitación se debe a que la muestra se compone en su mayor parte de tumores en estadios localizados (T1-T2). No obstante, este hecho se justifica al adaptarse la muestra a la incidencia actual del CCR por estadios, y el aumento de diagnóstico de masas renales de pequeño tamaño.

RESULTADOS

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 COMPARACIÓN DE COHORTES

DATOS DEMOGRÁFICOS		HURyC % (n)	HUPA % (n)
N		173	363
EDAD	MEDIANA	67	61
	<40	5 (2,9%)	20 (5,5%)
	40-59	55 (31,8%)	143 (39,4%)
	60-74	67 (38,7%)	157 (43,3%)
	≥75	46 (26,6)	43 (11,8)
SEXO	Hombre	109 (63%)	243 (66,9%)
	Mujer	64 (37%)	120 (33,1%)
ECOG	0	121(70%)	227 (62,9%)
	≥1	52 (30%)	134 (37,1%)
SÍNTOMAS	Asintomáticos	142 (82%)	204 (56,2%)
	Locales	25 (14,5%)	123 (33,9%)
	Sistémicos	4 (2,3%)	8 (2,2%)
	Ambos (L+S)	2 (1,1%)	28 (7,7%)
CARACTERÍSTICAS TUMORALES			
ESTADIO cT	cT1	133 (76,9%)	ND
	cT2	20 (11,6%)	ND
	cT3	20 (11,6%)	ND
ESTADIO cN	cNx	58 (33,5%)	ND
	cN0	103 (59,5%)	ND
	cN1	12 (6,9%)	21 (5,8%)
TAMAÑO RAD	MEDIANA	4,4 cm	6 cm
	≤4	80 (47%)	101 (27,8%)
	>4≤7	62 (36,5%)	128 (35,3%)
	>7≤10	22 (13%)	87 (24%)
	>10	8 (4,6%)	47 (12,9%)
ESTADIO pT	pT1	127 (73,4%)	181 (49,8%)
	pT2	9 (5,2 %)	76 (20,9%)
	pT3	37 (21,3%)	106 (29,2%)
ESTADIO pN	pNx	160 (92,4%)	86 (23,7%)
	pN0	10 (5,8%)	267 (73,6%)
	pN1	3 (1,7%)	10 (2,8%)
TAMAÑO PATOL.	MEDIA	4,8 cm (1-22)	6,5 cm (0,6-25)
	≤4	93 (53,6%)	111 (30,6%)
	>4≤7	55 (31,8%)	131 (36.1%)
	>7≤10	18 (10,4%)	72 (19,8%)
	>10	7 (4%)	49 (13,5%)
HISTOLOGÍA	CCRcc	124 (72%)	304 (83,7%)
	Papilar	19 (11%)	37 (10,2%)
	Cromóforo	30 (17%)	18 (5%)
	Otros	0	4 (1%)
FUHRMAN	1	11 (6,3%)	47 (13%)
	2	122 (70,5%)	193 (53,2%)
	3	31 (17,9%)	91 (25,2%)
	4	9 (5,2%)	30 (8,3%)
TÉCNICA	NR	108 (62,4%)	277 (76,3%)
	NP	65 (37,5%)	86 (23,7%)

Tabla 15. Tabla resumen de las características demográficas y tumorales en ambas cohortes.

RESULTADOS

SEGUIMIENTO		HURyC% (n)	HUPA % (n)
RECIDIVA	SÍ	18 (10,4%)	90 (24,8%)
	NO	155(89,6%)	273 (75,2)
TIPO DE RECIDIVA	Local	4 (2,3%)	18 (4,7%)
	Contralateral	2 (1,2%)	12 (3,3%)
	A distancia	12 (6,9%)	77 (21,2)
SLR		31,5 m	22m
MUERTE	Si	49 (28,3%)	109 (30%)
	No	124 (71,7%)	254 (70%)
SG		40 m	36 m
MUERTE POR CCR	SÍ	8 (16,3%)	72 (20%)
	No	41(83,7%)	37 (80%)
SCE		21,75m	32 m

Tabla 16. Tabla resumen de los datos de seguimiento de ambas cohortes.

5.2 POBLACIÓN ESTUDIADA.

Se incluyeron un total de 201 pacientes con diagnóstico de CCR intervenidos quirúrgicamente (NR y NP) en el HURyC en el periodo comprendido entre 2009-2014, con un seguimiento mínimo de 3 años.

La figura 16 recoge el diagrama de flujo para la inclusión y exclusión de pacientes y la constitución final de la cohorte de estudio. Se excluyeron para el análisis las pérdidas durante el seguimiento (8 pacientes), 4 pacientes metastásicos de inicio a los que se realizó nefrectomía citorreductora o paliativa, aquellos pacientes con tumores localmente avanzados o con adenopatías al diagnóstico en los que la resección fue incompleta (3 pacientes) así como aquellos que recibieron tratamiento adyuvante tras la cirugía (8 pacientes). Asimismo, fueron excluidos pacientes con síndromes familiares o tumores bilaterales al diagnóstico (7 pacientes). En alguno de los pacientes se cumplían varios criterios de exclusión.

Los pacientes fallecidos de forma precoz (<30 días postquirúrgico) también se excluyeron del análisis (1 paciente).

Después de aplicar los criterios de exclusión, el número total de pacientes incluidos para el análisis fue de 173.

RESULTADOS

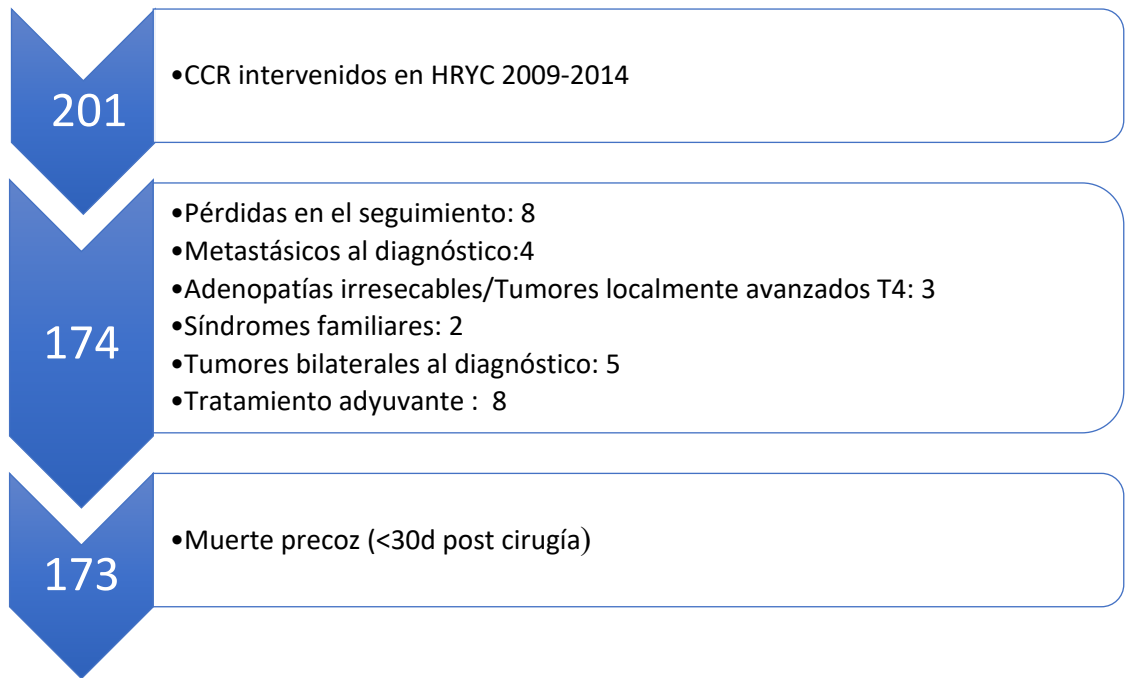


Figura 16. Diagrama de flujo de inclusión de pacientes

5.3 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

5.3.1 Datos demográficos.

La distribución por sexos fue de un 63 % (109/173) de varones frente a un 37% (64/173) de mujeres (Ratio hombre/mujer 1,58). La mediana de edad fue de 67 años (31-90).

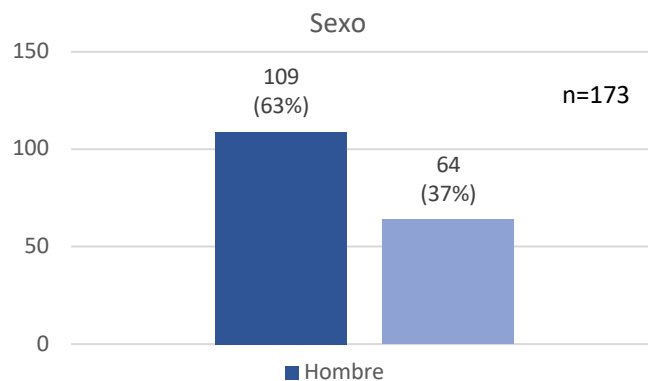


Figura 17. Distribución de la población por sexo

RESULTADOS

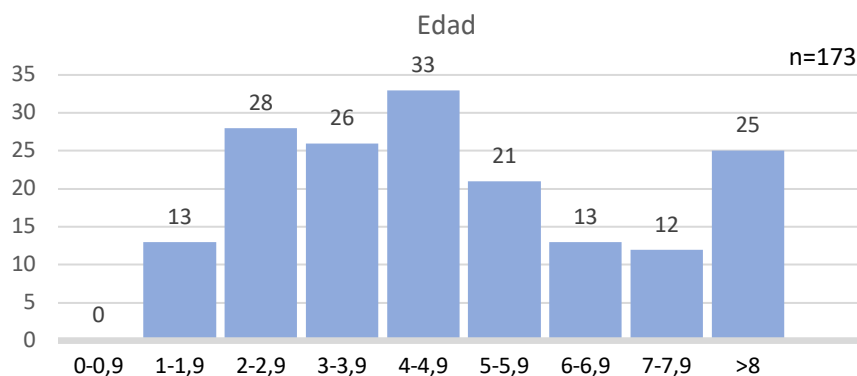


Figura 18. Distribución de la población por edad.

En cuanto a la situación funcional de los pacientes, medida por las escalas ECOG y el Índice de Karnofsky (IK), el mayor porcentaje de la población se encontraba en un estado funcional bueno, permaneciendo asintomáticos la mayoría de los pacientes. El 70% (121/173) de los pacientes tenía un ECOG 0, frente a un 30 % de ECOG 1-2 (47/173 ECOG 1, 5/173 ECOG 2) De manera similar, el IK fue de 100 en el 57,2% (99/173) de los pacientes, 90-80 en el 29,4% (51/173), 70-50 en el 12,7% (22/173) y 40 en un 0,6% (1/173).

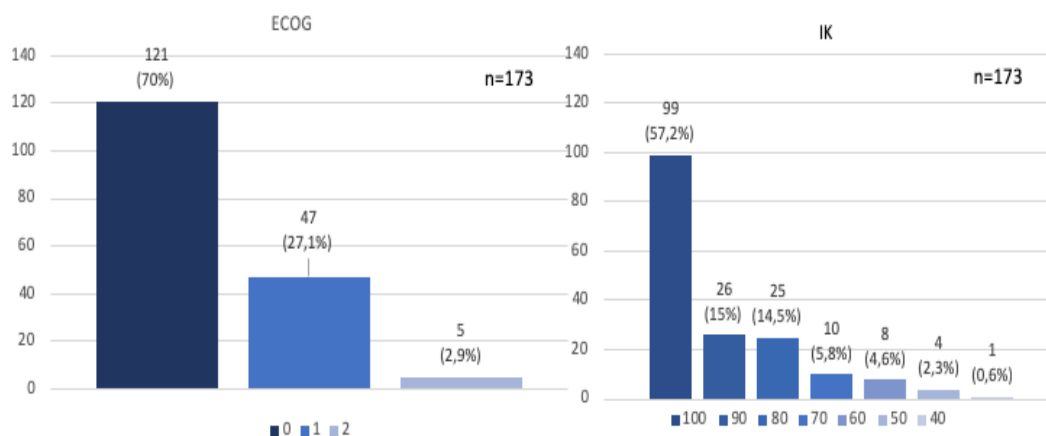


Figura 19. Distribución según estado funcional (ECOG e IK)

5.3.2 Presentación de la enfermedad.

El 82% (142/173) de los pacientes se encontraban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Un 14,5 % (25/173) presentaba síntomas locales (hematuria, masa palpable o dolor) y solo el 2,3 % (4/173) de los pacientes mostraron sintomatología sistémica (pérdida de peso, anorexia, fiebre o astenia). En dos casos coexistieron síntomas locales y sistémicos (1,1%).

RESULTADOS

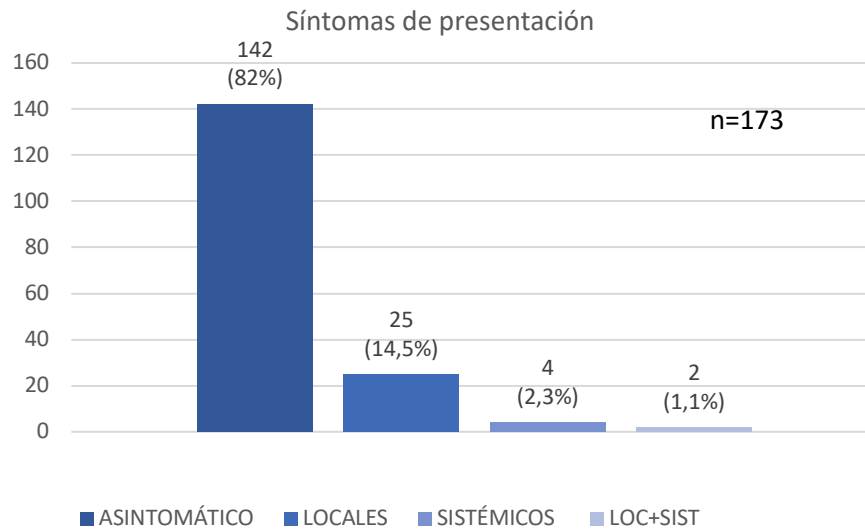


Figura 20. Distribución según sintomatología al diagnóstico.

Respecto al estadio T clínico, el 49,7 % (86/173) de los tumores fueron tumores localizados menores de 4 cm , estadio clínico cT1a; seguidos de tumores menores de 7 cm, estadio clínico cT1b, en el 27,1 % (47/173) de los casos. Un 11,5% (20/173) de los pacientes presentaron un estadio clínico cT2 con tumores entre 7 y 10 cm y finalmente el 11,6% (20/173) fueron tumores cT3a, sin confirmación mediante pruebas de imagen de invasión venosa macroscópica cT3b y cT3c.

La mediana de tamaño tumoral prequirúrgico fue de 4,4 cm (1,0-22,5).

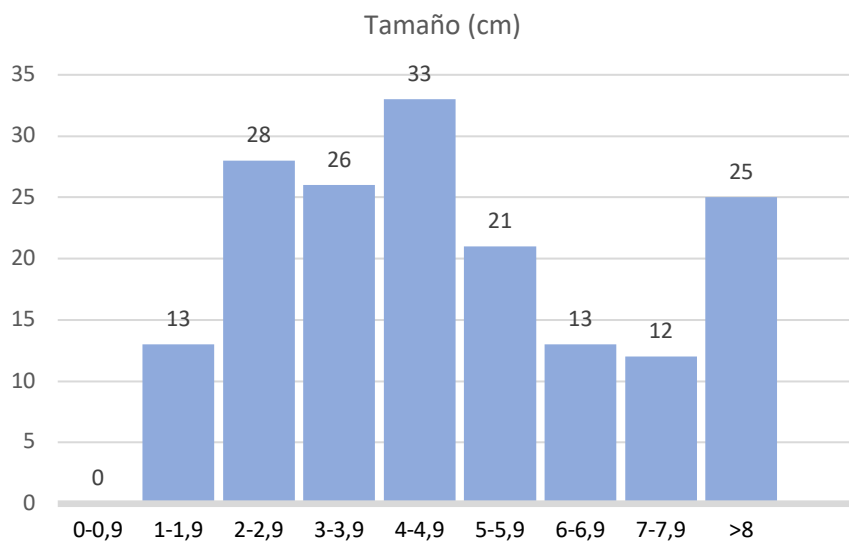


Figura 21. Distribución del tamaño tumoral prequirúrgico

RESULTADOS

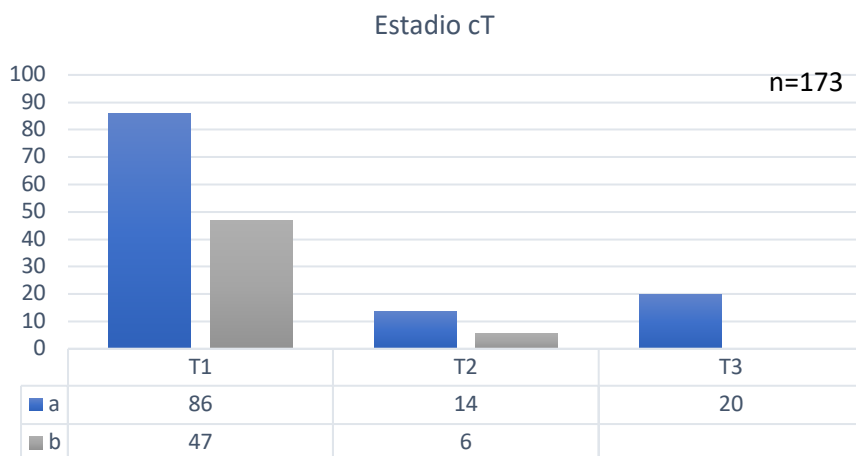


Figura 22. Distribución según Estadio Clínico T

Preoperatoriamente se identificó afectación ganglionar en un 6,9% de los pacientes (12/173), con un 33,5% (58/173) de pacientes en los que este dato no se incluye en los informes radiológicos preoperatorios.

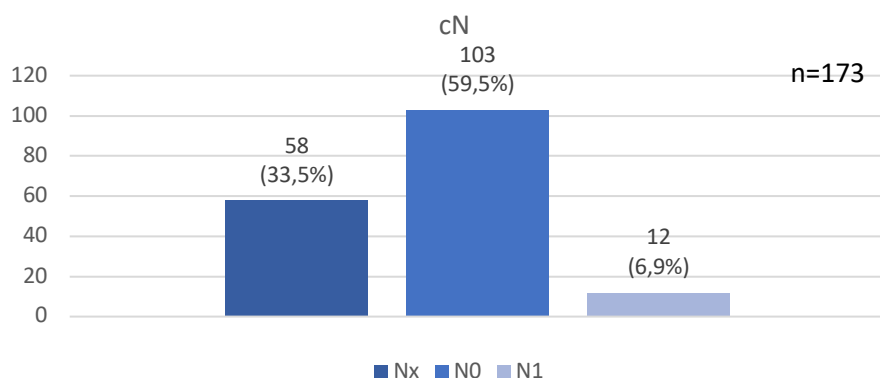


Figura 23. Distribución según Estadio Clínico N

5.3.3 Datos analíticos

Un 2,3% (40/169) de los pacientes presentaban insuficiencia renal previa. Se evidenció anemia en 19,1 % (33/172), mientras que en ningún paciente se observó poliglobulia. Las alteraciones en las cifras de calcio sérico tampoco fueron un hallazgo común, siendo los niveles de calcio normales en el 93,6 % (148/162) de los enfermos en los que se disponía de este dato, que junto con la LDH fueron los parámetros menos recogidos en las analíticas preoperatorias. El recuento plaquetar también fue normal en el 90,6 % (156/172) de los pacientes. El INL,

RESULTADOS

considerando como niveles elevados $INL \geq 3$, se encontraba aumentado en el 31,4% (54/172) de los pacientes. Respecto al IPL, un 23,3% (40/172) de los enfermos mostró niveles altos (IPL ≥ 160). Se resumen las principales alteraciones analíticas en la tabla 17.

ALTERACIONES ANALÍTICAS		
Parámetro	N	%
Función renal	169	
Normal	129	97,70%
Insuficiencia renal	40	2,30%
Hemoglobina	172	
Anemia	33	19,10%
Poliglobulia	0	
Plaquetas	172	
Plaquetopenia	10	5,80%
Trombocitosis	6	3,40%
Calcio	162	
Hipercalcemia	10	6,10%
Hipocalcemia	4	2,40%
LDH	113	
Normal	99	87,60%
Aumentada	14	12,30%
Índice Neutrófilos/Linfocitos	172	
< 3	118	68,60%
≥ 3	54	31,40%
Índice Plaqueta/Linfocito	172	
<160	132	76,70%
≥ 160	40	23,30%

Tabla 17. Alteraciones analíticas

5.3.4 Datos postoperatorios.

El estadio clínico patológico de los especímenes tras la cirugía se distribuyó de forma similar al estadio clínico. Un 48,6% (84/173) de lesiones <4cm pT1a y un 24,8% (43/173) de tumores <7cm pT1b. Un 5,2% (7/173 T2a, 2/173 T2b) de los tumores fueron clasificados como T2. Se observó un aumento de los tumores clasificados como T3, que constituyeron el 21,3% (37/173) de los casos.

El tamaño tumoral medio fue de 4,8 cm (1,2-22).

RESULTADOS

Se identificó afectación ganglionar en el análisis anatomopatológico en 3 pacientes (1,7%), distintos a los diagnosticados preoperatoriamente.

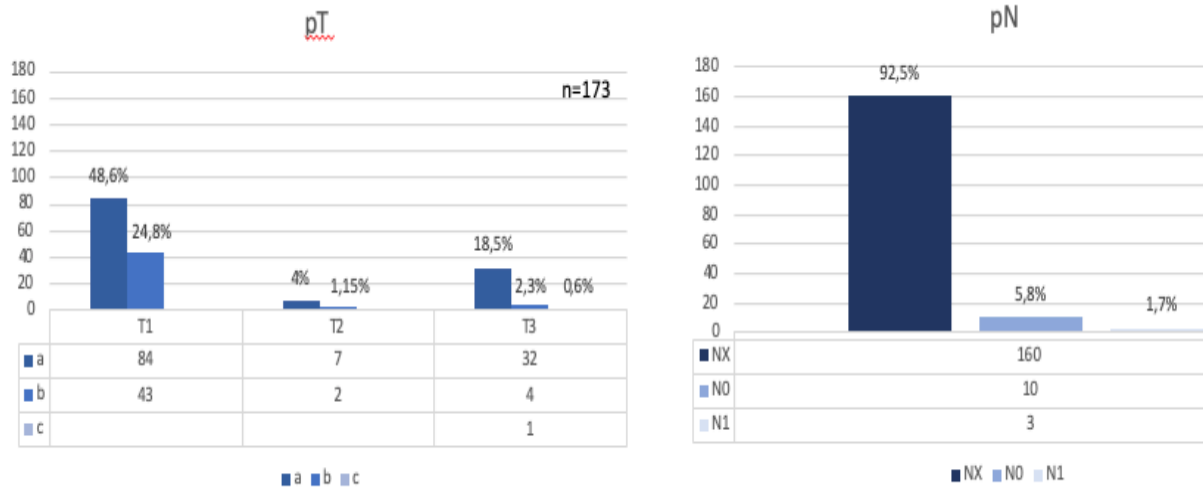


Figura 24. Distribución según Estadio Patológico pT y pN

El subtipo histológico más frecuente fue el CCRcc en un 72 % (124/173), seguido de los tumores cromóforos el 17% (30/173), siendo los tumores papilares los menos frecuentes con un 11 % del total (19/173). El grado histológico de Fuhrman más frecuente fue el grado 2 (70,5%; 122/173), seguido del Fuhrman 3 (17,9%; 31/173). Un 6,3 % (11/173) de los pacientes fueron Fuhrman 1 y un 5,2% (9/173) Fuhrman 4 (figura 25).

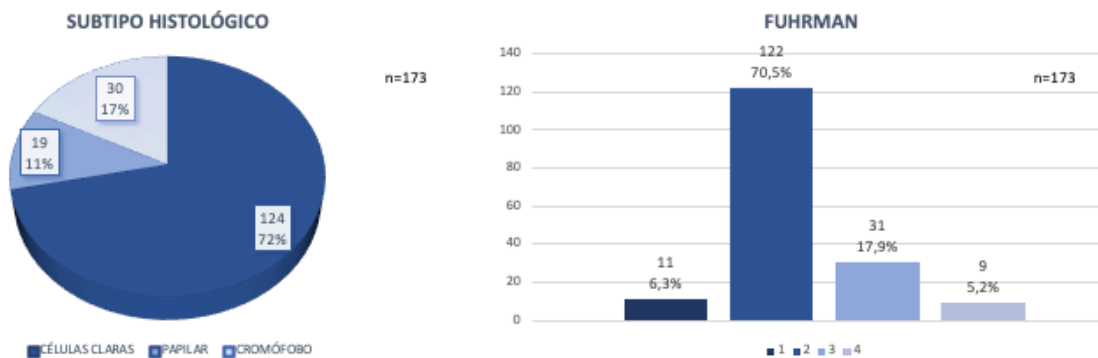


Figura 25. Distribución según subtipo y grado histológico.

Respecto a las características histológicas que confieren un peor pronóstico al CCR, un 22,5% (39/173) de las piezas presentaba necrosis, se evidenció invasión capsular en un 4% (7/173) de los casos, invasión vascular en un 4% (7/173) y tumores multifocales en el 8,7%

RESULTADOS

(15/173) de las muestras. La multifocalidad fue más frecuente en el subtipo papilar respecto al resto de tumores, estando presente en el 42% de estos (8/19 pacientes). Sólo en un paciente se puso de manifiesto diferenciación sarcomatoide. Otros factores desfavorables como la invasión de la grasa perirrenal y del seno afectó al 13,9% (24/37) y 9,2% (16/37) respectivamente, de los tumores clasificados como T3 (figura 27).

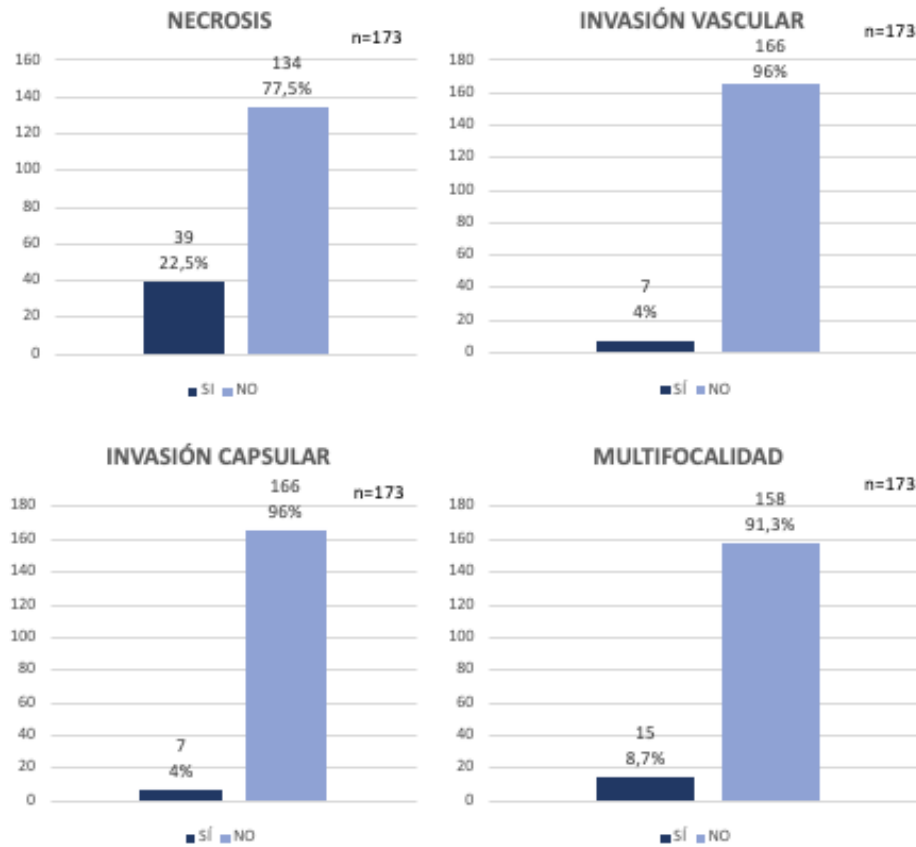


Figura 26. Características histopatológicas

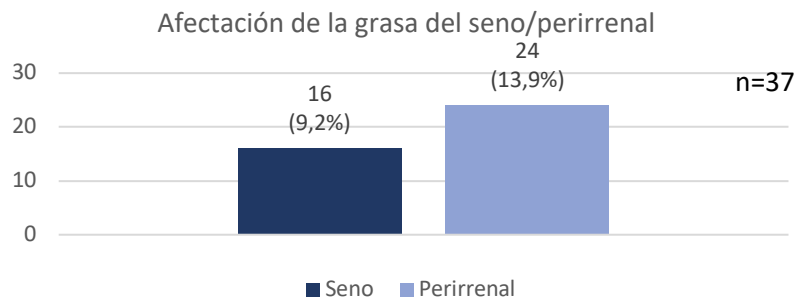


Figura 27. Afectación de la grasa del seno y perirrenal.

RESULTADOS

Un 62,4% (108/173) de los pacientes fueron sometidos a tratamiento radical mediante NR, frente a un 37,6% (65/173) de NP. El porcentaje de márgenes positivos en los pacientes tratados mediante cirugía conservadora fue del 17% (11/65).

Respecto al tamaño y estadio tumoral en función del tipo de cirugía, los pacientes intervenidos mediante NR tenían una mediana de tamaño tumoral de 5,1 cm (1-22,5 cm).

Un 68,5% de los pacientes presentaban tumores menores de 7 cm, 40/108 (37%) eran cT1a y 34/108 (31,5%) cT1b. Doce pacientes (11,1%, 12/108) tenían tumores cT2a y 6/108 (5,6%) cT2b. Los tumores cT3a constituyeron el 14,8 % de las NR (16/108).

El tamaño medio preoperatorio de los tumores a los que se le realizó NP fue de 3,3 cm (1-7,1cm). El 71% de los casos (46/65) correspondió a tumores cT1a, seguidos de un 20% de tumores T1b (13/65). Solo en dos casos (3%) de tumores T2a se realizó cirugía conservadora, y en cuatro pacientes T3a (6%).

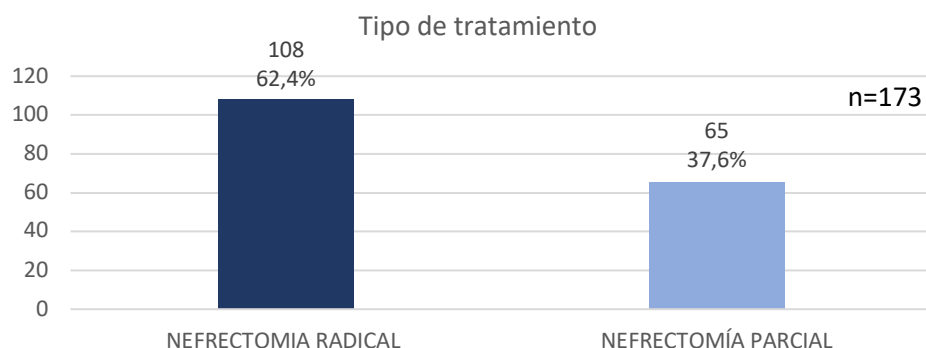


Figura 28. Tipo de cirugía

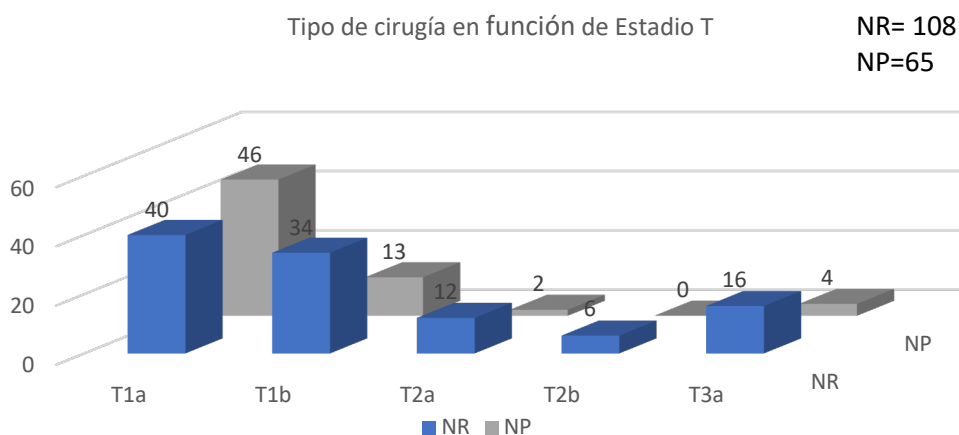


Figura 29. Distribución del tipo de cirugía en función del Estadio T.

RESULTADOS

5.3.5 Seguimiento

A fecha de febrero de 2020 se disponían de datos de supervivencia de 173 pacientes con un seguimiento mínimo de 30 meses. Con una mediana de seguimiento de 76 meses (2-130), permanecen vivos el 71,7% de los pacientes (124), mediana de seguimiento en los vivos 88,5 meses (68,5-104). La tasa global de muerte fue del 28,3% (49 pacientes). Solo 8 pacientes fallecieron como consecuencia del CCR (4,6% del total y 16,3% de todos los fallecimientos).

La mediana de tiempo hasta la muerte por CCR fue de 12,5 meses, mientras que no se alcanzó la mediana de supervivencia a los 5 y 10 años de seguimiento como cabe esperar en el escenario del CCR localizado (figura 35) . El análisis individual de los pacientes que presentaron una muerte temprana por CCR identificó tumores de alto grado histológico con recidivas metastásicas en los cuatro meses posteriores a la cirugía.

Se detectaron durante el seguimiento un 10,4% de recaídas (18/173 pacientes). La mediana de tiempo hasta la recidiva fue de 31,5 meses. 4 pacientes presentaron recidiva local (4/18; 22,2%) (sobre riñón tratado con nefrectomía parcial o en el lecho quirúrgico) y 2 recidivas en el riñón contralateral (2/18; 11,1%). 12 pacientes tuvieron recidiva en forma de metástasis a distancia (12/18, 66,6%). En tres de los 12 pacientes, la recidiva metastásica se combinó con recidiva local, ganglionar o contralateral.

TIPO DE RECIDIVA	N	%
Metastásica	12	66,6%
Local	4	22,2%
Contralateral	2	11,1%

Tabla 18. Distribución de las recidivas en función del lugar.

RESULTADOS

5.4 VALIDACIÓN DE MODELOS PREDICTIVOS

5.4.1 Modelo de supervivencia global.

La SG en ambas cohortes fue similar (figura 30), sin embargo en la cohorte de validación el número de muertes fue mayor en un primer periodo entre los 12-24 meses.

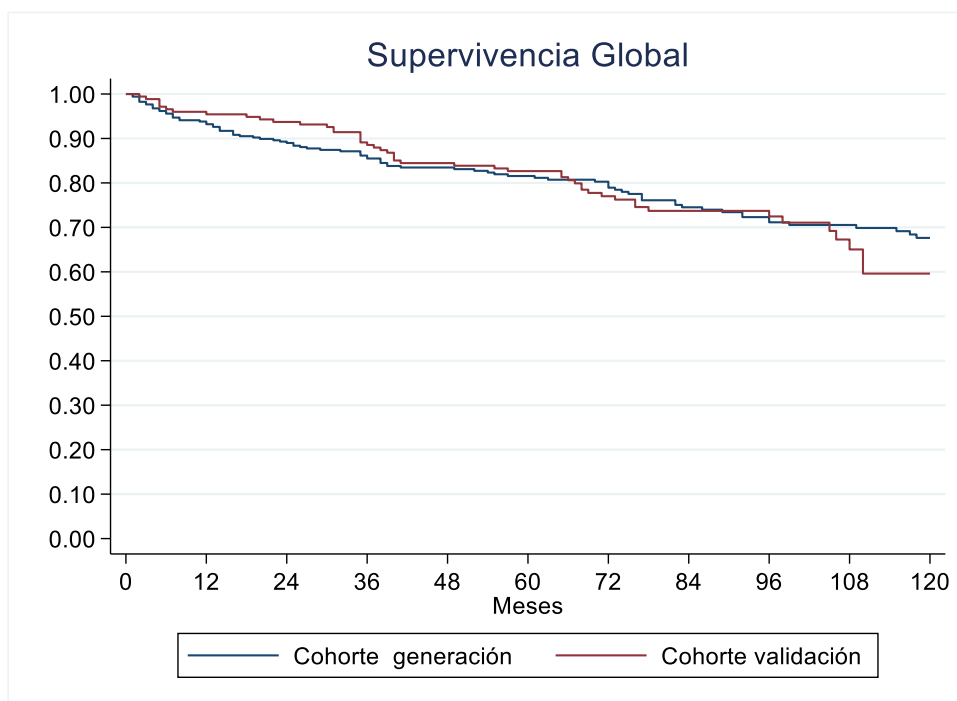


Figura 30. Curvas de SG en cohorte de generación y validación.

El objetivo primario de esta Tesis es realizar la validación externa de los modelos predictivos, representados en forma de nomograma, realizados por el grupo de la Dra. Palacín, del HUPA. Para el desarrollo de los modelos se consideran inicialmente múltiples variables y se incluyen un conjunto de ellas en el modelo final que en este caso se recogen en un nomograma para facilitar su utilización. Para la estimación de SG a los 2 y 5 años de la cirugía se consideraron las variables: anemia, ECOG, edad, grado de Fuhrman y estadio pT (figura 31).

RESULTADOS

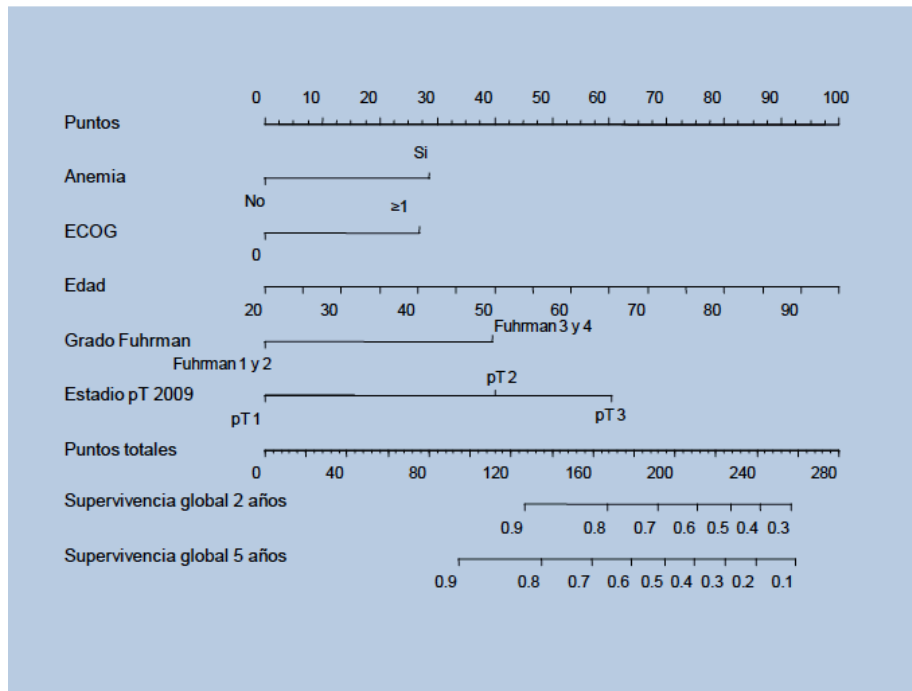


Figura 31. Nomograma de Palacín para predicción de SG

El cociente de riesgo entre ambas cohortes, representado por la HR fue de 1,10 (IC95% 0,77 – 1,56) no alcanzando la significación estadística y por lo tanto, se puede concluir que ambas cohortes presentaron un riesgo similar de muerte durante el seguimiento.

Al calcular el riesgo de muerte en la cohorte de validación incluyendo las variables del modelo de generación (anemia, ECOG, edad, Fuhrman y pT) el HR fue 1,38 (IC 95% 0,95-2,02), lo que resulta en un incremento teórico del riesgo de muerte frente al calculado previamente.

5.4.1.1 Calibración del modelo de SG

La calibración de cada uno de los modelos se estimó para distintos momentos del tiempo, con la finalidad de comprobar si esta se mantiene o por el calibrado del modelo está sujeto a cambios temporales. Aunque con variaciones a lo largo del tiempo, la calibración puede considerarse buena, al ser los eventos observados, similares a los predichos por el nomograma. Esto se muestra en la figura 32 mediante la superposición de ambas curvas, la línea irregular que representa a la cohorte de validación y la línea recta que representa la referencia teórica.

RESULTADOS

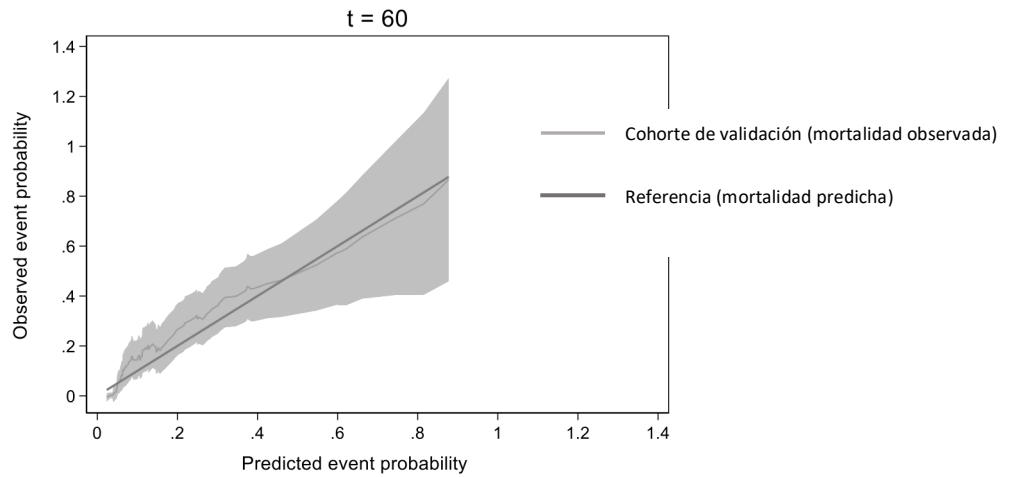


Figura 32. Calibración global a 5 años: Mortalidades global predicha vs observadas

Cuando se consideran distintos momentos del tiempo se observa cierto grado de interacción. La calibración cambia a lo largo del tiempo mejorando a medida que este transcurre obteniéndose la mejor calibración a los 48 meses. Por debajo de este momento, las muertes observadas en la cohorte de validación (línea naranja) fueron superiores a las predichas por el modelo (línea verde) mientras que por encima de los 48 meses las muertes observadas en la cohorte de validación fueron inferiores a las predichas por el modelo (figura 33).

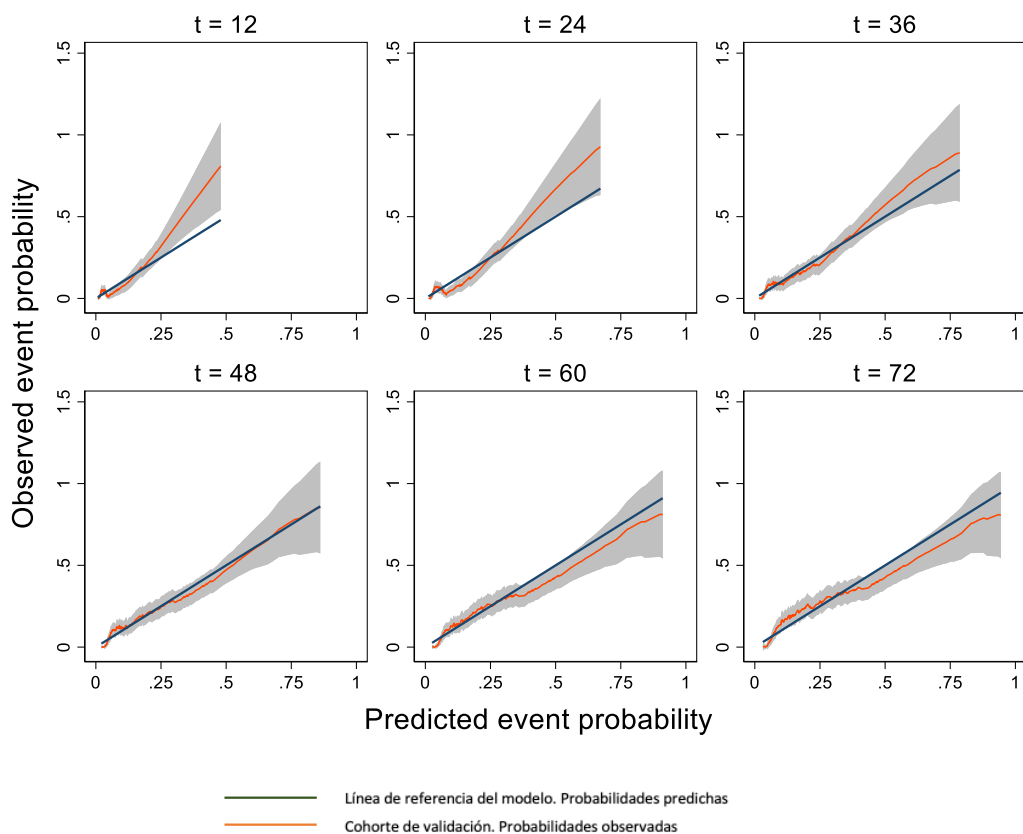


Figura 33. Calibración del modelo de SG para diferentes tiempos.

RESULTADOS

De la misma manera, las curvas permiten observar como el nomograma funciona mejor para puntuaciones bajas del mismo, es decir en rangos bajos de puntuación, las probabilidades observadas y predichas son similares. Por el contrario, la calibración del modelo es peor con puntuaciones superiores a 0,5 cuando las probabilidades predichas difieren en mayor medida de las observadas en la población de la cohorte de validación.

El modelo de Palacín agrupa el riesgo de muerte en 3 categorías: riesgo bajo, intermedio y alto, que corresponden a los percentiles <20; 20-80 y > 80. Si consideramos la misma agrupación en la cohorte de validación los resultados obtenidos se recogen en la tablas 19 y 20. Se observa en ambas cohortes, un incremento de mortalidad atendiendo a los grupos de riesgo, que con la excepción del grupo de bajo riesgo, es similar para ambas cohortes.

Cohorte HUPA (generación)

GRUPO DE RIESGO	MUERTE		TOTAL
	NO	SÍ	
BAJO	142	19	161
	88%	11,8%	100%
INTERMEDIO	96	61	157
	61,15%	38,85%	100%
ALTO	5	19	24
	20,83%	79,17%	100%
TOTAL	243	99	342
	71,05%	28,95%	100%

Tabla 19. Mortalidad global distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación.

Cohorte HURyC (validación)

GRUPO DE RIESGO	MUERTE		TOTAL
	NO	SÍ	
BAJO	81	21	102
	79,41%	20,59%	100%
INTERMEDIO	40	23	63
	63,49%	36,51%	100%
ALTO	2	5	7
	28,57%	71,43%	100%
TOTAL	123	49	172
	71,51%	28,49%	100%

Tabla 20. Mortalidad global distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de validación

Se observa el incremento de mortalidad atendiendo a los grupos de riesgo, si bien parece que en el caso de la supervivencia global ambos modelos, de generación y de validación, estarían

RESULTADOS

más “ajustados” con la excepción del grupo de menor riesgo. Es decir, ambas cohortes, al agruparse según los grupos de riesgo del score inicial, serían similares, excepto el subgrupo de mejor pronóstico.

La figura 34 recoge la supervivencia global de ambas cohortes, de generación y validación, categorizadas atendiendo al grupo de riesgo. Se observa la similitud en la evolución de las curvas correspondientes a los grupos de riesgo intermedio y alto mientras que la mortalidad en el grupo de riesgo bajo de la cohorte de validación (población de estudio) fue superior.

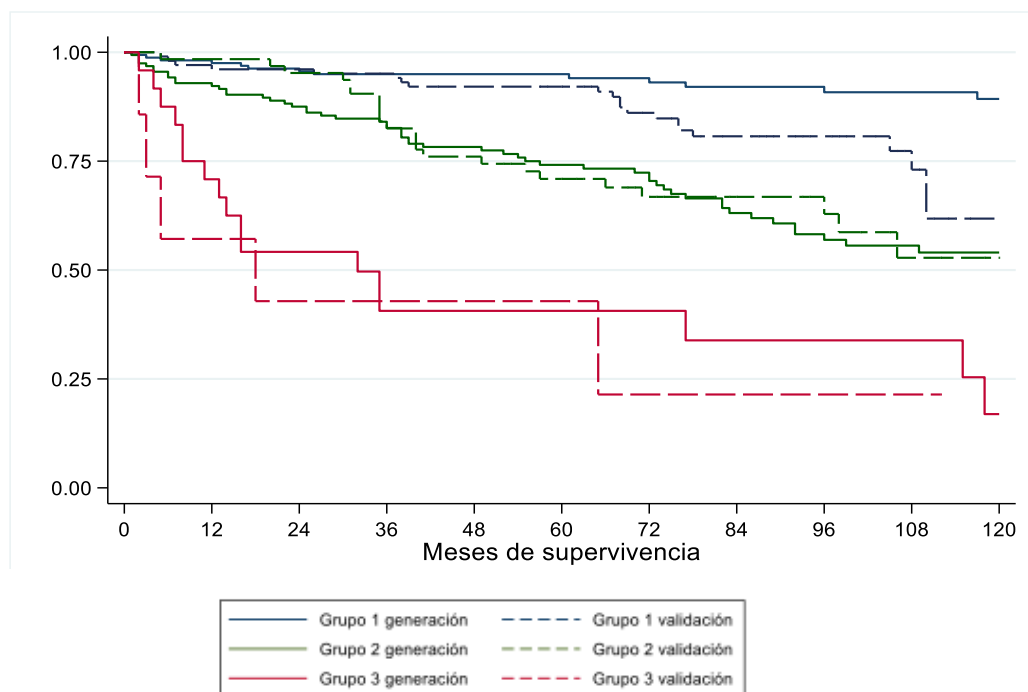


Figura 34. Mortalidad ajustada por grupos de riesgo en ambas cohortes.

5.4.1.2 Discriminación del modelo de SG

El Índice de Harrell (c-index o índice c de Harrell) se utiliza como indicador de discriminación. Expresa la capacidad que tiene un modelo para clasificar correctamente a un sujeto dentro de un determinado grupo de riesgo. En este modelo de SG se confirma buena discriminación en ambos grupos (c-index 0,777).

Por tanto, el modelo de SG demuestra un calibrado correcto y buena capacidad de discriminación.

RESULTADOS

5.4.2 Modelo de supervivencia cáncer específica

La figura 35 muestra como la SCE fue mayor en la cohorte de validación.

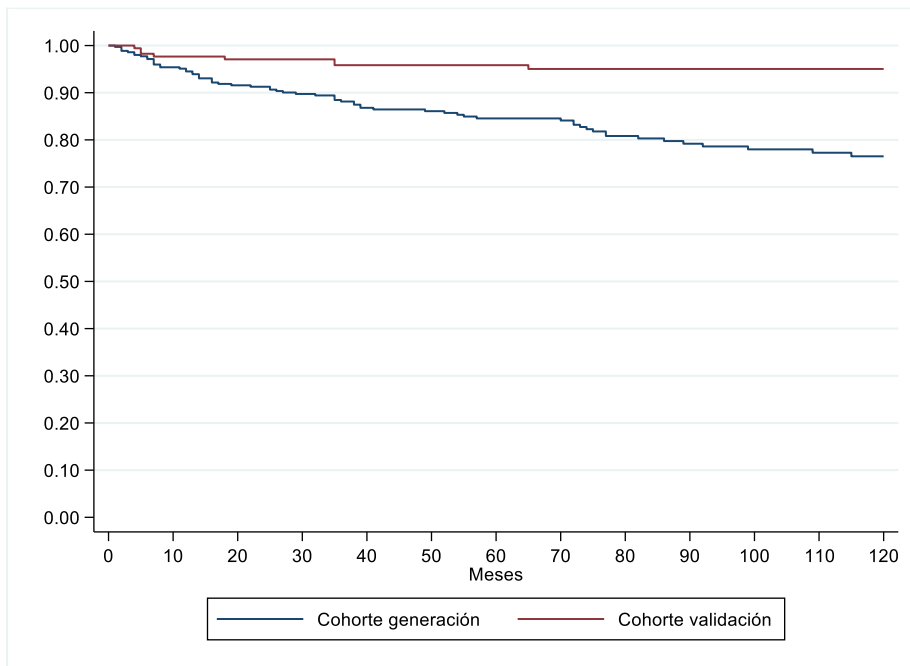


Figura 35. Curvas de SCE en cohorte de generación y validación.

El modelo de SCE a 2 y 5 años descrito por el HUPA incluyó como variables el tamaño tumoral, el grado de Fuhman y el estadio pT (Fig. 36).

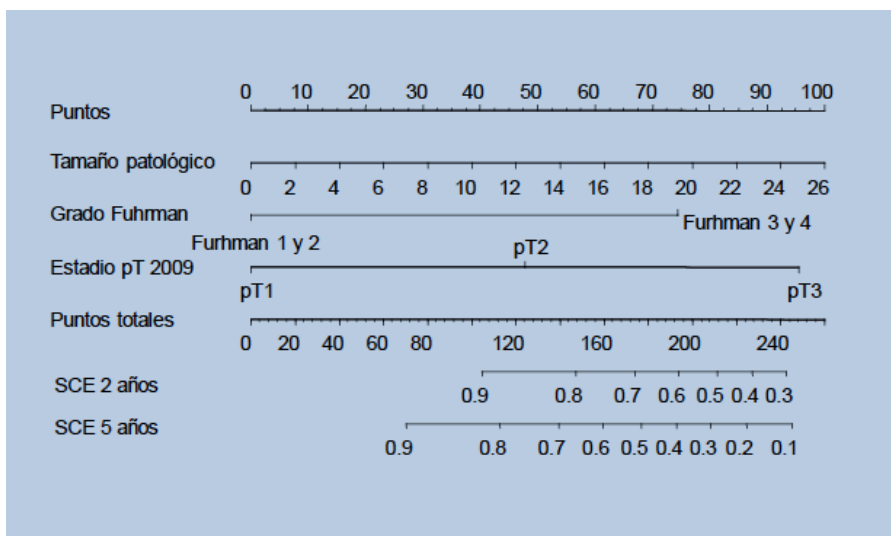


Figura 36. Nomograma de Palacín para SCE

Como en el caso de la SG, la validación externa del modelo de SCE requiere la estimación de la calibración y la discriminación.

RESULTADOS

5.4.2.1 Calibración del modelo de SCE

Gráficamente un modelo bien calibrado presentaría una línea como la verde, se puede observar que en el modelo de validación la probabilidad predicha basada en el modelo de Palacín es mayor que la probabilidad observada y por tanto el modelo está mal calibrado.

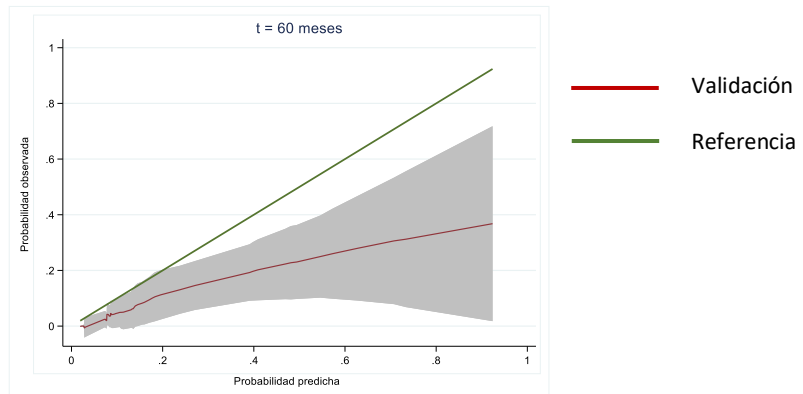


Figura 37. Calibración global a 5 años: Mortalidades por CCR predichas vs observadas

La calibración del modelo de SCE se estimó para distintos momentos del tiempo (Figura 38). A diferencia del modelo de SG, no observamos una clara interacción temporal ($p=0,475$). Para todos ellos la calibración no resultó adecuada siendo la probabilidad observada inferior a la predicha. Es decir, el modelo de generación sobreestima la probabilidad de MCE en la cohorte de validación.

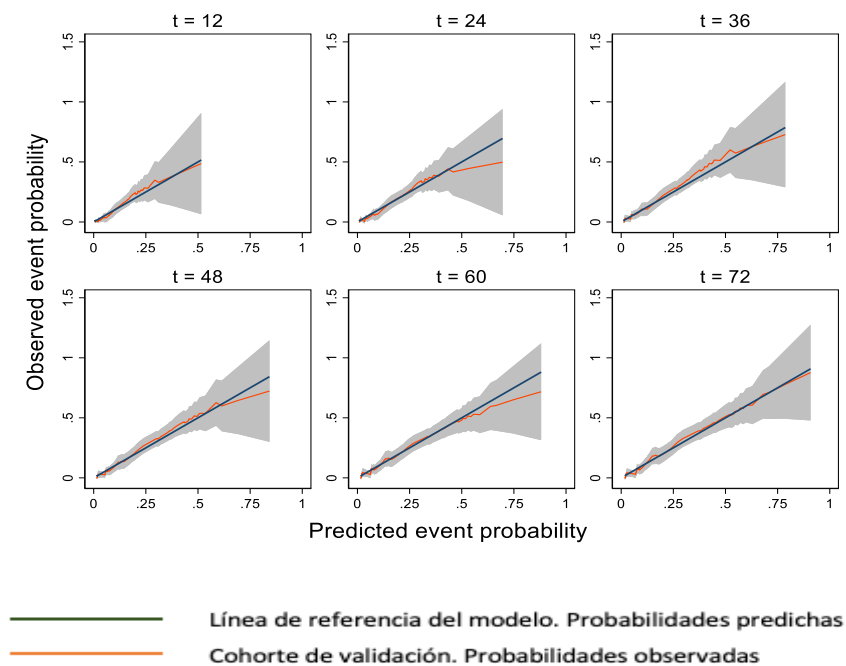


Figura 38. Calibración del modelo de SCE para tiempos distintos.

RESULTADOS

Como en el caso del modelo de SG, el modelo de Palacín para la SCE agrupa el riesgo de muerte en 3 categorías: riesgo bajo, intermedio y alto que corresponden a los percentiles <20; 20-80 y > 80. Si consideramos la misma agrupación en la cohorte de validación los resultados obtenidos se recogen en las tablas 21 y 22. Se observa en ambas cohortes, un incremento de mortalidad cáncer específica atendiendo a los grupos de riesgo que, sin embargo, se muestran muy diferentes en las cohortes de generación y validación: 6,13% vs 0,0%; 35,38% vs 14,29% y 73,68% vs 50% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

Cohorte de generación (HUPA)

GRUPO DE RIESGO	MUERTE POR CCR			TOTAL
	NO	SÍ	OTRAS CAUSAS	
BAJO	177	13	22	212
	83,49%	6,13%	10,38%	100%
INTERMEDIO	72	46	12	157
	55,38%	35,38%	9,23%	100%
ALTO	4	14	1	19
	21,05%	73,68%	5,26%	100%
TOTAL	253	73	35	361
	70,08%	20,22%	9,70%	100%

Tabla 21 MCE distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación

Cohorte de validación (HURyC)

GRUPO DE RIESGO	MUERTE POR CCR			TOTAL
	NO	SÍ	OTRAS CAUSAS	
BAJO	97	0	35	132
	73,48%	0%	26,52%	100%
INTERMEDIO	24	5	6	35
	68,57%	14,29%	17,14%	100%
ALTO	2	3	1	6
	33,33%	50%	16,67%	100%
TOTAL	123	8	42	173
	71,10%	4,62%	24,28%	100%

Tabla 22. MCE distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación

RESULTADOS

La mortalidad en la cohorte de generación fue superior para todos los grupos de riesgo (Figura 39).

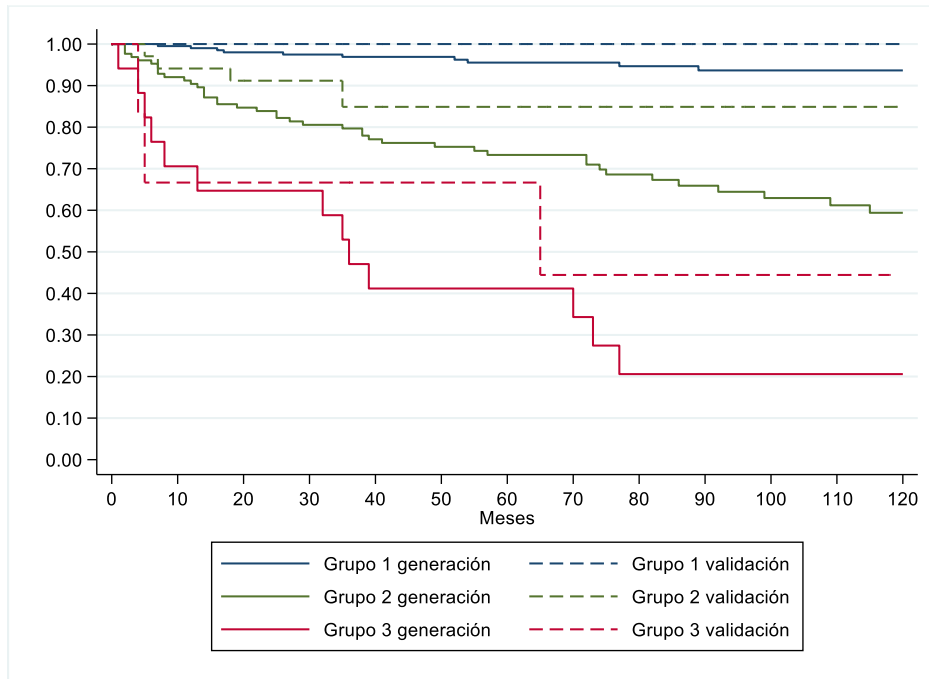


Figura 39. SCE ajustada por grupos de riesgo en ambas cohortes.

5.4.2.2 Discriminación del modelo de SCE

El índice de Harrell estima la capacidad de discriminación del modelo para las cohortes de generación (IH 0,824) y validación (IH 0,927) respectivamente. A pesar de que el modelo está mal calibrado para la cohorte de validación, discrimina correctamente pacientes de diferentes grupos de riesgo.

El modelo de SCE está mal calibrado, pero discrimina correctamente pacientes de diferentes grupos de riesgo.

RESULTADOS

5.4.3 Modelo de supervivencia libre de progresión

La SLP fue mayor en el grupo de validación, reflejando de nuevo la mayor presencia de tumores localizados en el HURyC (Figura 40).

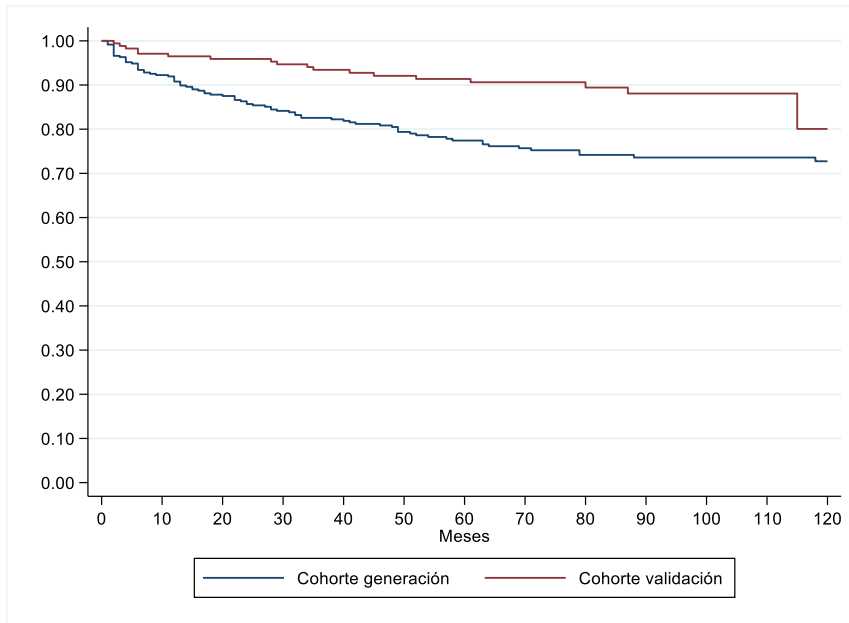


Figura 40. Curvas de SLP en cohorte de generación y validación.

El modelo de SLP desarrollado en la cohorte de generación incluyó las variables: Tamaño patológico, grado de Fuhrman y estadio pT que coinciden con aquéllas del modelo de SCE. (Figura 41).

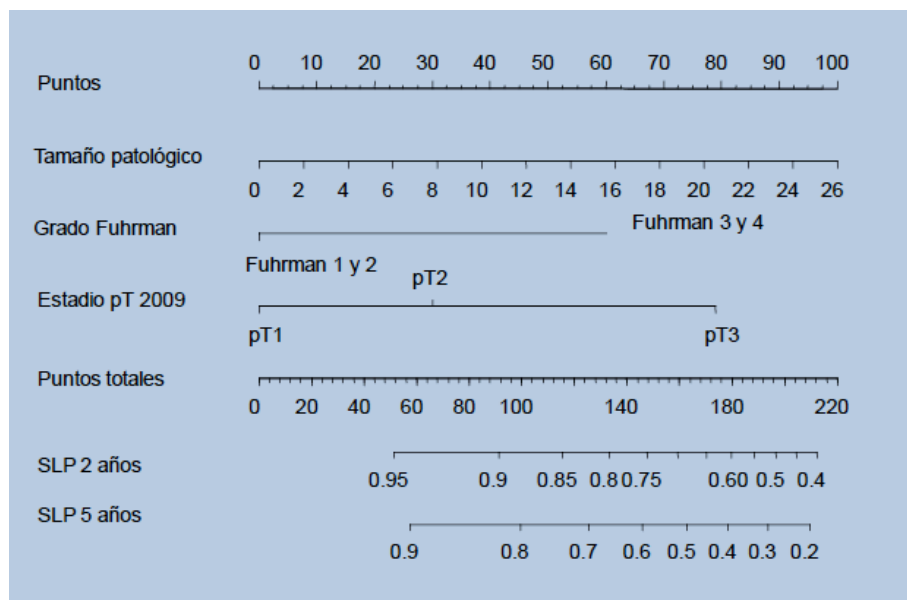


Figura 41. Nomograma de Palacín para SLP

RESULTADOS

Como en los casos precedentes, la validación externa del modelo de SLP requiere la estimación de la calibración y la discriminación.

5.4.3.1 Calibración del modelo de SLP

La calibración obtenida para el modelo de SLP es mala, al ser muy distintas las probabilidades predichas frente a las observadas (Figura 42). El modelo sobreestima probabilidades al ser las tasas de progresión observadas menores que las predichas por el modelo.

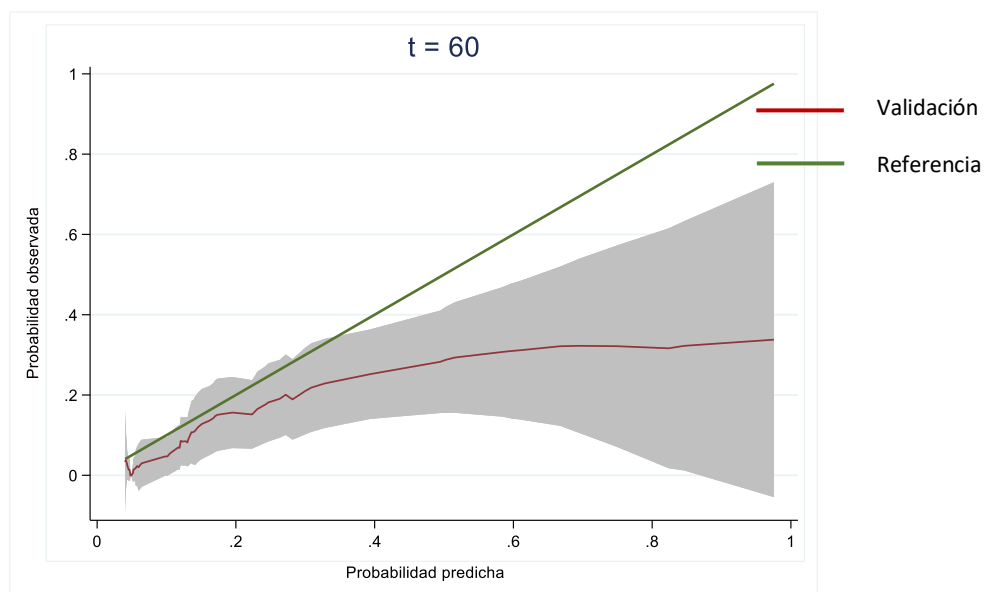


Figura 42. Calibración global a 5 años. Probabilidad de progresión predicha vs observada

La calibración del modelo de SLP se estimó para distintos momentos del tiempo (Figura 43). Para todos ellos la calibración no resultó adecuada siendo la probabilidad observada inferior a la predicha. Considerando que la línea naranja sólida es la que representa a la cohorte de validación (HURyC), en todos los tiempos el número de recurrencias observadas es siempre inferior al predicho con la excepción de $t = 72$ meses donde las curvas se superponen. Por lo tanto, en general, el modelo de generación sobreestima la recurrencia de la enfermedad para el modelo de validación.

RESULTADOS

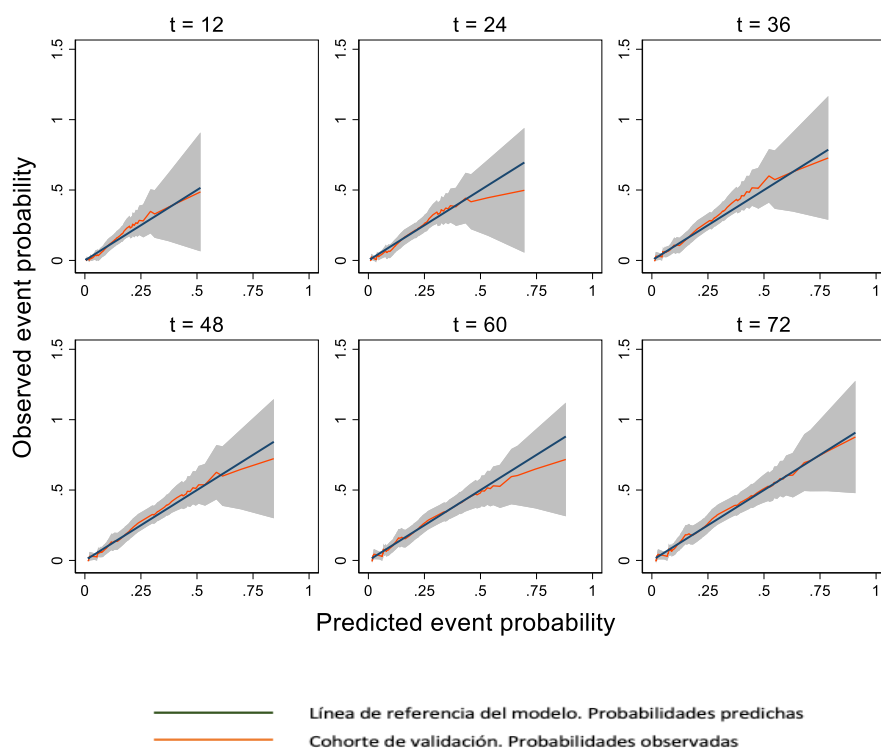


Figura 43. Calibración del modelo de SLP para distintos tiempos

Como en el caso de los modelos de SG y SCE, el modelo de Palacín para la SLP agrupa el riesgo de muerte en 3 categorías: riesgo bajo, intermedio y alto que corresponden a los percentiles <20; 20-80 y > 80.

Si consideramos la misma agrupación en la cohorte de validación los resultados obtenidos se recogen en las tablas 22 y 23. Se observa en ambas cohortes, un incremento del riesgo de progresión atendiendo a los grupos de riesgo que, sin embargo, se muestran muy diferentes en las cohortes de generación y validación: 9,18% vs 4,76%; 37,41% vs 17,95% y 76,92% vs 62,50% para los grupos de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente.

Cohorte de generación (HUPA)

GRUPO DE RIESGO	Recidiva con muerte por otra causa como riesgo competitivo			TOTAL
	NO	SÍ	OTRAS CAUSAS	
BAJO	158	18	20	196
	80,61%	9,18%	10,2%	100%
INTERMEDIO	73	52	14	139
	52,52%	37,41%	10,07%	100%
ALTO	5	20	1	26
	19,23%	76,92%	3,85%	100%
TOTAL	236	90	35	361
	65,37%	24,93%	9,70%	100%

Tabla 23. Recidiva según grupos de riesgo en la cohorte de generación.

RESULTADOS

Cohorte de validación (HURyC)

GRUPO DE RIESGO	Recidiva con muerte por otra causa como riesgo competitivo			TOTAL
	NO	SÍ	OTRAS CAUSAS	
BAJO	88	6	32	126
	69,84%	4,76%	25,4%	100%
INTERMEDIO	24	7	8	39
	61,54%	17,95%	20,51%	100%
ALTO	2	5	1	8
	25%	62,5%	12,5%	100%
TOTAL	114	18	41	173
	65,90%	10,40%	23,70%	100%

Tabla 24. Recidiva distribuida según grupos de riesgo en la cohorte de generación.

Como en el caso de la SCE, se observa un descenso de la SLP, expresado en este caso de forma inversa como un aumento del porcentaje de recurrencias, a medida que se incrementa el score de riesgo (1,2,3) y esto ocurre para ambos modelos si bien es mayor en el grupo de generación debido a un mayor número de recurrencias (Figura 44). La calibración no es buena, no se superponen o encuentran próximas las curvas.

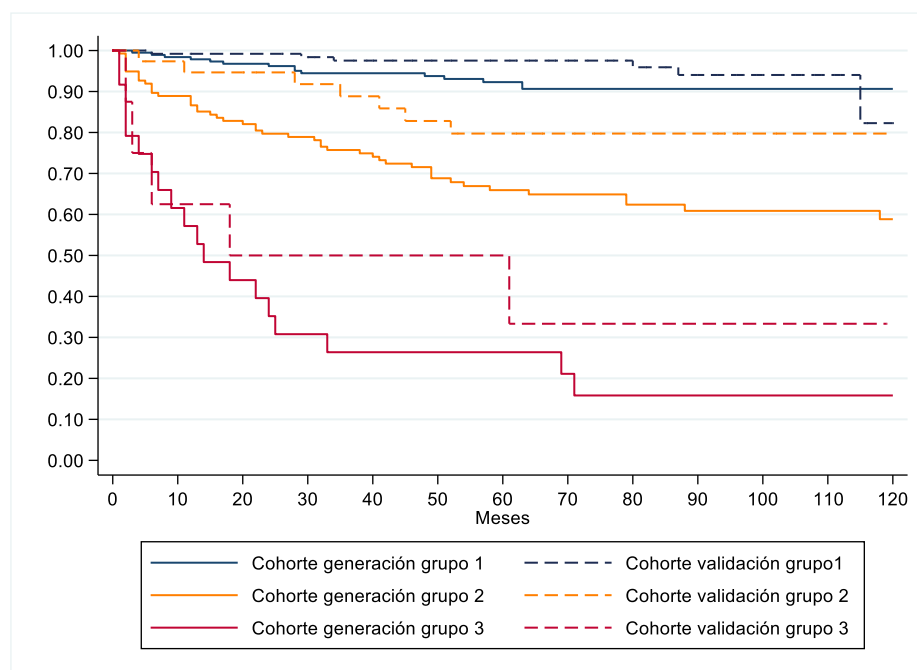


Figura 44. SLP ajustada por grupos de riesgo en ambas cohortes

RESULTADOS

5.4.3.2 Discriminación del modelo de SLP

La discriminación es similar en el modelo de generación (c-index 0,80) y en el de validación (c-index 0,81). En resumen, el modelo para SLP discrimina bien, pero está mal calibrado.

5.5 INCORPORACIÓN DEL INL E IPL AL MODELO

5.5.1 Incorporación del INL e IPL al modelo de SG

Una vez realizada la validación externa del modelo de Palacín, se intentó mejorar la capacidad predictiva del mismo añadiendo los índices INL e IPL al nomograma.

Para el INL, tomando como punto de corte el valor de 3, en el análisis univariante se obtuvo un HR 1,66 (IC 95% 0,94-2,94), demostrando que la adición de este índice al modelo no añade capacidad discriminatoria, permaneciendo el c-index sin apenas variaciones (0.777 vs 0.770).

De forma univariante, el HR de punto de corte seleccionado para el IPL (160) es 2,08 (IC 95% 1,15- 3,74). Añadiendo al modelo inicial el IPL, la diferencia obtenida no es significativa con un HR de 1,66 (IC 95% 0,88-3,13) y apenas cambia el c-index (0.775 vs 0.770).

Con estos resultados, comprobamos que la incorporación de los índices INL e IPL al modelo de SG no aporta ninguna mejora al mismo.

5.5.2 Incorporación de INL e IPL al modelo de SCE

Debido al escaso número de eventos (8 muertes por cáncer), no se puede evaluar el efecto añadido en un modelo multivariable. En el modelo univariante se obtuvo un HR para el INL de 1,45 (IC 95% 0,36-5,80) y de 1,8 (IC 95% 0,47-7,53) para el IPL, no alcanzando en ninguno de los casos significación estadística.

Por tanto, la adición de estos índices tampoco supone una ventaja en la discriminación en el modelo de SCE, si bien es cierto que el escaso número de eventos limita su aplicación en este nomograma.

RESULTADOS

5.5.3 Incorporación de INL e IPL al modelo de SLP.

Respecto a la incorporación del INL al modelo de SLP, el HR en un modelo univariante fue de 1,89 (IC 95% 0,74- 4,81) mientras que en el modelo ajustado el HR fue de 1,32 (IC 95% 0,47- 3,66). La adición del INL mejora levemente el C-index de 0,832 a 0,846, aunque no es significativo en el modelo multivariable.

De forma similar, al realizar el análisis univariable del IPL, el HR fue 1,04 (IC 95% 0,34- 3,16), con un c-index de 0,83. Por tanto, la incorporación del IPL al modelo mejora muy levemente, como en el caso anterior, su capacidad predictiva: 0,83 vs 0,84, siendo el HR ajustado 0,69 (IC 95% 0,18-2,55).

En resumen, la adición de los INL e IPL no parecen añadir precisión o capacidad de discriminación a ninguno de los modelos desarrollados en el HUPA.

DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

Los modelos predictivos sirven para estimar la probabilidad de padecer una enfermedad en concreto (diagnóstico) o para estimar la probabilidad de un evento determinado en un futuro durante la evolución (pronóstico). Son innumerables las propuestas de modelos en la literatura médica, sin embargo, su implantación en la práctica clínica ha sido errática. El objetivo de estos modelos es aportar precisión a la toma de decisiones clínicas, disminuyendo la variabilidad subjetiva.

El primer paso necesario para que un modelo pueda ser incorporado a la clínica es confirmar su aplicabilidad a una población distinta a la que ha sido tomada para su desarrollo: validación externa. Para ello, se evalúan la discriminación y la calibración del modelo. La calibración es el acuerdo entre los eventos predichos y los observados. La discriminación es la capacidad del modelo para diferenciar pacientes con distinto pronóstico. La capacidad de discriminación de un modelo se mide mediante el índice de concordancia (c-index), que cuantifica el nivel de concordancia entre las probabilidades predichas y la probabilidad real de presentar el evento de interés³²³. En modelos pronósticos, c-index, área bajo la curva ROC, capacidad discriminatoria y concordancia pueden ser considerado sinónimos.

El objetivo es que pueda aplicarse a una población distinta a la población sobre la que se haya diseñado. La validación de los modelos es necesaria para cuantificar si el modelo inicial sobrestima los resultados o detectar posibles errores en el modelo estadístico³²¹. En la validación también se estudian las diferencias entre las cohortes y cómo funciona el modelo al aplicarlo a una población diferente para conseguir la universalidad del mismo. Cuando esta validación se realiza por parte de un equipo investigador independiente, como es el caso de este trabajo, se añade un valor adicional al evitar la sobreestimación del efecto.

El objetivo principal de la presente Tesis es realizar la validación externa del nomograma desarrollado por la Dra. Palacín en el HUPA y en segundo lugar, evaluar si la incorporación de los índices INL e IPL al mismo, supone una mejoría en su capacidad de discriminación.

Al referirse a nomogramas o modelos predictivos en CCR, el urólogo asume una herramienta que le ayude a tomar una decisión clínica. La pregunta planteada dependerá del escenario en el que se aplique. Por ello, es importante saber qué podemos esperar de cada tipo de nomograma.

En los **modelos preoperatorios** es difícil conseguir una precisión alta para predecir eventos que se ven muy influenciados por las características histopatológicas, de las que

DISCUSIÓN

carecemos previamente a la cirugía, exceptuando aquellos casos en los que se dispone de biopsia previa. La capacidad de discriminación de los nomogramas suele oscilar entre el 65-75% llegando en alguno de ellos como el de Karakiewicz²⁷⁴ a un 88 % o un 85% en el nomograma de Hutterer²⁷⁷ para predecir probabilidad de metástasis no diagnosticadas. Lane³²⁴ desarrolla un modelo interesante en esta situación para evaluar el potencial maligno y la agresividad de las masas sólidas ≤ 7 cm en el TC en pacientes sometidos a nefrectomía parcial. Un 20 % de las masas fueron benignas con un c-index de 0,64 para predecir malignidad y sólo el 30% de los tumores malignos tenían un potencial comportamiento agresivo (c-index 0,55). Pese a lo atractivo del planteamiento, la discriminación del modelo es baja, lo que significa que la capacidad del modelo para clasificar una masa como agresiva es limitada. Como se evidencia en los resultados de esta tesis, el tamaño de los tumores tratados y diagnosticado es cada vez menor y el tratamiento se amplía a pacientes cada vez más añosos. Este cambio que se refleja en las dos poblaciones de nuestro estudio es la realidad del CCR que tratamos actualmente. A la par que se ha extendido la NP como técnica estándar para el tratamiento de los tumores en los que es posible conservar la función renal; la selección de pacientes candidatos a vigilancia activa o a técnicas ablativas es una tendencia al alza. El porcentaje de pacientes tratados por sospecha de CCR que acaban siendo tumores benignos asciende hasta el 30 % en masas menores de 4 cm, además conocemos que el crecimiento de estas lesiones es lento (0,12-0,34 cm/año)^{89,90} y su potencial metastásico escaso (1,2-4% a 4 años de seguimiento)⁹¹. Teniendo en cuenta la baja capacidad de los modelos realizados para predecir malignidad y la discriminación que se obtiene al añadir la histología a variables clínicas, podríamos replantearnos aquí las indicaciones de la biopsia renal. El rendimiento diagnóstico de la biopsia renal alcanza porcentajes superiores al 90% en centros con experiencia y en masas sólidas, con una concordancia histológica del 90 % con las piezas quirúrgicas y una capacidad del 87 % para predecir el alto o bajo grado nuclear. La tasa de complicaciones es menor del 4%. En tumores en los que la cirugía está claramente indicada, la biopsia no deja de ser un procedimiento invasivo, que podemos evitar; sin embargo, su papel debe ser reconsiderado en tres escenarios fundamentales: la selección de pacientes candidatos a vigilancia activa, el empleo terapéutico de técnicas ablativas y la selección de tratamiento sistémico en el CCRm.

La limitación de la ausencia de histología queda resuelta en los **modelos postoperatorios**, que añaden además una estadificación TNM precisa. La discriminación de nomogramas como el de Klatter²⁹⁵ para la predicción de SCE asciende hasta el 94,2%, alcanzando otros como Karakiewicz²⁸⁶ o Frank²⁹² cifras del 88%. El interés de los nomogramas postoperatorios radica en sus objetivos: supervivencia. Bien sea en forma de SG, SCE o SLP, la supervivencia es el objetivo más importante a evaluar cuando estamos evaluando una herramienta pronóstica para

DISCUSIÓN

una enfermedad tumoral. La tabla 25, resume los modelos postoperatorios más extendidos así como el modelo de generación de nuestro estudio. Al igual que en nuestro modelo, las características del tumor son las variables que se repiten de manera constante en todos los nomogramas: tamaño tumoral, estadio pT, Fuhrman; reflejando el peso de las características histológicas y el TNM en el pronóstico a largo plazo. De manera similar, son recurrentes variables dependientes del paciente, y que también se contemplan en nuestro modelo, como la presencia de anemia, la edad o el ECOG y que reflejan características de la población a estudio que impactan en su supervivencia. La presencia de síntomas es una variable que aunque no se incluye en nuestro nomograma es relevante a la hora de interpretar los resultados obtenidos dado que es un indicador indirecto de tumores con estadios más avanzados. Respecto a los pacientes incluidos en los modelos, existe cierta heterogeneidad respecto a los subtipos histológicos incluidos y el estadio TNM. Algunos de los modelos únicamente incluyen un subtipo de CCR; siendo lo más frecuente el CCRcc; sin embargo otros modelos como el de HUPA y nuestro centro, incluyen todos los subtipos de CCR, cada uno de ellos representando su frecuencia en la población. Esta muestra consideramos que refleja mejor el escenario clínico real. Ha de tenerse en cuenta este aspecto al aplicar un nomograma preexistente a nuestra población, pues aunque la población de generación no ha de ser idéntica a la de validación, sí que puede modificar los resultados obtenidos. Lo mismo ocurre con la inclusión de pacientes metastásicos y ganglionares a los modelos; aunque inicialmente puede esperarse que la aplicación de un modelo que incluye pacientes metastásicos o con enfermedad ganglionar, puede arrojar resultados erróneos en una población con tumores localizados; esto no ocurre así realmente, pues la mayoría de estos nomogramas únicamente incorporan esta variable como una puntuación adicional que refleja un peor pronóstico en esos pacientes. En nuestro caso, no incluimos pacientes con enfermedad ganglionar y metastásicos en la cohorte de validación, ya que los criterios de inclusión fueron los mismos que en el grupo de generación. El nomograma realizado en el HUPA no ha sido validado previamente, constituyendo el objetivo principal de esta Tesis.

DISCUSIÓN

MODELOS POSTOPERATORIOS					
	N	POBLACIÓN	OBJETIVO	VARIABLES	VALIDACIÓN
Palacín ²⁸¹	363	CCR N0M0	SG, SCE, SLP	Anemia ECOG Edad Fuhrman pT	Interna 79-82%
Leibovich ¹²⁰	1671	CCRcc N0M0	Probabilidad de MT	Estadio TNM Ganglios Fuhrman Tamaño Necrosis	Interna 82% Externa 77-86%
Kattan ²¹⁸	601	CCR N0M0	SLE 5 a	Síntomas Subtipo histológico Tamaño pT	Interna 74% Externa 61-84%
Sorbellini ²⁸³	701	CCRcc N0M0	SLE 5 a	Tamaño pT Fuhrman Necrosis Invasión vascular Síntomas	Interna 82% Externa 76-79%
Karakiewicz ²⁸⁶	2530	CCR N0-N1 M0-M1	SCE 1,2,5,10 a	TNM Tamaño Fuhrman Síntomas	Interna 86% Externa 86-88%
UCLA-UISS ²⁹¹	814	CCR N0-N1 M0-M1	SG, SCE, SLP Respuesta tto sistémico Probabilidad recidiva de	TNM Fuhrman ECOG	Externa 64-86%
Frank ²⁹²	1801	CCRcc N0-N1 M0-M1	SCE 1,3,5,7 a	TNM Tamaño Fuhrman Necrosis	Interna 84% Externa 75-88%.
Klatte ²⁹⁵	258	CCRp N0-N1 M0-M1	SCE 5a	Síntomas pT Metástasis Invasión vascular Necrosis	Interna 93,6% Externa 94,2%

Tabla 25: Resumen modelos postoperatorios.

El nomograma del HUPA fue desarrollado en 2012. Su muestra poblacional incluyó pacientes tanto del HUPA como del Hospital de San Pedro de Alcántara en Cáceres (en adelante simplificaremos la referencia de la cohorte a HUPA). El periodo de inclusión de los pacientes del modelo inicial fue de 1983 a 2010 en el caso de HUPA y de 1984 a 2006 en Cáceres, lo que pueden considerarse como series contemporáneas. La muestra de validación del HURyC incluyó pacientes diagnosticados en un periodo de tiempo inmediatamente posterior, entre 2009 y

DISCUSIÓN

2014. Esta diferencia temporal entre las cohortes de generación y validación de los nomogramas no es un hecho aislado, basta con comprobar las fechas de recogida de datos, publicación de nomogramas y validación externa de algunos de los nomogramas publicados. Yaicioglu²⁶⁸ publica en 2013 su nomograma preoperatorio para predecir SLP a partir de datos de pacientes entre 1987-2007. Karakiewiz²⁷⁴ publica alguno de los nomogramas pre y postoperatorios más utilizados. En el modelo preoperatorio de 2006, los pacientes corresponden a un periodo comprendido entre 1984 y 2006; la validación externa del modelo fue realizada en 2013³²⁵, siete años más tarde. Se repite lo mismo en los modelos postoperatorios. El modelo UISS²⁹¹ publicado en 2002 con pacientes recogidos en 1989-2000 continúa aplicándose para la selección de pacientes en ensayos clínicos en la actualidad. Este hecho no debe restar validez a los nomogramas, pues es algo inherente al proceso de creación de estos, que contempla una recogida de datos con un tiempo de seguimiento adecuado, la elaboración del modelo inicial y la posterior repetición del proceso en la fase de validación. Se requiere una interpretación de los datos, una vez realizado el proceso de validación, identificando aquellos factores que hayan podido evolucionar temporalmente para poder adaptar los resultados a cada momento del tiempo en el que se aplica el modelo.

El desajuste temporal que existe entre la cohorte de desarrollo del modelo y la posterior validación externa del mismo es una constante en la descripción de los nomogramas. Este hecho, aunque constante y recurrente, ha de ser considerado para la interpretación de los resultados. Cabe plantearse entonces un concepto de “temporalidad” de los modelos pronósticos. Debemos considerar la aplicabilidad en el tiempo de los modelos y la necesidad de su adaptación. A día de hoy, con el aumento en el diagnóstico de masas de pequeño tamaño y la homogeneización de los tratamientos con tendencia a vigilancia de pequeñas lesiones y la cirugía conservadora; no esperamos un cambio sustancial en el manejo del CCR en los próximos años y, por tanto, nuestra muestra podría ser extrapolable a la de un futuro cercano. Sin embargo, cuando comparamos poblaciones de los años 80-90, sí que las diferencias son más notables, con un mayor número de tumores diagnosticados en estadios más avanzados, sintomáticos al diagnóstico, y una selección de pacientes que excluye a pacientes añosos para el tratamiento quirúrgico. Al aplicar un nomograma en nuestra población diana, ha de considerarse el momento del tiempo y las características de la cohorte de generación del modelo, pues pueden diferir sustancialmente. Sin embargo, estas diferencias no invalidan los modelos previos y por ello, nomogramas desarrollados en condiciones a priori diferentes, deben validarse externamente y ser de utilidad en contextos clínicos distintos a los de su desarrollo.

DISCUSIÓN

La muestra del nomograma inicial de la Dra. Palacín se compuso mayoritariamente de pacientes mayores de 60 años (43,3% entre 60-74 años) pero solo un 11,8% de pacientes mayores de 75 años, frente a un 26,6 % en la población del HURyC. Este desplazamiento en la población sometida a cirugía se debe a dos factores: el aumento en el diagnóstico incidental en pacientes asintomáticos sometidos a pruebas de imagen por otras causas y el aumento de la indicación quirúrgica en pacientes por encima de los 75 años, que en otra época eran desestimados para cirugía. Este aumento de los diagnósticos incidentales conduce a la siguiente diferencia sustancial entre ambas muestras, mientras que en la cohorte de desarrollo el 56,2% de los tumores se presentó de manera incidental, este porcentaje llega al 82% en la cohorte de validación. La presencia de síntomas al diagnóstico fue infrecuente en el HURyC (17,9%) frente a un 43 % del HUPA, reflejando la mayor proporción de tumores en estadios más avanzados y de mayor tamaño, asociándose en la cohorte de desarrollo, un tamaño mayor de 7 cm con la aparición de síntomas. En el HURyC el tamaño mediano de los tumores intervenidos fue de 4,4 cm frente a 6 cm en la serie original. Esta migración a estadios más precoces repercute directamente en el pronóstico, disminuyendo el número de eventos esperados durante el seguimiento. Un 47% de las lesiones en la cohorte de validación medían menos de 4 cm, porcentaje que sólo representa el 27,8% en el HUPA. La distinta distribución del tamaño tumoral se refleja en el estadio T, presentando nuestra muestra un 73,4% de tumores pT1 frente a un 49,8% de la población del modelo original. La proporción de estadios T3 fue, sin embargo, similar en ambos grupos (21,3 % en HURyC y 29,2% en HUPA).

Respecto al subtipo histológico más frecuente, ambas series tenían una proporción de CCRcc similar a la descrita en la literatura (73,4% en HURyC y discretamente mayor 83,7% en HUPA). Llama la atención la presencia de un 17% de tumores cromóforos en nuestra serie, frente al 5% habitual en la bibliografía. No se incluyeron en el modelo variantes histopatológicas como los sarcomas o los carcinomas de túbulos colectores de Bellini, por su comportamiento agresivo y su impacto sobre los datos de supervivencia, además de lo poco frecuente de estos tumores; pero sí se recogió la presencia de caracteres de mal pronóstico en el análisis anatomopatológico como el pleomorfismo o áreas de diferenciación sarcomatoide.

La diferencia de los datos en las linfadenectomías precisa de una consideración más detallada. Según la evidencia disponible actualmente, la linfadenectomía durante la cirugía del CCR en pacientes que no presentan adenopatías visibles en las pruebas de imagen preoperatorias no aporta beneficio en SCE^{100,101} y su rendimiento diagnóstico es escaso, ya que tan solo el 4% de linfadenectomías realizadas fueron positivas. Por tanto, la linfadenectomía no se realiza de forma sistemática en nuestro centro. La linfadenectomía sí puede ser útil en

DISCUSIÓN

pacientes de mal pronóstico, con tumores de gran tamaño o diferenciación sarcomatoide, o con fines de estadiaje y sobre todo si se realiza una linfadenectomía extendida. En estos pacientes con afectación ganglionar preoperatoria, la extirpación de 10 o más ganglios ha demostrado impactar en un beneficio en supervivencia libre de enfermedad del 10%¹⁰². En nuestra serie, no se realizó linfadenectomía a un 92,4% de los pacientes. Entre los que se realizó linfadenectomía, solo un 1,7 % presentó afectación ganglionar. A pesar de un mayor número de linfadenectomías en la serie del HUPA, el porcentaje de pacientes con afectación ganglionar no fue significativamente mayor (2,8%). Este dato demuestra la escasa rentabilidad de realizar linfadenectomías de rutina, sobre todo en el escenario actual de cirugía de tumores renales localizados. Intervenciones controvertidas como esta, pueden servir de la ayuda de nomogramas preoperatorios de predicción del riesgo de afectación ganglionar como el realizado por Hutterer ³²⁶ en el que se predice la probabilidad de presentar afectación ganglionar no diagnosticada previa a la cirugía, teniendo en cuenta la edad, sintomatología al diagnóstico y tamaño tumoral. Como se ha comentado anteriormente, diferencias entre la cohorte de generación y la de validación, como ocurre con el porcentaje de linfadenectomías realizadas, no impacta en la validación externa del nomograma, dado que este proceso no requiere de la similitud de ambas series.

El grado histológico de los tumores, manifestó nuevamente la tendencia de la serie del HUPA a presentar tumores más agresivos y localmente avanzados. Un 33,5 % de los pacientes tenían tumores de alto grado (Furhman 3-4), respecto a un 23,1 % en el HURyC.

En cuanto al tipo de cirugía, existe un predominio en ambos grupos de la NR (62,4% vs. 76,3% en HURyC y HUPA respectivamente) frente a la NP (37,5% vs. 23,7% en HURyC y HUPA); sin embargo, nuestra serie representaría adecuadamente la tendencia a la realización de cirugía conservadora establecida en los últimos años. El motivo es de nuevo doble: la tendencia al diagnóstico de masas más pequeñas y el desarrollo de la técnica quirúrgica y la implantación de técnicas mínimamente invasivas como la cirugía laparoscópica, robótica o las técnicas ablativas.

Las diferencias en el estadio local, tamaño e histología que han sido expuestas anteriormente, impactan de forma directa sobre los datos en el seguimiento. La mortalidad global durante el seguimiento fue muy similar (28% HURyC, 30% HUPA), sin embargo, las diferencias respecto a la SCE fueron importantes. Un 66% de los fallecidos en la cohorte del HUPA, lo hizo como consecuencia del CCRcc, con un tiempo medio hasta la muerte por cáncer de 32 meses. En nuestra serie la MCE fue del 16,3%, mucho menor, reflejando la mayor proporción de tumores en estadios más tempranos y la mayor frecuencia de tumores incidentales, estando la serie original constituida mayoritariamente por tumores T1b y T2. En

DISCUSIÓN

nuestra población se produjo una menor MCE a pesar de un porcentaje mayor de pacientes añosos, lo que refleja un aumento en el número de muertes por otras causas. A pesar de la menor MCE, en nuestra serie la mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la muerte por CCR fue de 12,5 meses, significativamente inferior. Resulta difícil justificar los 20 meses de diferencia en supervivencia de los pacientes fallecidos por CCR dado el escaso número de eventos. Se realizó una revisión individualizada de los pacientes fallecidos, atribuyendo la corta supervivencia a características histopatológicas de mal pronóstico y estadios avanzados.

Las discrepancias entre las dos poblaciones se reflejaron también en las tasas de recidiva de la enfermedad. La tasa de recidiva fue mayor en la población de desarrollo del modelo, donde la enfermedad recidivó en el 24,8 % de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta la recidiva de 22 meses. En la muestra de validación la tasa de recidiva fue del 10,4%, con un tiempo hasta la recidiva de 31.5 meses. La forma más frecuente de recidiva en ambas series fueron las metástasis a distancia, con porcentajes del 21,2 y el 50% en las cohortes de desarrollo y validación respectivamente.

Cabe destacar en este punto la exclusión en los análisis de aquellos pacientes de mal pronóstico que recibieron tratamiento adyuvante durante el seguimiento, si bien es cierto que el impacto de la adyuvancia sobre la SG es cuanto menos limitado, sí que afectaría a los datos de SLP. Tanto el estudio ASSURE como el estudio PROTECT, que incluían a pacientes de alto riesgo de recidiva o metástasis, no han conseguido demostrar beneficio en SG ni en SLP al realizar tratamiento con sunitinib o sorafenib el primero, o pazopanib en el caso del estudio PROTECT; con una tasa muy alta de efectos adversos. Un tercer ensayo clínico, el S-TRAC sí demostró un aumento en SLP (HR: 0.76; 95% CI: 0.59-0.98; $p = 0.03$) al realizar tratamiento adyuvante con sunitinib en pacientes T3-T4 o con afectación ganglionar. En nuestra serie se excluyeron 8 pacientes con estadios localmente avanzados (T3 o superior) que recibieron tratamiento adyuvante con sunitinib o axitinib en el contexto de su inclusión en ensayos clínicos de adyuvancia. Extrapolando los datos del S-TRAC a la población del HURyC, hemos realizado un estudio exploratorio, cumpliendo únicamente un 31% de nuestra población los criterios de inclusión del estudio, con una proporción de pacientes libres de enfermedad a los 5 años mayor que la rama placebo del S-TRAC (73 % vs. 51 %).

En resumen, existen diferencias notables entre ambas poblaciones que explican las discrepancias en el número de eventos de interés en el análisis de supervivencia. Estas diferencias pueden ser atribuidas a la diferencia temporal de ambas cohortes. Existe una tendencia a lo largo del tiempo hacia el diagnóstico de masas de menor tamaño y diagnóstico incidental en pacientes asintomáticos. Además, debe valorarse la demografía de la población y

DISCUSIÓN

el cambio de consideración que ha tenido lugar respecto a la valoración del paciente anciano. El aumento de la esperanza de vida, junto con una población envejecida en nuestra área, ha ido elevando paulatinamente el porcentaje de pacientes mayores de 75 años que en la actualidad se consideran candidatos a cirugía y tratamientos agresivos. La edad cronológica de los enfermos ha perdido peso frente a la valoración global del paciente, teniendo en cuenta escalas como el ECOG o índices de valoración geriátrica.

Por lo tanto, la serie de validación mostró una mayor proporción de pacientes mayores de 75 años, asintomático, con menor tamaño tumoral y estadio que fueron tratados con más frecuencia mediante cirugía conservadora, si bien la forma más frecuente de tratamiento en ambas series fue la nefrectomía radical. Por el contrario, en la serie de desarrollo se observaron grados histológicos más altos y una menor presencia de tumores cromóforos, así como, una mayor tasa de recidiva y mortalidad cáncer específica.

Teniendo en cuenta las diferencias entre ambas poblaciones, se realizó la validación externa del nomograma realizado por la Dra. Palacín, objetivo principal de esta Tesis Doctoral. La validación externa de los modelos predictivos es indispensable para poder aplicarlos a una población distinta a la de su desarrollo. En la práctica clínica es habitual asumir modelos cuya aplicabilidad no se ha estudiado en una población determinada, lo cual puede ser un sesgo importante a la hora de clasificar pacientes e inducir predicciones erróneas para la población en la que se aplica. Realizamos la validación comprobando la calibración y la capacidad de discriminación del nomograma en nuestra población para cada uno de los modelos del HUPA.

El **modelo de SG** inicial estaba formado por 5 variables: edad, ECOG, anemia, estadio pT y grado histológico de Furhman.

Al analizar las diferencias de SG entre ambas poblaciones a estudio, las dos cohortes mostraron un riesgo similar de muerte durante el seguimiento con una HR de 1,10 (IC95% 0,77 – 1,56), no significativa. Al calcular el riesgo de muerte en la cohorte de validación ajustado a las variables del modelo inicial el HR fue 1,38 (IC 95% 0,95-2,02), lo que resulta en un incremento teórico del riesgo de muerte frente al calculado previamente. Este incremento de mortalidad en el HURyC se justifica por la mayor edad de nuestros pacientes y un aumento en las muertes por otras causas frente a la MCE.

La calibración mide la precisión de la predicción en un momento determinado del tiempo. Se realizó este análisis mediante el test de la curva, que de forma gráfica, evalúa la interacción entre las probabilidades observadas y las predichas por el modelo. Para el modelo de SG se observó una interacción entre ambas curvas que, aunque se ajustaba dentro del intervalo de

DISCUSIÓN

confianza, era distinta a lo largo del tiempo. Globalmente, el modelo está bien calibrado, aunque la interacción varía tanto dependiendo de las probabilidades como del tiempo. Para probabilidades bajas, es decir, puntuaciones bajas en el score de riesgo, el modelo está mejor calibrado, siendo las probabilidades predichas y observadas similares. Al aumentar la puntuación del nomograma por encima de 0,5 las curvas se separan y la calibración es peor. Se estimaron probabilidades con carácter anual, siendo mejor la calibración a partir de los 24 meses y alcanzando su mejor punto de calibrado a los 48 meses, obteniéndose en este momento curvas superpuestas. Para tiempos por debajo de los 48 meses, el modelo tiende a infraestimar el riesgo de muerte, prediciendo menos muertes de las observadas. Esta tendencia se debe a la mayor mortalidad temprana en nuestra población. Otra manera de evaluar la calibración es distribuyendo a los pacientes de la cohorte de validación según el score de riesgo de la cohorte de generación (percentil<20, 20-80 y percentil>80). Asignando los pacientes a los grupos de bajo/intermedio/alto riesgo de muerte se objetiva un aumento de la mortalidad global en el grupo de bajo riesgo (11,8% en HUPA frente a 20,59% en HURyC), si bien la mortalidad global y la mortalidad en los subgrupos de riesgo intermedio y alto está ajustada entre las dos poblaciones.

La capacidad de discriminación, o de clasificar a un paciente dentro del subgrupo pronóstico correspondiente se calculó mediante el Índice de Harrell, confirmando buena discriminación del modelo en las dos cohortes (c-index 0,77 en ambos grupos).

Podemos concluir, que el modelo de SG puede ser validado externamente al demostrar buena calibración y discriminación. Las variaciones en la calibración del modelo se ajustan a las diferentes características de ambas poblaciones, con más tumores de bajo riesgo en el grupo de validación y una mayor mortalidad precoz a expensas del grupo de mal pronóstico y de pacientes con edad más alta y mortalidad por otras causas.

Para el **modelo de SCE** se repitió el análisis realizado para la SG. El modelo se simplificó a tres variables: estadio pT, tamaño y grado histológico. El menor número de eventos (MCE) en el grupo del HURyC (16,3%) se refleja en una mejor SCE en comparación con la cohorte de HUPA (20 %). La calibración global del modelo a los 60 meses demostró una mortalidad ajustada por CCR menor que la estimada por el modelo. El modelo sobreestima la probabilidad de muerte por CCR prediciendo más muertes de las observadas, y ambas curvas se muestran muy separadas a lo largo del tiempo, indicando la falta de interacción entre ambas y la falta de calibración del modelo de SCE. A diferencia de lo que ocurría para el modelo de SG, no hay buena interacción en ningún momento del tiempo (p=0,475).

DISCUSIÓN

Al agrupar a los pacientes por percentiles, las diferencias de mortalidad entre ambas poblaciones fueron notables. Mientras que en el grupo de bajo riesgo no se observaron muertes en el HURyC, la mortalidad fue del 6,1% en HUPA. La mortalidad también fue mayor en el HUPA para los grupos de riesgo intermedio (35,4% vs 14,3%) y de alto riesgo (73,7% vs 50%). La mayor proporción de pacientes sintomáticos, en consonancia con la presencia en el HUPA de tumores de estadios más avanzados justifica esta diferencia.

A pesar de la falta de calibración del modelo de SCE, la capacidad de discriminación fue buena (0,824 HUPA; 0,927 HURyC); siendo superior en el grupo de validación respecto a la cohorte de generación. Por tanto, la validación externa del modelo de SCE tan solo puede realizarse de forma parcial. Las mortalidades observadas en nuestro grupo están muy por debajo de las predichas por el modelo. La mayor SCE en el HURyC, además de la mayor presencia de tumores en pacientes asintomáticos puede responder al uso de terapias dirigidas a la progresión. La diferencia temporal entre las dos poblaciones hace que nuestros pacientes hayan recibido en mayor proporción múltiples líneas de tratamientos sucesivos, tanto sistémicos como rescate quirúrgico, impactando en una mayor SCE. Sin embargo, el modelo funciona adecuadamente para clasificar a los pacientes en distintos subgrupos de riesgo.

Por último, se realizó la validación del **modelo de SLP**. Al igual que el de SCE, las variables incluías eran el estadio pT, grado y tamaño tumoral. De manera comparable al modelo de SCE, la SLP fue mayor en nuestra serie, producto de la mayor proporción de tumores en estadios localizados en la población del HURyC. La calibración del modelo de SLP fue inadecuada, al ser totalmente distintas las probabilidades predichas y observadas a lo largo del tiempo, con excepción de los 72 meses, donde las curvas se superponen. Al realizar el análisis por grupos de riesgo, la tasa de recidiva fue menor en todos los grupos de riesgo en el HURyC (4,8%; 18% y 62,5% para el bajo, intermedio y alto riesgo respectivamente) frente a la población del HUPA (9,2%, 37,4% y 77 %); datos acordes a los tumores de mejor pronóstico de nuestro centro, con un menor número de recurrencias. La discriminación fue buena, con un c-index de 0,8, similar al del modelo de generación de 0,79.

Por tanto, la validación externa del modelo completo solo se pudo realizar en el modelo de SG; en el que se demostró una adecuada calibración y discriminación del modelo. Para los modelos de SCE y SLP la calibración del modelo predictivo fue mala, a pesar de una buena capacidad de discriminación. Es decir, en los modelos de SCE y SLP, el nomograma previo únicamente permite clasificar a nuestra población en subgrupos de riesgo, pero no aporta una estimación precisa de probabilidades de SCE y SLP. En este trabajo, la cohorte de validación está constituida por tumores menos agresivos, con un diagnóstico precoz que implica mayor

DISCUSIÓN

cantidad de pacientes asintomáticos y más tumores localizados, lo que se traduce en una mejor SCE y SLP. Además como ya se ha comentado anteriormente, la diferencia temporal de ambas cohortes implica cambios en el manejo de los pacientes en el momento de la recidiva. El impacto de los tratamientos a la progresión y la terapia sistémica impactan de forma favorable en la supervivencia de los pacientes contemporáneos.

La variabilidad de los pacientes incluidos al realizar la validación de los modelos pronósticos, es el principal factor limitante para la validación externa. Esta variabilidad se refiere tanto a factores histológicos y de estadiaje como a características poblacionales distintas justificadas por las diferencias temporales en el desarrollo de los modelos. Klatte²⁹⁵ realizó su modelo únicamente para CCRp, mientras que otros como Sorbellini²⁸³, Frank²⁹⁴ o Leibovich¹²⁰ limitan sus modelos al CCRcc. Zastrow³²⁷ ha validado recientemente el modelo de Klatte²⁹⁵, con un c-index de 0,71, poniendo de manifiesto las diferencias entre las cohortes de generación y validación, y como estas, si bien han de tenerse en cuenta en la interpretación de resultados, no limitan la validación externa del nomograma. En el caso de Zastrow, se incluyeron tumores menos agresivo que en el grupo de Klatte, impactando en diferencias en SCE sin por ello invalidar el nomograma; de manera similar a lo que se observa en nuestra población a estudio. Tanto nuestro modelo como el Palacín incluyeron todos los subtipos de CCR, aunque su representación fue diferente; y son, por tanto, representativos de los tumores que encontramos en la práctica clínica. Respecto a las diferencias en el estadiaje de los pacientes incluidos, el score de la UISS o los nomogramas de Karakiewicz o Frank (SSIGN score), incluyen en el desarrollo de sus modelos pacientes con afectación ganglionar y metastásicos, a diferencia de nuestro nomograma, en el que se incluyeron únicamente tumores localizados. El modelo UISS es un modelo complejo, en el que los pacientes son asignados a 5 categorías de riesgo y sus datos analizados por separado. El nomograma de Karakiewicz funciona de forma distinta; se analizan todos los pacientes independientemente de su estadio, confiriendo la presencia de adenopatías o metástasis un mayor peso a la hora de aplicar el nomograma. Por tanto, la inclusión o exclusión de pacientes metastásicos o con afectación ganglionar a los nomogramas no limitaría la capacidad pronóstica de los mismos, pues es un ítem adicional que lo que hace es añadir un factor de mal pronóstico ya conocido al modelo diseñado.

La incorporación de la afectación ganglionar y metastásica a los modelos aporta información postoperatoria que es importante sobre todo en el caso de la afectación ganglionar con la intención de detectar pacientes candidatos a participar en estudios de adyuvancia con el objetivo de mejorar un pronóstico malo ya conocido. Respecto a los tumores metastásicos, el objetivo de incorporar la presencia o ausencia de metástasis tendría valor para la selección

DISCUSIÓN

potencial de candidatos a NC. Sin embargo, este no era el objetivo de nuestros modelos pronósticos.

Según lo expuesto anteriormente, la variabilidad en las poblaciones incluidas en los distintos nomogramas, no invalidarían como factor aislado, la aplicabilidad de un modelo predictivo. Sin embargo, su utilización debería ir precedida por la constatación de su validez externa. Antes de utilizar un modelo es necesario realizar su validación en la población en la que se va a aplicar, pues la estimación de probabilidades puede variar respecto a la población de generación; como ocurre en nuestro caso.

Resultan más atractivos, desde el punto de vista del seguimiento postoperatorio, la detección precoz de aquellos pacientes que tienen un riesgo elevado de recaer o de desarrollar metástasis y su momento en el tiempo. Esta detección permitiría adecuar el esquema de seguimiento así como seleccionar potenciales candidatos a tratamiento adyuvante en pacientes con alto riesgo de recidiva o metástasis.

El alto porcentaje de pacientes que van a presentar metástasis a lo largo de su seguimiento es elevado (30%), y las herramientas basadas en factores clínicos, anatomopatológicos e histológicos se han mostrado insuficientes para detectar aquellos tumores que van a comportarse de forma agresiva. Los **modelos moleculares** pretenden mejorar los modelos clínicos, pero su incorporación a la clínica ha sido inexistente, sobre todo en el escenario de la enfermedad localizada. El principal motivo es que hay una ausencia absoluta de biomarcadores en CCR, con solo un 1% de ellos validado, fundamentalmente por lo heterogéneo de los estudios realizados o por la ausencia de relevancia clínica de los marcadores encontrados³²⁸. Esto contrasta con la plétora de tratamientos dirigidos en el caso del tratamiento del CCRm. La expresión de PD-L1^{265,266}, los niveles de VEGF circulante¹⁶⁶ o de IL-6²⁵⁹ han demostrado ser un factor predictivo de mal pronóstico en pacientes con CCRm, sin embargo, no se han incorporado a los modelos pronósticos ni se realizan rutinariamente en la clínica determinaciones de sus niveles con el objetivo de la selección de un tratamiento frente a otro. Las limitaciones a la incorporación de rutina de estos marcadores son múltiples³¹⁰: ausencia de validación externa, falta de medios tecnológicos para su implementación hospitalaria y costes; subjetividad en la interpretación anatomopatológica de la magnitud de la expresión y ausencia de correlación clara entre su expresividad y la respuesta a diversas dianas terapéuticas²⁶⁴.

Aparte de la falta de marcadores moleculares, el rendimiento de los mismos al incorporarlos a nomogramas previos ha sido pobre, mejorando muy poco la capacidad

DISCUSIÓN

predictiva de los modelos sobre los que se han aplicado. El modelo de Klatte³¹⁰, incorporando Ki67, p53 y varios receptores de VEGFR a las variables clínicas, consigue mejorar la predicción de SLE del sistema UISS hasta un 83%, sin embargo, no ha sido validado. La incorporación de firmas genéticas^{311,313}, a modelos como el IMDC o el de Leibovich han mejorado su capacidad predictiva en no más del 5%.

En este trabajo, el objetivo secundario era mejorar el nomograma previo incorporando índices inflamatorios (INL e IPL), ya identificados como factores de mal pronóstico en el CCR, y asociándose a tumores de alto grado y estadio más avanzado⁵³. La inflamación es un aspecto de la inmunidad innata que se encuentra presente en casi todos los tumores. En 1986, Dvorak³²⁹ describió a los tumores como “heridas que no cicatrizan”, basándose en la continua renovación celular y la proliferación inducida por la inflamación. Ambos, tumores y heridas, se componen de matriz extracelular en fase de remodelación, células inflamatorias y procesos de angiogénesis y fibrosis. Ya en 2009 se describió cómo los tumores generan una respuesta inflamatoria intrínseca que provoca un microambiente pro-tumorogénico. Este microambiente puede aumentar las tasas de mutaciones al aumentar la presencia de reactantes de oxígeno, además de potenciar la proliferación celular; dando a las células desde estadios iniciales de la enfermedad la capacidad de evolucionar a tumores de alta agresividad y acelerando su progresión³³⁰. Un estudio reciente de nuestro grupo³³¹ ha comparado muestras de tejido sano de riñones con CCR con muestras de tejido de riñones sin CCR, demostrando un aumento de proteínas de fase aguda, activación de la transición epitelio mesénquima y aumento de la glicólisis en el tejido de los tumores con CCR; lo que demuestra el aumento de la actividad inflamatoria. Se han estudiado marcadores de respuesta inflamatoria sistémica como la PCR o la hipoalbuminemia, cuya relación ha demostrado ser un factor pronóstico independiente en tumores como la mama, pulmón o gastroesofágicos (Glasgow Prognostic Score: GSP³³²). Las alteraciones hematológicas, tanto de los neutrófilos como las plaquetas, involucrados ambos en la respuesta inflamatoria; así como sus relaciones en forma de índices, también han demostrado su comportamiento como marcadores pronósticos en cáncer y otras patologías. Se trata de determinaciones realizadas a todos los pacientes por lo que son accesibles para la incorporación a nomogramas pronósticos. La hemoglobina y las plaquetas han sido clásicamente incluidos en modelos pronósticos, sobre todo modelos en CCRm. Preoperatoriamente, Brookman²⁸⁰ identifica la trombocitosis como factor pronóstico de SLE incorporando el recuento de plaquetas al modelo previamente realizado por Cindolo y mejorando su capacidad predictiva de 0,69 a 0,72. El grupo de Palacín incorpora la anemia en su modelo postoperatorio de SG, aumentando la presencia de anemia, el riesgo de muerte en 1,7 veces. Sin embargo, es en el cáncer metastásico donde estos índices se incorporan de forma masiva a los nomogramas, reflejando

DISCUSIÓN

las alteraciones frecuentes en el hemograma de pacientes con estadios avanzados frente a los pacientes con enfermedad localizada. Como objetivo secundario de este trabajo, se evaluó la capacidad que tenían tanto el INL como el IPL para mejorar el nomograma del HUPA. Se tomaron como punto de corte aquellos valores que habían sido utilizados con mayor frecuencia en los estudios previos (3 para el INL y 160 para el IPL). En el modelo de SG, la presencia de $\text{INL} > 3$ no añadió ninguna mejora en la capacidad de discriminación del nomograma (c-index 0,770 vs. 0,77); lo mismo ocurre para el $\text{IPL} > 160$ (C-index 0,775 vs 0,770). El bajo número de eventos no permite realizar este análisis para el modelo de SCE. Respecto al modelo de SLP, se produjo una discreta mejora del c-index al incorporar el INL desde 0,83 a 0,84; no siendo significativa esta diferencia en el modelo multivariante. De forma similar, la incorporación del IPL al modelo tan solo mejora levemente su capacidad predictiva de 0,83 a 0,84, siendo el HR ajustado 0,69 (0,18; 2,55). En conclusión, ninguno de estos dos índices consiguió aumentar la capacidad predictiva del nomograma previamente descrito.

En el escenario del CCRm, el valor de estos índices es distinto y sí parece aportar capacidad discriminatoria a los modelos pronósticos. En 2013, Fox⁶³ añade al modelo de Motzer, que ya previamente incluía los niveles de calcio y hemoglobina, marcadores de inflamación sistémica (elevación de neutrófilos y plaquetas, INL alto). La incorporación de estos parámetros, cuya presencia por si sola se relaciona con una peor SG, mejoraba la capacidad discriminatoria del nomograma de 0,63 a 0,65, reclasificando mejor a un 26% de los pacientes. Esta reclasificación se realiza a expensas de pacientes de pronóstico bueno e intermedio, identificando un nuevo subgrupo de pacientes con pronóstico “bueno-intermedio”. El grupo francés de inmunoterapia también pone de manifiesto la relación entre los índices inflamatorios (PCR, VSG), el aumento de los neutrófilos y la anemia con el riesgo de progresión de enfermedad en pacientes metastásicos. Heng¹⁵¹ modifica el modelo del MSKCC, añadiendo el recuento de plaquetas y de neutrófilos a la anemia, hipercalcemia, IK y tiempo hasta el tratamiento y suprimiendo los niveles de LDH. Posteriormente, Kim³³³ mejora la capacidad de discriminación del modelo de Heng de 0,69 a 0,71 incorporando el INL, que además actúa como factor pronóstico de SG en este grupo de pacientes con CCRm tratado con terapias dirigidas. Al clasificar a los pacientes por subgrupos pronósticos, el nuevo modelo añade un cuarto subgrupo (favorable-intermedio) a los tres existentes en el modelo de Heng (Favorable, intermedio, pobre) mejorando el c-index de 0,57 a 0,65. El índice de reclasificación de los pacientes en cuatro categorías al añadir el INL fue del 24,5 % (27 de 110 pacientes) pasando un 14% a una categoría de riesgo más alta y un 38% a un nivel inferior.

DISCUSIÓN

Con la evidencia clínica disponible y con los resultados obtenidos en el presente estudio, podemos concluir que tanto el INL como el IPL no pueden considerarse factores pronósticos en el CCR localizado y, por tanto, su incorporación a los modelos no aporta ninguna ventaja adicional. En tumores metastásicos, con una mayor respuesta inflamatoria, sí que añaden un valor adicional al ser incorporados a los grupos pronósticos; no obstante, este escenario no se contempla en este trabajo.

Llama la atención la ausencia de marcadores moleculares incorporados a la clínica tanto en el CCR como en otros tumores urológicos de alta prevalencia como la próstata o la vejiga, en contraste con tumores como el cáncer de colon o mama, en el que el diagnóstico molecular se realiza como parte rutinaria del tratamiento oncológico.

Una vez finalizado este trabajo, son evidentes las limitaciones de los modelos predictivos que se debe fundamentalmente a la técnica estadística en si misma y la limitación clínica en la recogida de datos. La escasez de bases de datos centralizadas en las que las variables se recojan de forma sistematizada para todos los pacientes hace que sean frecuentes datos perdidos o inexactos. La implantación progresiva en los hospitales de la historia clínica electrónica, así como la incorporación de registros se está desarrollando de manera gradual y permitirá en un futuro eliminar este problema.

El rendimiento de los modelos en cáncer podría mejorar empleando técnicas avanzadas de extracción de datos³³⁴. La mayoría de los datos provienen de análisis estadísticos de supervivencia, sin embargo, las técnicas de aprendizaje automático podrían superar a las técnicas estadísticas. Las técnicas de aprendizaje o machine learning forman parte de la llamada Inteligencia Artificial, cuya característica es el uso de la tecnología digital para simular procesos intelectuales como el razonamiento, aprendizaje y la resolución de problemas. El Big Data es una herramienta que permite analizar, resumir y presentar de forma sencilla la información contenida en las historias clínicas para su reutilización en la práctica clínica. Estos datos acumulados pueden utilizarse para elaborar algoritmos y modelos con un alto nivel de precisión³³⁵. Los modelos de aprendizaje automático tienden a utilizar árboles de decisión, redes neuronales (ANN) o modelos SVM (support vector machine). Los modelos de árbol de decisiones, similares a los modelos de regresión, son fáciles de interpretar, pero pueden carecer de rendimiento predictivo. Las SVM y las ANN son difíciles de interpretar, pero pueden lograr buenos resultados de clasificación. Estas técnicas ya se han explorado en varias patologías urológicas³³⁶. En CCR, los estudios se han centrado en la diferenciación entre masas benignas y malignas para la caracterización de pequeñas masas renales; aunque otros aspectos como el reconocimiento del grado nuclear o el análisis de biomarcadores y firmas genéticas también han

DISCUSIÓN

sido explorados. En otros tumores como la vejiga y la próstata los estudios se han dirigido tanto al diagnóstico (análisis del Gleason, diferenciación en citología urinaria, interpretación de técnicas de imagen), como a la predicción de resultados, creando patrones de detección de recurrencia bioquímica o de respuesta al tratamiento. Es destacable el desarrollo de estas técnicas en patología no oncológica como la litiasis. El análisis de las imágenes preoperatorias para la mejor caracterización de las litiasis o la predicción de resultados después de procedimientos endourológicos es una herramienta de utilidad para la optimización del tratamiento de una patología muy prevalente. Sin embargo, estas técnicas aún necesitan completar su desarrollo y no están exentas de limitaciones: la ausencia de validación externa, la variabilidad de los estudios realizados, la diferencia entre los algoritmos utilizados y la falta de comparación de esta tecnología con los análisis estadísticos convencionales son algunas de ellas.

La mayor parte de los modelos se realizan eligiendo un momento temporal único, recogiendo los datos de un momento determinado para predecir un evento futuro. Esta fotografía fija no permite valorar la dinámica de las variables clínicas en el tiempo (datos analíticos, ECOG, tratamientos recibidos). Se necesitan en un futuro modelos dinámicos que ofrezcan una herramienta longitudinal para la estimación del riesgo y la toma de decisiones. Estos modelos son fundamentalmente necesarios en pacientes con estadios avanzados o metastásicos³³⁷.

Los sistemas de recogida de datos suelen ser imprecisos, con un elevado número de datos perdidos en el seguimiento. Los sistemas hospitalarios carecen de bases de datos sólidas, y la práctica clínica habitual no contempla una recogida sistemática de variables en las historias clínicas. Son necesarios, por tanto, bases de datos rigurosas y prospectivas evitando campos de texto libre reduciendo el número de datos perdidos, para mejorar la calidad de nuestros estudios.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

7.1 Respecto al Objetivo Primario

1. El modelo de SG generado a partir de la cohorte original del HUPA fue validado en la cohorte de pacientes con cáncer renal localizado del HURyC.

El modelo se encuentra bien calibrado y posee una buena capacidad de discriminación con un índice de Harrell de 0,770

2. El modelo de SCE generado a partir de la cohorte original del HUPA no fue validado en la cohorte de pacientes con cáncer renal localizado del HURyC

El modelo no se encuentra bien calibrado. El modelo de generación sobreestima sistemáticamente la probabilidad de MCE en la cohorte de validación.

Por el contrario, la capacidad de discriminación se mantuvo alta para la cohorte de validación con un índice de Harrell de 0,927

3. El modelo de SLP generado a partir de la cohorte original del HUPA no fue validado en la cohorte de pacientes con cáncer renal localizado del HURyC.

El modelo no se encuentra bien calibrado. El modelo de generación sobreestima sistemáticamente la probabilidad de recidiva en la cohorte de validación.

Por el contrario, la capacidad de discriminación se mantuvo alta para la cohorte de validación con un índice de Harrell de 0,810

7.2 Respecto a los Objetivos Secundarios

1. La incorporación del índice INL a los modelos de SG, SCE y SLP no incrementó en ningún caso la capacidad de discriminación de la cohorte original de generación.
2. La incorporación del índice IPL a los modelos de SG, SCE y SLP no incrementó en ningún caso la capacidad de discriminación de la cohorte original de generación.

BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Renal Cell Carcinoma EAU Guidelines on. http://uroweb.org/wp-content/uploads/10-Renal-Cell-Carcinoma_2017_web.pdf. Accessed April 5, 2017.
2. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guillé F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int.* 2002;90(4):358-363. doi:10.1046/j.1464-410X.2002.02910.x
3. TSUI K-H, SHVARTS O, SMITH RB, FIGLIN R, de KERNION JB, BELLDEGRUN A. RENAL CELL CARCINOMA: PROGNOSTIC SIGNIFICANCE OF INCIDENTALLY DETECTED TUMORS. *J Urol.* 2000;163(2):426-430. doi:10.1016/S0022-5347(05)67892-5
4. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006;176(6 Pt 1):2353-2358. doi:S0022-5347(06)01953-7 [pii]r10.1016/j.juro.2006.07.130
5. PANTUCK AJ, ZISMAN A, BELLDEGRUN AS. The Changing Natural History of Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2003;166(November):1611-1623. doi:10.1097/00005392-200111000-00003
6. Souza DLB, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el período 1998-2022. *Actas Urológicas Españolas.* 2012;36(9):521-526. doi:10.1016/j.acuro.2011.09.003
7. Siegel R, Naishadham D. Cancer statistics, 2013. *CA A Cancer J* 2013;63(1):11-30. doi:10.3322/caac.20073
8. Lane BR, Kattan MW. Prognostic Models and Algorithms in Renal Cell Carcinoma. *Urol Clin North Am.* 2008;35(4):613-625. doi:10.1016/j.ucl.2008.07.003
9. Souza DLB, Bernal MM. Incidencia, prevalencia y mortalidad del cáncer renal en España: estimaciones y proyecciones para el período 1998-2022. *Actas Urol Esp.* 2012;36(9):521-526. doi:10.1016/j.acuro.2011.09.003
10. Bergström a, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk a. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer.* 2001;85(7):984-990. doi:10.1097/00005392-200208000-00155
11. Clague J, Lin J, Cassidy A, et al. Family history and risk of Renal Cell Carcinoma: results

BIBLIOGRAFÍA

- from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):801-807. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0601
12. Neuzillet Y, Tillou X, Mathieu R, et al. Renal cell carcinoma (RCC) in patients with end-stage renal disease exhibits many favourable clinical, pathologic, and outcome features compared with RCC in the general population. *Eur Urol.* 2011;60(2):366-373. doi:10.1016/j.eururo.2011.02.035
 13. 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. *Lancet.* 2008;371(November):569-578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X
 14. Ljungberg B, Campbell SC, Cho HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(4):615-621. doi:10.1016/j.eururo.2011.06.049
 15. Daniel CR, Cross AJ, Graubard BI, et al. Large prospective investigation of meat intake, related mutagens, and risk of renal cell carcinoma. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(1):155-162. doi:10.3945/ajcn.111.019364
 16. Song DY, Song S, Song Y, Lee JE. Alcohol intake and renal cell cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012;106(11):1881-1890. doi:10.1038/bjc.2012.136
 17. Linehan WM, Ricketts CJ. The Metabolic Basis of Kidney Cancer. *Semin Cancer Biol.* 2013;23:46-55. doi:10.1016/j.semcancer.2012.06.002
 18. Montironi R, Cheng L, Scarpelli M, et al. Platinum Priority – Guidelines The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs—Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. 2016:120-123. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029
 19. Delahunt B, Cheville JC, Martignoni G, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol.* 2013;37(10):1490-1504. doi:10.1097/PAS.0b013e318299f0fb
 20. Delahunt B, Sika-Paotonu D, Bethwaite PB, et al. Fuhrman Grading is not Appropriate for Chromophobe Renal Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2007;31(6):957-960. doi:10.1097/01.pas.0000249446.28713.53
 21. Pantuck AJ, Zisman A, Belldegrun A. Biology of renal cell carcinoma: changing concepts in classification and staging. *Semin Urol Oncol.* 2001;19(2):72-79.

BIBLIOGRAFÍA

- http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11354536.
22. Cheville JC, Blute ML, Zincke H, Lohse CM, Weaver AL. Stage pT1 conventional (clear cell) renal cell carcinoma: Pathological features associated with cancer specific survival. *J Urol.* 2001;166(2):453-456. doi:10.1016/S0022-5347(05)65962-9
 23. Ishikawa I, Hayama S, Morita K, et al. Long-term natural history of acquired cystic disease of the kidney. *Ther Apher Dial.* 2010;14(4):409-416. doi:10.1111/j.1744-9987.2010.00819.x
 24. Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive Molecular Characterization of Papillary Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2016;374(2):135-145. doi:10.1056/NEJMoa1505917
 25. Bugert P, Gaul C, Weber K, et al. Specific genetic changes of diagnostic importance in chromophobe renal cell carcinomas. *Lab Investig.* 1997;76(2):203-208.
 26. Volpe A, Novara G, Antonelli A, et al. Chromophobe renal cell carcinoma (RCC): Oncological outcomes and prognostic factors in a large multicentre series. *BJU Int.* 2012;110(1):76-83. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10690.x
 27. Shah AY, Karam JA, Malouf GG, et al. Management and outcomes of patients with renal medullary carcinoma: a multicentre collaborative study. *BJU Int.* 2017;120(6):782-792. doi:10.1111/bju.13705
 28. Husillos A, Herranz-Amo F, Subirá D, Lledó E, Molina-Escudero R, Hernández-Fernández C. Collecting duct renal cell carcinoma. *Actas Urológicas Españolas (English Ed.* 2011;35(6):368-371. doi:10.1016/j.acuroe.2011.01.003
 29. 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;70(1):93-105. doi:10.1016/j.eururo.2016.02.029
 30. Robson CJ, Churchill BM, Anderson W. The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *J Urol.* 1969;101(3):297-301.
 31. Harmer MH. *TNM Classification of Malignant Tumours.* The Union; 1978.
 32. Sobin, L., Gospodarowicz, Wittekind M and, C. *TNM Classification of Malignant Tumours.*

BIBLIOGRAFÍA

Wiley-Blackwell; 2009.

33. Moinzadeh A, Libertino JA. Prognostic significance of tumor thrombus level in patients with renal cell carcinoma and venous tumor thrombus extension. Is all T3b the same? *J Urol*. 2004;171(2 1):598-601. doi:10.1097/01.ju.0000108842.27907.47
34. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*. 2011;59(2):258-263. doi:10.1016/j.eururo.2010.10.005
35. Waalkes S, Becker F, Schrader AJ, et al. Is there a need to further subclassify pT2 renal cell cancers as implemented by the revised 7th TNM version? *Eur Urol*. 2011;59(2):258-263. doi:10.1016/j.eururo.2010.10.005
36. Silverman SG, Israel GM, Herts BR, Richie JP. Management of the incidental renal mass. *Radiology*. 2008;249(1):16-31. doi:10.1148/radiol.2491070783
37. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, et al. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol*. 2003;170(5):1742-1746. doi:10.1097/01.ju.0000092764.81308.6a
38. Wiesener MS, Münchenhagen P, Gläser M, et al. Erythropoietin gene expression in renal carcinoma is considerably more frequent than paraneoplastic polycythemia. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2434-2442. doi:10.1002/ijc.22961
39. Klatter T, Said JW, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Differential Diagnosis of Hypercalcemia in Renal Malignancy. *Urology*. 2007;70(1). doi:10.1016/j.urology.2007.03.076
40. Magera JS, Leibovich BC, Lohse CM, et al. Association of Abnormal Preoperative Laboratory Values with Survival After Radical Nephrectomy for Clinically Confined Clear Cell Renal Cell Carcinoma. doi:10.1016/j.urology.2007.08.048
41. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-2540.
42. GEORGE G, XENOFON P, DIMITRIOS T, ISAAK M, GEORGE M, CHARALAMBOS C. Stauffer's syndrome variant associated with renal cell carcinoma. *Int J Urol*. 2005;12(8):757-759. doi:10.1111/j.1442-2042.2005.01149.x

BIBLIOGRAFÍA

43. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008. doi:10.1038/nature07205
44. Pichler M, Hutterer GC, Stoeckigt C, et al. Validation of the pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in a large European cohort of renal cell carcinoma patients. *Br J Cancer*. 2013;108. doi:10.1038/bjc.2013.28
45. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Hatano T, Tachibana M. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio as an independent predictor of recurrence in patients with nonmetastatic renal cell carcinoma. *J Urol*. 2010;184(3):873-878. doi:10.1016/j.juro.2010.05.028
46. Bazzi WM, Tin AL, Sjoberg DD, Bernstein M, Russo P. The prognostic utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized clear cell renal cell carcinoma. *Can J Urol*. 2016;23(1):8151-8154.
47. Boissier R, Campagna J, Branger N, Karsenty G, Lechevallier E. The prognostic value of the neutrophil-lymphocyte ratio in renal oncology: A review. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2017;35(4):135-141. doi:10.1016/j.urolonc.2017.01.016
48. Viers BR, Houston Thompson R, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Tollefson MK. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts death among patients with localized clear cell renal carcinoma undergoing nephrectomy. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2014;32(8):1277-1284. doi:10.1016/j.urolonc.2014.05.014
49. Forget P, Machiels JP, Coulie PG, et al. Neutrophil: Lymphocyte ratio and intraoperative use of ketorolac or diclofenac are prognostic factors in different cohorts of patients undergoing breast, lung, and kidney cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2013. doi:10.1245/s10434-013-3136-x
50. Widz D, Mitura P, Buraczynski P, et al. Preoperative Neutrophil-lymphocyte Ratio as a Predictor of Overall Survival in Patients with Localized Renal Cell Carcinoma. *Urol J*. 2020;17(1):30-35. doi:10.22037/uj.v0i0.4541
51. Albisinni S, Pretot D, Al Hajj Obeid W, et al. The impact of neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and haemoglobin-to-platelet ratio on localised renal cell carcinoma oncologic outcomes. *Prog en Urol*. 2019;29(8-9):423-431. doi:10.1016/j.purol.2019.05.008

BIBLIOGRAFÍA

52. Kisa E, Yucel C, Keskin MZ, et al. The role of hematological parameters in predicting fuhrman grade and tumor stage in renal cell carcinoma patients undergoing nephrectomy. *Med.* 2019;55(6). doi:10.3390/medicina55060287
53. Tsujino T, Komura K, Ichihashi A, et al. The combination of preoperative platelet count and neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic indicator in localized renal cell carcinoma. *Oncotarget.* 2017;8(66):110311-110325. doi:10.18632/oncotarget.22688
54. De Martino M, Pantuck AJ, Hofbauer S, et al. Prognostic impact of preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio in localized nonclear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2013;190(6):1999-2004. doi:10.1016/j.juro.2013.06.082
55. Grivas N, Kafarakis V, Tsimaris I, Raptis P, Hastazeris K, Stavropoulos NE. Clinico-pathological prognostic factors of renal cell carcinoma: A 15-year review from a single center in Greece. *Urol Ann.* (2). doi:10.4103/0974-7796.130552
56. Kim JK, Kim TK, Ahn HJ, Kim CS, Kim K-R, Cho K-S. Differentiation of subtypes of renal cell carcinoma on helical CT scans. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(6):1499-1506. doi:10.2214/ajr.178.6.1781499
57. Huszno J, Kolosza Z, Mrochem-Kwarciak J, Rutkowski T, Skladowski K. The Role of Neutrophil-Lymphocyte Ratio, Platelet-Lymphocyte Ratio, and Platelets in the Prognosis of Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Oncol.* 2019;97(1):7-17. doi:10.1159/000498943
58. Hatakeyama S, Yoneyama T, Hamano I, et al. Prognostic benefit of surgical management in renal cell carcinoma patients with thrombus extending to the renal vein and inferior vena cava: 17-year experience at a single center. *BMC Urol.* 2013. doi:10.1186/1471-2490-13-47
59. Ohno Y, Nakashima J, Ohori M, Gondo T, Hatano T, Tachibana M. Followup of neutrophil-to-lymphocyte ratio and recurrence of clear cell renal cell carcinoma. *J Urol.* 2012;187(2):411-417. doi:10.1016/j.juro.2011.10.026
60. Cetin B, Berk V, Kaplan MA, et al. Is the Pretreatment Neutrophil to Lymphocyte Ratio an Important Prognostic Parameter in Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma? *CLGC.* 2013;11:141-148. doi:10.1016/j.clgc.2012.09.001
61. Keizman D, Ish-Shalom M, Huang P, et al. The association of pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio with response rate, progression free survival and overall survival of

BIBLIOGRAFÍA

- patients treated with sunitinib for metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2012. doi:10.1016/j.ejca.2011.09.001
62. Santoni M, De Giorgi U, Iacovelli R, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio may be associated with the outcome in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer*. 2013. doi:10.1038/bjc.2013.522
63. Fox P, Hudson M, Brown C, et al. Markers of systemic inflammation predict survival in patients with advanced renal cell cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(1):147-153. doi:10.1038/bjc.2013.300
64. Sejima T, Iwamoto H, Morizane S, et al. The significant immunological characteristics of peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio and Fas ligand expression incidence in nephrectomized tumor in late recurrence from renal cell carcinoma. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2013. doi:10.1016/j.urolonc.2011.09.008
65. Koo KC, Lee KS, Cho KS, Rha KH, Hong SJ, Chung BH. Comprehensive analysis and validation of contemporary survival prognosticators in Korean patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapy: prognostic impact of pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio. *Int Urol Nephrol*. 2016. doi:10.1007/s11255-016-1252-9
66. O'Keefe SC, Marshall FF, Issa MM, Harmon MP, Petros JA. Thrombocytosis is associated with a significant increase in the cancer specific death rate after radical nephrectomy. *J Urol*. 2002;168(4 Pt 1):1378-1380. doi:10.1097/00005392-200210010-00017
67. Çalışkan S. Elevated neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte ratios predict high grade and advanced stage renal cell carcinoma. *Int J Biol Markers*. 2019;34(1):15-19. doi:10.1177/1724600818817557
68. Jamis-Dow CA, Choyke PL, Jennings SB, Linehan WM, Thakore KN, Walther MM. Small (< or = 3-cm) renal masses: detection with CT versus US and pathologic correlation. *Radiology*. 1996;198(3):785-788. doi:10.1148/radiology.198.3.8628872
69. Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts. *Radiology*. 1986;158(1):1-10. doi:10.1148/radiology.158.1.3510019
70. Schoots IG, Zaccai K, Hunink MG, Verhagen PCMS. Bosniak Classification for Complex Renal Cysts Reevaluated: A Systematic Review. *J Urol*. 2017;198(1):12-21. doi:10.1016/j.juro.2016.09.160

BIBLIOGRAFÍA

71. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. In: *New England Journal of Medicine*. Vol 380. ; 2019:1103-1115. doi:10.1056/NEJMoa1816047
72. Janus CL, Mendelson DS. Comparison of MRI and CT for study of renal and perirenal masses. *Crit Rev Diagn Imaging*. 1991;32(2):69-118. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1863349>.
73. Ng CS, Wood CG, Silverman PM, Tannir NM, Tamboli P, Sandler CM. Renal cell carcinoma: diagnosis, staging, and surveillance. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;191(4):1220-1232. doi:10.2214/AJR.07.3568
74. Pretorius ES, Wickstrom ML, Siegelman ES. MR imaging of renal neoplasms. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2000;8(4):813-836.
75. Kabala JE, Gillatt DA, Persad RA, Penry JB, Gingell JC, Chadwick D. Magnetic resonance imaging in the staging of renal cell carcinoma. *Br J Radiol*. 1991;64(764):683-689. doi:10.1259/0007-1285-64-764-683
76. Siracusano S, Quaia E, Bertolotto M, Ciciliato S, Tiberio A, Belgrano E. The application of ultrasound contrast agents in the characterization of renal tumors. *World J Urol*. 2004;22(5):316-322. doi:10.1007/s00345-004-0410-3
77. Defortescu G, Cornu J-N, Béjar S, et al. Diagnostic performance of contrast-enhanced ultrasonography and magnetic resonance imaging for the assessment of complex renal cysts: A prospective study. *Int J Urol*. 2017;24(3):184-189. doi:10.1111/iju.13289
78. Varun S, Rakesh K. SIGNIFICANCE OF 18F-FLUORODEOXYGLUCOSE POSITRON-EMISSION TOMOGRAPHY/COMPUTED TOMOGRAPHY FOR THE POSTOPERATIVE SURVEILLANCE OF ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA. *BJU Int*. 106(1):132-133. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09451_3.x
79. Wang H-Y, Ding H-J, Chen J-H, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of [18F]FDG-PET and PET/CT in renal cell carcinoma. *Cancer Imaging*. 2012;12:464-474. doi:10.1102/1470-7330.2012.0042
80. Silverman SG, Pedrosa I, Ellis JH, et al. Bosniak classification of cystic renal masses, version 2019: An update proposal and needs assessment. *Radiology*. 2019;292(2):475-488. doi:10.1148/radiol.2019182646

BIBLIOGRAFÍA

81. Richard PO, Jewett MAS, Tanguay S, et al. Safety, reliability and accuracy of small renal tumour biopsies: results from a multi-institution registry. *BJU Int.* 2017;119(4):543-549. doi:10.1111/bju.13630
82. FRANK I, BLUTE ML, CHEVILLE JC, LOHSE CM, WEAVER AL, ZINCKE H. Solid Renal Tumors: An Analysis of Pathological Features Related to Tumor Size. *J Urol.* 2003. doi:10.1097/01.ju.0000095475.12515.5e
83. Marconi L, Dabestani S, Lam TB, et al. Systematic review and meta-analysis of diagnostic accuracy of percutaneous renal tumour biopsy. *Eur Urol.* 2016;69(4):660-673. doi:10.1016/j.eururo.2015.07.072
84. Richard PO, Jewett MAS, Bhatt JR, et al. Renal Tumor Biopsy for Small Renal Masses: A Single-center 13-year Experience. *Eur Urol.* 2015;68(6):1007-1013. doi:10.1016/j.eururo.2015.04.004
85. Wunderlich H, Hindermann W, Al Mustafa AM, Reichelt O, Junker K, Schubert J. The accuracy of 250 fine needle biopsies of renal tumors. *J Urol.* 2005;174(1):44-46. doi:10.1097/01.ju.0000162063.86400.de
86. Wood BJ, Khan MA, Mcgovern F, Harisinghani M, Hahn PF, Mueller PR. Imaging guided biopsy of renal masses: Indications, accuracy and impact on clinical management. *J Urol.* 1999. doi:10.1016/S0022-5347(05)68929-X
87. Lang EK, Macchia RJ, Gayle B, et al. CT-guided biopsy of indeterminate renal cystic masses (Bosniak 3 and 2F): accuracy and impact on clinical management. *Eur Radiol.* 2002;12(10):2518-2524. doi:10.1007/s00330-001-1292-z
88. Tikkakoski T, Paivansalo M, Apaja-Sarkkinen M, Ollikainen A, Lohela P, Matti K. Ultrasound-guided aspiration cytology of renal expansions. [Review] [50 refs] . *Rontgen-Blatter* . 1990;43(12):502-506. 2287877.
89. Jewett MAS, Mattar K, Basiuk J, et al. Active surveillance of small renal masses: progression patterns of early stage kidney cancer. *Eur Urol.* 2011;60(1):39-44. doi:10.1016/j.eururo.2011.03.030
90. Graversen JA, Mues AC, de Lorca APL, Landman J. Active Surveillance of Renal Cortical Neoplasms: A contemporary review. *Postgrad Med.* 2011;123(1):105-113. doi:10.3810/pgm.2011.01.2251

BIBLIOGRAFÍA

91. Smaldone MC, Kutikov A, Egleston BL, et al. Small renal masses progressing to metastases under active surveillance: A systematic review and pooled analysis. *Cancer*. 2012;118(4):997-1006. doi:10.1002/cncr.26369
92. Pierorazio PM, Johnson MH, Ball MW, et al. Five-year Analysis of a Multi-institutional Prospective Clinical Trial of Delayed Intervention and Surveillance for Small Renal Masses: The DISSRM Registry. *Eur Urol*. 2015;68(3):408-415. doi:10.1016/j.eururo.2015.02.001
93. Halverson SJ, Kunju LP, Bhalla R, et al. Accuracy of Determining Small Renal Mass Management with Risk Stratified Biopsies: Confirmation by Final Pathology. *J Urol*. 2013;189(2):441-446. doi:10.1016/j.juro.2012.09.032
94. Murphy DP, Gl. Energy-based renal tumor ablation: a review. *Semin Urol Oncol*. 2001;19:133-140.
95. Kunkle DA, Egleston BL, Uzzo RG. Excise, Ablate or Observe: The Small Renal Mass Dilemma—A Meta-Analysis and Review. *J Urol*. 2008;179(4):1227-1234. doi:10.1016/J.JURO.2007.11.047
96. Klatte T, Grubmüller B, Waldert M, Weibl P, Remzi M. Laparoscopic Cryoablation Versus Partial Nephrectomy for the Treatment of Small Renal Masses: Systematic Review and Cumulative Analysis of Observational Studies. *Eur Urol*. 2011;60(3):435-443. doi:10.1016/J.EURURO.2011.05.002
97. Sanz E, Hevia V, Arias F, et al. Contrast-Enhanced Ultrasound (CEUS): an Excellent Tool in the Follow-up of Small Renal Masses Treated with Cryoablation. *Curr Urol Rep*. 2015;16(1):1-5. doi:10.1007/s11934-014-0469-3
98. Kozak W, Hörtl W, Pummer K, Maier U, Jeschke K, Bucher A. Adrenalectomy--still a must in radical renal surgery? *Br J Urol*. 1996;77(1):27-31. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8653312>.
99. O'Malley RL, Godoy G, Kanofsky JA, Taneja SS. The Necessity of Adrenalectomy at the Time of Radical Nephrectomy: A Systematic Review. *J Urol*. 2009;181(5):2009-2017. doi:10.1016/j.juro.2009.01.018
100. Leibovich BC, Blute ML. Lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am*. 2008;35(4):673-678; viii. doi:10.1016/j.ucl.2008.07.011

BIBLIOGRAFÍA

101. Phillips CK, Taneja SS. The role of lymphadenectomy in the surgical management of renal cell carcinoma. *Urol Oncol.* 2004;22(3):214-223; discussion 223-4. doi:10.1016/j.urolonc.2004.04.028
102. Capitanio U, Becker F, Blute ML, et al. Lymph node dissection in renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2011;60(6):1212-1220. doi:10.1016/j.eururo.2011.09.003
103. Herrlinger A, Schrott KM, Schott G, Sigel A. What are the benefits of extended dissection of the regional renal lymph nodes in the therapy of renal cell carcinoma. *J Urol.* 1991;146(5):1224-1227.
104. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical Nephrectomy with and without Lymph-Node Dissection: Final Results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Randomized Phase 3 Trial 30881. *Eur Urol.* 2009;55(1):28-34. doi:10.1016/j.eururo.2008.09.052
105. Babaian KN, Kim DY, Kenney P a., et al. Preoperative Predictors of Pathological Lymph Node Metastasis in Patients with Renal Cell Carcinoma Undergoing Retroperitoneal Lymph Node Dissection. *J Urol.* 2015;193(4):1101-1107. doi:10.1016/j.juro.2014.10.096
106. Crispen PL, Breau RH, Allmer C, et al. Lymph node dissection at the time of radical nephrectomy for high-risk clear cell renal cell carcinoma: Indications and recommendations for surgical templates. *Int Braz J Urol.* 2011;37(2):280-281. doi:10.1590/S1677-55382011000200023
107. Bekema HJ, Maclennan S, Imamura M, et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2013;64(5):799-810. doi:10.1016/j.eururo.2013.04.033
108. Bhindi B, Wallis CJD, Boorjian SA, et al. The role of lymph node dissection in the management of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *BJU Int.* 2018;121(5):684-698. doi:10.1111/bju.14127
109. Moschini M, Dell'Oglio P, Larcher A, Capitanio U. Lymph node dissection for renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol.* 2016;26(5):424-431. doi:10.1097/mou.0000000000000312
110. Sherif AM, Eriksson E, Thörn M, et al. Sentinel node detection in renal cell carcinoma. A feasibility study for detection of tumour-draining lymph nodes. *BJU Int.* 2012;109(8):1134-1139. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10444.x

BIBLIOGRAFÍA

111. Berger A, Brandina R, Atalla MA, et al. Laparoscopic Radical Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma: Oncological Outcomes at 10 Years or More. *J Urol*. 2009;182(5):2172-2176. doi:10.1016/j.juro.2009.07.047
112. C. G, M. SSSS, F. B, et al. Quality of life and perioperative outcomes after retroperitoneoscopic radical nephrectomy (RN), open RN and nephron-sparing surgery in patients with renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2009;104(4):470-475. doi:10.1111/j.1464-410X.2009.08439.x
113. J. E, T. W, C. K, et al. Evaluation of perioperative complications in open and laparoscopic surgery for renal cell cancer with tumor thrombus involvement using the Clavien-Dindo classification. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(7):941-952. <http://www.elsevier.com/inca/publications/store/6/2/3/0/3/3/index.htm> <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015867455>.
114. Hemal AK, Kumar A, Kumar R, Wadhwa P, Seth A, Gupta NP. Laparoscopic Versus Open Radical Nephrectomy for Large Renal Tumors: A Long-Term Prospective Comparison. *J Urol*. 2007;177(3):862-866. doi:10.1016/j.juro.2006.10.053
115. P.C. S, N. P, T. G, et al. Comparison of Open and Minimally Invasive Partial Nephrectomy for Renal Tumors 4-7 Centimeters. *Eur Urol*. 2012;61(3):593-599. doi:<https://dx.doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.040>
116. Blom JHM, van Poppel H, Maréchal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol*. 2009;55(1):28-34. doi:10.1016/j.eururo.2008.09.052
117. Kates M, Badalato GM, Pitman M, McKiernan JM. Increased risk of overall and cardiovascular mortality after radical nephrectomy for renal cell carcinoma 2 cm or less. *J Urol*. 2011;186(4):1247-1253. doi:10.1016/j.juro.2011.05.054
118. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011;59(4):543-552. doi:10.1016/j.eururo.2010.12.013
119. Gershman B, Thompson RH, Boorjian SA, et al. Radical Versus Partial Nephrectomy for

BIBLIOGRAFÍA

- cT1 Renal Cell Carcinoma. 2018. doi:10.1016/j.eururo.2018.08.028
120. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: A stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*. 2003;97(7):1663-1671. doi:10.1002/cncr.11234
 121. Russo P. Renal cell carcinoma clinically involving adjacent organs: Experience with aggressive surgical management. Margulis V, Sánchez-Ortiz RF, Tamboli P, Cohen DD, Swanson DA, Wood CG, Department of Urology, University of Texas, M.D. Anderson Cancer Center, Hou. *Urol Oncol Semin Orig Investig*. 2008;26(1):102-103. doi:10.1016/j.urolonc.2007.11.009
 122. Karellas ME, Jang TL, Kagiwada MA, Kinnaman MD, Jarnagin WR, Russo P. Advanced-stage renal cell carcinoma treated by radical nephrectomy and adjacent organ or structure resection. *BJU Int*. 2009;103(2):160-164. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08025.x
 123. Van Der Veldt AAM, Meijerink MR, Van Den Eertwegh AJM, et al. Sunitinib for treatment of advanced renal cell cancer: Primary tumor response. *Clin Cancer Res*. 2008;14(8):2431-2436. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-4089
 124. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(9):1502-1507. doi:10.1200/JCO.2009.24.7759
 125. Robert G, Gabbay G, Bram R, et al. Complete Histologic Remission after Sunitinib Neoadjuvant Therapy in T3b Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol*. 2009;55(6):1477-1480. doi:10.1016/j.eururo.2008.12.036
 126. Rini BI, Garcia J, Elson P, et al. The effect of sunitinib on primary renal cell carcinoma and facilitation of subsequent surgery. *J Urol*. 2012;187(5):1548-1554. doi:10.1016/j.juro.2011.12.075
 127. Klatte T, Pantuck AJ, Riggs SB, et al. Prognostic factors for renal cell carcinoma with tumor thrombus extension. *J Urol*. 2007;178(4 Pt 1):1189-1195; discussion 1195. doi:10.1016/j.juro.2007.05.134
 128. NEVES RJ, ZINCKE H. Surgical Treatment of Renal Cancer with Vena Cava Extension. *Br J Urol*. 1987;59(5):390-395. doi:10.1111/j.1464-410X.1987.tb04832.x

BIBLIOGRAFÍA

129. Kirkali Z, Van Poppel H. A Critical Analysis of Surgery for Kidney Cancer with Vena Cava Invasion{A figure is presented}. *Eur Urol.* 2007;52(3):658-662. doi:10.1016/j.eururo.2007.05.009
130. Ciancio G, Manoharan M, Katkooori D, De Los Santos R, Soloway MS. Long-term Survival in Patients Undergoing Radical Nephrectomy and Inferior Vena Cava Thrombectomy: Single-Center Experience. *Eur Urol.* 2010;57(4):667-672. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.009
131. Martínez-Salamanca JI, Novara G, Bertini R, et al. 1907 Level of Thrombus According To Mayo Clinic Classification Is an Independent Predictor of Perioperative Complications and Cancer-Related Outcome: Data of the Ircvt Rcc Venous Thrombus Consortium. *J Urol.* 2013;189(4):e782. doi:10.1016/j.juro.2013.02.2326
132. Reese AC, Whitson JM, Meng M V. Natural history of untreated renal cell carcinoma with venous tumor thrombus. *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013;31(7):1305-1309. doi:10.1016/j.urolonc.2011.12.006
133. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant Sunitinib Induction Therapy May Effectively Down-Stage Renal Cell Carcinoma Atrial Thrombi. *Eur Urol.* 2008;53(4):845-848. doi:10.1016/j.eururo.2007.11.006
134. Méjean A, Ravaud A, Thezenas S, et al. CARMENA TRIAL: Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018:417-427. doi:10.1056/NEJMoa1803675
135. Bex A, Mulders P, Jewett M, et al. Comparison of Immediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma Receiving Sunitinib: The SURTIME Randomized Clinical TrialImmediate vs Deferred Cytoreductive Nephrectomy in Patients With Metastati. *JAMA Oncol.* 2019;5(2):164-170. doi:10.1001/jamaoncol.2018.5543
136. Bhindi B, Abel EJ, Albiges L, et al. Systematic Review of the Role of Cytoreductive Nephrectomy in the Targeted Therapy Era and Beyond: An Individualized Approach to Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2019;75(1):111-128. doi:10.1016/j.eururo.2018.09.016
137. Dabestani S, Marconi L, Hofmann F, et al. Local treatments for metastases of renal cell carcinoma: A systematic review. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):e549-e561.

BIBLIOGRAFÍA

- doi:10.1016/S1470-2045(14)70235-9
138. Russo P, Snyder M, Vickers A, Kondagunta V, Motzer R. Cytoreductive Nephrectomy and Nephrectomy/Complete Metastasectomy for Metastatic Renal Cancer. *Surg Metastatic Ren Cancer TheScientificWorldJOURNAL*. 2007;7:768-778. doi:10.1100/tsw.2007.145
 139. Fuchs B, Trousdale RT, Rock MG. Solitary bony metastasis from renal cell carcinoma: Significance of surgical treatment. *Clin Orthop Relat Res*. 2005;(431):187-192. doi:10.1097/01.blo.0000149820.65137.b4
 140. Ikushima H, Tokuyue K, Sumi M, et al. Fractionated stereotactic radiotherapy of brain metastases from renal cell carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;48(5):1389-1393. doi:10.1016/S0360-3016(00)00804-X
 141. Albiges L, Oudard S, Negrier S, et al. Complete remission with tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2012;30(5):482-487. doi:10.1200/JCO.2011.37.2516
 142. Kavolius JP, Mastorakos DP, Pavlovich C, Russo P, Burt ME, Brady MS. Resection of metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1998;16(6):2261-2266. doi:10.1200/JCO.1998.16.6.2261
 143. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): A double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;387(10032):2008-2016. doi:10.1016/S0140-6736(16)00559-6
 144. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: Updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1249-1252. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0076
 145. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F, et al. Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with localized or locally advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2017;35(35):3916-3923. doi:10.1200/JCO.2017.73.5324
 146. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival Results. *Eur Urol*. 2018;73(1):62-68. doi:10.1016/j.eururo.2017.09.008
 147. Burgos JB, Gómez V, Santos D, et al. High-Risk Locoregional Renal Cell Cancer : S-TRAC Criteria for the Selection of Adjuvant Treatment Candidates. 2019;2(4):205-216.

BIBLIOGRAFÍA

doi:10.26502/jsr.10020040

148. Sun M, Marconi L, Eisen T, et al. Adjuvant Vascular Endothelial Growth Factor–targeted Therapy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Pooled Analysis. *European Urology*. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2018.05.002>. Published 2018. Accessed October 20, 2018.
149. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol*. 2012. doi:10.1007/s12032-011-9829-8
150. Ritchie AWW, Griffiths G, Parmar M. Interferon- α and survival in metastatic renal carcinoma: Early results of a randomised controlled trial. *Lancet*. 1999. doi:10.1016/S0140-6736(98)03544-2
151. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol*. 2009;27(34):5794-5799. doi:10.1200/JCO.2008.21.4809
152. Fyfe G, Fisher RI, Rosenberg SA, Sznol M, Parkinson DR, Louie AC. Results of treatment of 255 patients with metastatic renal cell carcinoma who received high-dose recombinant interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):688-696. doi:10.1200/JCO.1995.13.3.688
153. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2008;26(33):5422-5428. doi:10.1200/JCO.2008.16.9847
154. Sylvie Negrier, MD P, David Perol M, Alain Ravaud, MD P, et al. Medroxyprogesterone, Interferon alfa-2a, Interleukin 2, or Combination of Both Cytokines in Patients With Metastatic Renal Carcinoma of Intermediate Prognosis. *Cancer*. 2007;110(11):2468-2477. doi:10.1002/cncr.23056
155. Amato RJ, Hawkins RE, Kaufman HL, et al. Vaccination of Metastatic Renal Cancer Patients with MVA-5T4: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Study. *Clin Cancer Res*. 2010;16(22):5539 LP - 5547. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2082
156. Rini BI, Stenzl A, Zdrojowy R, et al. IMA901, a multipeptide cancer vaccine, plus sunitinib versus sunitinib alone, as first-line therapy for advanced or metastatic renal cell

BIBLIOGRAFÍA

- carcinoma (IMPRINT): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(11):1599-1611. doi:10.1016/S1470-2045(16)30408-9
157. R. F, C. N, N. T, et al. Interim analysis of the phase 3 ADAPT trial evaluating rocapuldencel-T (AGS-003), an individualized immunotherapy for the treatment of newly-diagnosed patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Ann Oncol.* 2017;28:v404. doi:10.1093/annonc/mdx376.003 LK -
<http://sfxhosted.exlibrisgroup.com/dal?sid=EMBASE&issn=15698041&id=doi:10.1093%2Fannonc%2Fmdx376.003&atitle=Interim+analysis+of+the+phase+3+ADAPT+trial+evaluating+rocapuldencel-T+%28AGS-003%29%2C+an+individualized+immunotherapy+for+the+treatment+of+newly-diagnosed+patients+with+metastatic+renal+cell+carcinoma+%28mRCC%29&stitle=Ann.+Oncol.&title=Annals+of+Oncology&volume=28&issue=&spage=v404&epage=&aulast=Figlin&aufirst=R.&aunit=R.&aufull=Figlin+R.&coden=&isbn=&pa>
158. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277-1290. doi:10.1056/NEJMoa1712126
159. Rini BI, Powles T, Atkins MB, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10189):2404-2415. doi:10.1016/S0140-6736(19)30723-8
160. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic Therapy for Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354-366. doi:10.1056/NEJMra1601333
161. Aparicio LMA, Fernandez IP, Cassinello J. Tyrosine kinase inhibitors reprogramming immunity in renal cell carcinoma: rethinking cancer immunotherapy. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(10):1175-1182. doi:10.1007/s12094-017-1657-7
162. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3584-3590. doi:10.1200/JCO.2008.20.1293
163. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: Results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(6):1061-1068. doi:10.1200/JCO.2009.23.9764

BIBLIOGRAFÍA

164. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369(8):722-731. doi:10.1056/NEJMoa1303989
165. Escudier B, Porta C, Bono P, et al. Randomized, Controlled, Double-Blind, Cross-Over Trial Assessing Treatment Preference for Pazopanib Versus Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014;32(14):1412-1418. doi:10.1200/JCO.2013.50.8267
166. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib in Advanced Clear-Cell Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(2):125-134. doi:10.1056/NEJMoa060655
167. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1280-1289. doi:10.1200/JCO.2008.19.3342
168. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: The alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(6):591-597. doi:10.1200/JCO.2016.70.7398
169. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from a phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013;31(30):3791-3799. doi:10.1200/JCO.2012.47.4940
170. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: A randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(13):1287-1294. doi:10.1016/S1470-2045(13)70465-0
171. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: Overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(6):552-562. doi:10.1016/S1470-2045(13)70093-7
172. Roviello G, Corona SP, Bozza G, et al. Lenvatinib for the treatment of renal cell carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs*. 2018;27(5):507-512. doi:10.1080/13543784.2018.1472235
173. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III Trial of Bevacizumab Plus Interferon Alfa-2a in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (AVOREN): Final Analysis of Overall Survival. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2144-2150. doi:10.1200/JCO.2009.26.7849

BIBLIOGRAFÍA

174. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356(22):2271-2281. doi:10.1056/NEJMoa066838
175. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(8):760-767. doi:10.1200/JCO.2013.50.3961
176. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2010;116(18):4256-4265. doi:10.1002/cncr.25219
177. Greef B, Eisen T. Medical treatment of renal cancer: new horizons. *Br J Cancer*. 2016;115(5):505-516. doi:10.1038/bjc.2016.230
178. Dancey JE, Dobbin KK, Groshen S, et al. Guidelines for the Development and Incorporation of Biomarker Studies in Early Clinical Trials of Novel Agents. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-2167
179. Beisland C, Guðbrandsdóttir G, Reisäter LAR, Bostad L, Hjelle KM. A prospective risk-stratified follow-up programme for radically treated renal cell carcinoma patients: evaluation after eight years of clinical use. *World J Urol*. 2016;34(8):1087-1099. doi:10.1007/s00345-016-1796-4
180. MÉJEAN A, OUDARD S, THIOUNN N. Prognostic Factors of Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2003.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=824402367225217727.
181. Brierley, J.D. et al. *TNM Classification of Malignant Tumors. UICC International Union Against Cancer. 8th Edn. Wiley-Blackwell, 2017. 199. Http://Www.Uicc.Org/Tnm*. 8th edn. W.; 2017. <http://www.uicc.org/tnm>.
182. Uzosike AC, Patel HD, Alam R, et al. Growth Kinetics of Small Renal Masses on Active Surveillance: Variability and Results from the DISSRM Registry. *J Urol*. 2018;199(3):641-648. doi:10.1016/j.juro.2017.09.087
183. Kunkle DA, Crispen PL, Li T, Uzzo RG. Tumor Size Predicts Synchronous Metastatic Renal Cell Carcinoma: Implications for Surveillance of Small Renal Masses. *J Urol*. 2007. doi:10.1016/j.juro.2007.01.029

BIBLIOGRAFÍA

184. FRANK I, BLUTE ML, LEIBOVICH BC, et al. pT2 CLASSIFICATION FOR RENAL CELL CARCINOMA. CAN ITS ACCURACY BE IMPROVED? *J Urol.* 2005;173(2):380-384. doi:10.1097/01.ju.0000149937.75566.ac
185. Chevinsky M, Imnadze M, Sankin A, et al. Pathological Stage T3a Significantly Increases Disease Recurrence across All Tumor Sizes in Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2015;194(2):310-315. doi:10.1016/j.juro.2015.02.013
186. Han KR, Bui MHT, Pantuck AJ, et al. TNM T3A renal cell carcinoma: Adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol.* 2003;169(3):899-903. doi:10.1097/01.ju.0000051480.62175.35
187. Moch H, Artibani W, Delahunt B, et al. Reassessing the Current UICC/AJCC TNM Staging for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2009;56(4):636-643. doi:10.1016/j.eururo.2009.06.036
188. Klatte T, Anterasian C, Said JW, et al. Fuhrman Grade Provides Higher Prognostic Accuracy Than Nucleolar Grade for Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2010;183(6):2143-2147. doi:10.1016/j.juro.2010.02.023
189. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, et al. Prognostic value of histologic subtypes in renal cell carcinoma: A multicenter experience. *J Clin Oncol.* 2005;23(12):2763-2771. doi:10.1200/JCO.2005.07.055
190. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. Histologic tumor necrosis is an independent prognostic indicator for clear cell and papillary renal cell carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 2012;137(2):283-289. doi:10.1309/AJCPLBK9L9KDYQZP
191. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol.* 2002;7(4):135-140. doi:10.1016/S1078-1439(01)00185-5
192. Alonso-Gordoa T, Laura García-Bermejo M, Grande E, Garrido P, Carrato A, Molina-Cerrillo J. Molecular Sciences Targeting Tyrosine kinases in Renal Cell Carcinoma: “New Bullets against Old Guys.” 2019. doi:10.3390/ijms20081901
193. Kim WY, Kaelin Jr WG. Molecular Pathways in Renal Cell Carcinoma; Rationale for Targeted Treatment. *Semin Oncol.* 2017;33(5):588-595. doi:10.1053/j.seminoncol.2006.06.001

BIBLIOGRAFÍA

194. Molecular aspects of renal cell carcinoma. *Am J Cancer Res.* 2011;1(2):240-254. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3180049/pdf/ajcr0001-0240.pdf>. Accessed December 28, 2017.
195. Schraml P, Struckmann K, Hatz F, et al. VHL mutations and their correlation with tumour cell proliferation, microvessel density, and patient prognosis in clear cell renal cell carcinoma. *J Pathol.* 2002;196(2):186-193. doi:10.1002/path.1034
196. Kim JH, Jung CW, Cho YH, et al. Somatic VHL alteration and its impact on prognosis in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Oncol Rep.* 2005;13(5):859-864.
197. Patard JJ, Fergelot P, Karakiewicz PI, et al. Low CAIX expression and absence of VHL gene mutation are associated with tumor aggressiveness and poor survival of clear cell renal cell carcinoma. *Int J Cancer.* 2008;123(2):395-400. doi:10.1002/ijc.23496
198. Yao M, Yoshida M, Kishida T, et al. VHL tumor suppressor gene alterations associated with good prognosis in sporadic clear-cell renal carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2002;94(20):1569-1575. doi:10.1093/jnci/94.20.1569
199. Baldewijns MM, Van Vlodrop IJH, Smits KM, et al. Different angiogenic potential in low and high grade sporadic clear cell renal cell carcinoma is not related to alterations in the von Hippel-Lindau gene. *Cell Oncol.* 2009;31(5):371-382. doi:10.3233/CLO-2009-0482
200. Kondo K, Yao M, Yoshida M, et al. Comprehensive mutational analysis of the VHL gene in sporadic renal cell carcinoma: relationship to clinicopathological parameters. *Genes Chromosomes Cancer.* 2002;34(1):58-68. doi:10.1002/gcc.10054
201. Wigerup C, Pålman S, Bexell D. Therapeutic targeting of hypoxia and hypoxia-inducible factors in cancer. *Pharmacol Ther.* 2016. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.04.009
202. Wei J-H, Haddad A, Wu K-J, et al. A CpG-methylation-based assay to predict survival in clear cell renal cell carcinoma. *Nat Commun.* 2015;6:8699. doi:10.1038/ncomms9699
203. Hofmockel G, Bassukas ID, Wittmann A, Dämmrich J. Is the expression of multidrug resistance gene product a prognostic indicator for the clinical outcome of patients with renal cancer? *Br J Urol.* 1997;80(1):11-17. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240173>.
204. Duensing S, Dallmann I, Grosse J, et al. Immunocytochemical Detection of P-Glycoprotein: Initial Expression Correlates with Survival in Renal Cell Carcinoma Patients.

BIBLIOGRAFÍA

- Oncology*. 1994;51(4):309-313. <https://www.karger.com/DOI/10.1159/000227355>.
205. Oudard, S., Levalois, C., Andrieu, J. M., Bougaran, J., Validire, P., Thiounn N et al. Expression of genes involved in chemoresistance, proliferation and apoptosis in clinical samples of renal cell carcinoma and correlation to clinical outcome. *Anticancer Res*, 22 121, 2002. 2002;22:121.
206. Mani S, Todd MB, Katz K, Poo WJ. Prognostic Factors for Survival in Patients with Metastatic Renal Cancer Treated with Biological Response Modifiers. *J Urol*. 1995;154(1):35-40. doi:10.1016/S0022-5347(01)67218-5
207. Imai Y, Strohmeyer TG, Fleischhacker M, Slamon DJ, Koeffler HP. p53 mutations and MDM-2 amplification in renal cell cancers. *Mod Pathol*. 1994;7(7):766-770. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=pubmed&cmd=Retrieve&dopt=AbstractPlus&list_uids=7824511.
208. Cancer Genome Atlas Research Network JN, Weinstein JN, Collisson EA, et al. The Cancer Genome Atlas Pan-Cancer analysis project. *Nat Genet*. 2013;45(10):1113-1120. doi:10.1038/ng.2764
209. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal-cell carcinoma: A retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):159-167. doi:10.1016/S1470-2045(12)70584-3
210. Kapur P, Peña-Llopis S, Christie A, et al. Effects on survival of BAP1 and PBRM1 mutations in sporadic clear-cell renal cell carcinoma: a retrospective analysis with independent validation. *Lancet Oncol*. 2015;14(2):159-167. doi:10.1016/S1470-2045(12)70584-3.Effects
211. Pena-Llopis S, Vega-Rubin-de-Celis S, Liao A, et al. BAP1 loss defines a new class of renal cell carcinoma. *Nat Genet*. 2012;44(7):751-759. doi:10.1038/ng.2323
212. Clinic C, Rini UB, Campbell S, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: development and validation studies. *Artic Lancet Oncol*. 2015;16:676-685. doi:10.1016/
213. Jacobsen J, Grankvist K, Rasmuson T, Bergh A, Landberg G, Ljungberg B. Expression of vascular endothelial growth factor protein in human renal cell carcinoma. *BJU Int*. 2004;93(3):297-302. doi:10.1111/j.1464-410X.2004.04605.x

BIBLIOGRAFÍA

214. Tugues S, Koch S, Gualandi L, Li X, Claesson-Welsh L. Vascular endothelial growth factors and receptors: Anti-angiogenic therapy in the treatment of cancer. *Mol Aspects Med.* 2011;32(2):88-111. doi:10.1016/j.mam.2011.04.004
215. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, et al. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):975-984. doi:10.1016/S1470-2045(07)70285-1
216. Hutson TE, Davis ID, Machiels J-PH, et al. Efficacy and Safety of Pazopanib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *J Clin Oncol.* 2010;28(3):475-480. doi:10.1200/JCO.2008.21.6994
217. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet (London, England).* 2007;370(9605):2103-2111. doi:10.1016/S0140-6736(07)61904-7
218. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol.* 2001;166(1):63-67. doi:10.1016/S0022-5347(05)66077-6
219. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *n engl j med Klin Onkol Oddzial Chemioterapii, Pozn Pol (PT Cleveland Clin Found Cleveland (RMB.* 2007;3562. <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa065044>. Accessed March 8, 2018.
220. Jacobsen J, Rasmuson T, Grankvist K, Ljungberg B. Vascular endothelial growth factor as prognostic factor in renal cell carcinoma. *J Urol.* 2000;163(1):343-347. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12131658>.
221. Maroto P, Rini B. Molecular biomarkers in advanced renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(8):2060-2071. doi:10.1158/1078-0432.CCR-13-1351
222. Sonpavde G, Choueiri TK. Biomarkers: The next therapeutic hurdle in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2012;107(7):1009-1016. doi:10.1038/bjc.2012.399
223. Funakoshi T, Lee CH, Hsieh JJ. A systematic review of predictive and prognostic biomarkers for VEGF-targeted therapy in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Rev.* 2014;40(4):533-547. doi:10.1016/j.ctrv.2013.11.008
224. Tsavachidou-Fenner D, Tannir N, Tamboli P, et al. Gene and protein expression markers

BIBLIOGRAFÍA

- of response to combined antiangiogenic and epidermal growth factor targeted therapy in renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2010;21(8):1599-1606. doi:10.1093/annonc/mdp600
225. Jonasch E, Corn P, Pagliaro LC, et al. Upfront, randomized, phase 2 trial of sorafenib versus sorafenib and low-dose interferon alfa in patients with advanced renal cell carcinoma: Clinical and biomarker analysis. *Cancer.* 2010;116(1):57-65. doi:10.1002/cncr.24685
226. Ivanov S, Liao SY, Ivanova A, et al. Expression of hypoxia-inducible cell-surface transmembrane carbonic anhydrases in human cancer. *Am J Pathol.* 2001;158(3):905-919. doi:10.1016/S0002-9440(10)64038-2
227. Choueiri TK, Regan MM, Rosenberg JE, et al. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int.* 2010;106(6):772-778. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09218.x
228. Leibovich BC, Sheinin Y, Lohse CM, et al. Carbonic anhydrase IX is not an independent predictor of outcome for patients with clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(30):4757-4764. doi:10.1200/JCO.2007.12.1087
229. Kim HL, Seligson D, Liu X, et al. Using tumor markers to predict the survival of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Urol.* 2005;173(5):1496-1501. doi:10.1097/01.ju.0000154351.37249.f0
230. Mé Jean A, Phane Oudard S, Thiounn N. PROGNOSTIC FACTORS OF RENAL CELL CARCINOMA. doi:10.1097/01.ju.0000051378.14270.2a
231. Tannapfel A, Hahn HA, Katalinic A, Fietkau RJ, Kühn R, Wittekind CW. Prognostic value of ploidy and proliferation markers in renal cell carcinoma. *Cancer.* 1996;77(1):164-171. doi:10.1002/(SICI)1097-0142(19960101)77:1<164::AID-CNCR27>3.0.CO;2-2
232. Shvarts O, Seligson D, Lam J, et al. p53 is an independent predictor of tumor recurrence and progression after nephrectomy in patients with localized renal cell carcinoma. *J Urol.* 2005;173(3):725-728. doi:10.1097/01.ju.0000152354.08057.2a
233. Tang PA, Vickers MM, Heng DY. Clinical and Molecular Prognostic Factors in Renal Cell Carcinoma: What We Know So Far. doi:10.1016/j.hoc.2011.04.003
234. Carreno BM, Collins M. BTLA: A new inhibitory receptor with a B7-like ligand. *Trends*

BIBLIOGRAFÍA

- Immunol.* 2003;24(10):524-527. doi:10.1016/j.it.2003.08.005
235. Krambeck AE, Thompson RH, Dong H, et al. B7-H4 expression in renal cell carcinoma and tumor vasculature: associations with cancer progression and survival. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006;103(27):10391-10396. doi:10.1073/pnas.0600937103
236. Thompson RH, Kuntz SM, Leibovich BC, et al. Tumor B7-H1 is associated with poor prognosis in renal cell carcinoma patients with long-term follow-up. *Cancer Res.* 2006;66(7):3381-3385. doi:10.1158/0008-5472.CAN-05-4303
237. Leibovich BC, Han K, Bui MHT, et al. Scoring algorithm to predict survival after nephrectomy and immunotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer.* 2003;98(12):2566-2575. doi:10.1002/cncr.11851
238. Darnell JE. STATs and gene regulation. *Science (80-).* 1997;277(5332):1630-1635. doi:10.1126/science.277.5332.1630
239. Ito N, Eto M, Nakamura E, et al. STAT3 polymorphism predicts interferon-alfa response in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2007;25(19):2785-2791. doi:10.1200/JCO.2006.09.8897
240. Kallakury B V, Karikhalli S, Haholu a, Sheehan CE, Azumi N, Ross JS. Increased expression of matrix metalloproteinases 2 and 9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 and 2 correlate with poor prognostic variables in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2001;7(10):3113-3119. doi:10.1158/1078-0432.ccr-03-0530
241. Kugler A, Hemmerlein B, Thelen P, Kallerhoff M, Radzun HJ RR (1998). Expression of metalloproteinase 2 and 9 and their inhibitors in renal cell carcinoma. *J Urol.* 1998;160(5):1914-1918. doi:10.1016/S0022-5347(01)62443-1
242. Jiang Z, Chu PG, Woda BA, et al. Analysis of RNA-binding protein IMP3 to predict metastasis and prognosis of renal-cell carcinoma: a retrospective study. *Lancet Oncol.* 2006;7(7):556-564. doi:10.1016/S1470-2045(06)70732-X
243. Hoffmann NE, Sheinin Y, Lohse CM, et al. External validation of IMP3 expression as an independent prognostic marker for metastatic progression and death for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer.* 2008;112(7):1471-1479. doi:10.1002/cncr.23296
244. Volpe A, Patard JJ. Prognostic factors in renal cell carcinoma. *World J Urol.* 2010;28(3):319-327. doi:10.1007/s00345-010-0540-8

BIBLIOGRAFÍA

245. Eggener SE, Yossepowitch O, Kundu S, Motzer RJ, Russo P. Risk Score and Metastasectomy Independently Impact Prognosis of Patients With Recurrent Renal Cell Carcinoma. *J Urol*. 2008;180(3):873-878. doi:10.1016/j.juro.2008.05.006
246. Hofmann HS, Neef H, Krohe K, Andreev P, Silber RE. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2005;48(1):77-82. doi:10.1016/j.eururo.2005.03.004
247. Kuruvath S, Naidu S, Bhattacharyya M, Benjamin JC, O'Donovan DG. Spinal metastasis from renal cell carcinoma, 31 years following nephrectomy - Case report. *Clin Neuropathol*. 2007;26(4):176-179. doi:10.5414/npp26176
248. Shuch B, La Rochelle JC, Klatte T, et al. Brain metastasis from renal cell carcinoma: Presentation, recurrence, and survival. *Cancer*. 2008;113(7):1641-1648. doi:10.1002/cncr.23769
249. Mian BM, Bhadkamkar N, Slaton JW, et al. Prognostic factors and survival of patients with sarcomatoid renal cell carcinoma. *J Urol*. 2002;167(1):65-70. doi:10.1016/S0022-5347(05)65384-0
250. Motzer RJ, Bukowski RM, Figlin RA, et al. Prognostic nomogram for sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2008;113(7):1552-1558. doi:10.1002/cncr.23776
251. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J, Berg W, Amsterdam A, Ferrara J. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 1999;17(8):2530-2540. doi:10.1200/jco.1999.17.8.2530
252. Peña C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *Clin Cancer Res*. 2010;16(19):4853-4863. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-3343
253. Zurita AJ, Jonasch E, Wang X, et al. A cytokine and angiogenic factor (CAF) analysis in plasma for selection of sorafenib therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2012;23(1):46-52. doi:10.1093/annonc/mdr047
254. Hegde PS, Jubb AM, Chen D, et al. Predictive impact of circulating vascular endothelial growth factor in four phase III trials evaluating bevacizumab. *Clin Cancer Res*.

BIBLIOGRAFÍA

- 2013;19(4):929-937. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-2535
255. Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, et al. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with pazopanib for metastatic renal-cell cancer: A retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):827-837. doi:10.1016/S1470-2045(12)70241-3
256. DePrimo SE, Bello CL, Smeraglia J, et al. Circulating protein biomarkers of pharmacodynamic activity of sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: Modulation of VEGF and VEGF-related proteins. *J Transl Med.* 2007;5. doi:10.1186/1479-5876-5-32
257. Kaelin WG. The von Hippel-Lindau tumour suppressor protein: O₂ sensing and cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(11):865-873. doi:10.1038/nrc2502
258. Chang SG, Lee SJ, Lee SJU, et al. Interleukin-6 production in primary histoculture by normal human kidney and renal tumor tissues. *Anticancer Res.* 1997;17(1 A):113-115.
259. Tran HT, Liu Y, Zurita AJ, et al. Prognostic or predictive plasma cytokines and angiogenic factors for patients treated with pazopanib for metastatic renal-cell cancer: A retrospective analysis of phase 2 and phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):827-837. doi:10.1016/S1470-2045(12)70241-3
260. Bui MHT, Seligson D, Han K ryu, et al. Carbonic anhydrase IX is an independent predictor of survival in advanced renal clear cell carcinoma: Implications for prognosis and therapy. *Clin Cancer Res.* 2003;9(2):802-811. <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/9/2/802.full.pdf>. Accessed April 11, 2018.
261. Cho D, Signoretti S, Dabora S, et al. Potential histologic and molecular predictors of response to temsirolimus in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer.* 2007;5(6):379-385. doi:10.3816/CGC.2007.n.020
262. Choueiri TK, Regan MM, Rosenberg JE, et al. Carbonic anhydrase IX and pathological features as predictors of outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma receiving vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *BJU Int.* 2010;106(6):772-778. doi:10.1111/j.1464-410X.2010.09218.x
263. Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX

BIBLIOGRAFÍA

- as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: Analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). *Urol Oncol Semin Orig Investig.* 2013;31(8):1788-1793. doi:10.1016/j.urolonc.2012.07.004
264. Lee C-H, Motzer RJ. Immune Checkpoint Therapy in Renal Cell Carcinoma.
265. Choueiri TK, Figueroa DJ, Fay AP, et al. Correlation of PD-L1 tumor expression and treatment outcomes in patients with renal cell carcinoma receiving sunitinib or pazopanib: Results from COMPARZ, a randomized controlled trial. *Clin Cancer Res.* 2015;21(5):1071-1077. doi:10.1158/1078-0432.CCR-14-1993
266. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1803-1813. doi:10.1056/NEJMoa1510665
267. Yaycioglu O, Eskicorapci S, Karabulut E, et al. A preoperative prognostic model predicting recurrence-free survival for patients with kidney cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2013;43(1):63-68. doi:10.1093/jjco/hys192
268. Yaycioglu O. Prognostic assessment of nonmetastatic renal cell carcinoma: a clinically based model. *Urology.* 2001;58(2):141-145. doi:10.1016/S0090-4295(01)01207-9
269. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, et al. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: A multicenter European study. *Cancer.* 2005. doi:10.1002/cncr.21331
270. Liu Z, Lv J, Ding K, Fu Q, Cao Q, Wang F. Validation of the current prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy in Chinese population: A 15-year single center experience. *Int J Urol.* 2009;16(3):268-273. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02229.x
271. Cindolo L, de la Taille A, Messina G, et al. A preoperative clinical prognostic model for non-metastatic renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2003;92(9):901-905. doi:10.1046/j.1464-410X.2003.04505.x
272. Raj G V, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P, Kattan MW. Pre-operative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer HHS Public Access. *J Urol.* 2008;179(6):2146-2151. doi:10.1016/j.juro.2008.01.101

BIBLIOGRAFÍA

273. Kanao K, Mizuno R, Kikuchi E, et al. Preoperative Prognostic Nomogram (Probability Table) for Renal Cell Carcinoma Based on TNM Classification. doi:10.1016/j.juro.2008.10.017
274. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. A Preoperative Prognostic Model for Patients Treated with Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *Eur Urol.* 2009;55(2):287-295. doi:10.1016/j.eururo.2008.07.037
275. Lane BR, Babineau D, Kattan MW, et al. A Preoperative Prognostic Nomogram for Solid Enhancing Renal Tumors 7 cm or Less Amenable to Partial Nephrectomy. *J Urol.* 2007;178(2):429-434. doi:10.1016/j.juro.2007.03.106
276. Hutterer GC, Patard J-J, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: External validation of a new nomogram. *Int J Cancer.* 2007. doi:10.1002/ijc.23010
277. Hutterer GC, Patard J-J, Jeldres C, et al. Patients with distant metastases from renal cell carcinoma can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *BJU Int.* 2007. doi:10.1111/j.1464-410X.2007.07170.x
278. Hollingsworth JM, Miller DC, Daignault S, Hollenbeck BK. Five-year survival after surgical treatment for kidney cancer: A population-based competing risk analysis. *Cancer.* 2007;109(9):1763-1768. doi:10.1002/cncr.22600
279. Kutikov A, Egleston BL, Wong Y-N, Uzzo RG. Evaluating Overall Survival and Competing Risks of Death in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma Using a Comprehensive Nomogram. *J Clin Oncol.* 2009;28:311-317. doi:10.1200/JCO.2009.22.4816
280. Brookman-Amisshah S, Kendel F, Spivak I, et al. Impact of clinical variables on predicting disease-free survival of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *BJU Int.* 2009. doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08233.x
281. Esteban. AMP. Desarrollo de Modelos Predictivos en el Carcinoma de Células Renales.
282. Pichler M, Hutterer GC, Chromecki TF, et al. External validation of the leibovich prognosis score for nonmetastatic clear cell renal cell carcinoma at a single european center applying routine pathology. *J Urol.* 2011;186(5):1773-1777. doi:10.1016/j.juro.2011.07.034
283. Sorbellini M, Kattan MW, E. SM, Reuter Victor, Motzer Robert, Manlio Goetzal JM and

BIBLIOGRAFÍA

- PR. A Postoperative Prognostic Nomogram Predicting Recurrence for Patients With Conventional Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2005;173(1):48-51. doi:10.1097/01.ju.0000148261.19532.2c
284. Liu Z, Lv J, Ding K, Fu Q, Cao Q, Wang F. Validation of the current prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy in Chinese population: A 15-year single center experience. *Int J Urol.* 2009;16(3):268-273. doi:10.1111/j.1442-2042.2008.02229.x
285. Tan M-H, Li H, Victoria Choong C, et al. The Karakiewicz Nomogram Is the Most Useful Clinical Predictor for Survival Outcomes in Patients With Localized Renal Cell Carcinoma. doi:10.1002/cncr.26193
286. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FKH, et al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1316-1322. doi:10.1200/JCO.2006.06.1218
287. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, et al. Conditional Survival Predictions After Nephrectomy for Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2009;182(6):2607-2612. doi:10.1016/j.juro.2009.08.084
288. Skuladottir H, Olsen JH. Conditional survival of patients with the four major histologic subgroups of lung cancer in Denmark. *J Clin Oncol.* 2003;21(16):3035-3040. doi:10.1200/JCO.2003.04.521
289. Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham J a, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23(28):7005-7012. doi:10.1200/JCO.2005.01.867
290. Suardi N, Porter CR, Reuther AM, et al. A nomogram predicting long-term biochemical recurrence after radical prostatectomy. *Cancer.* 2008;112(6):1254-1263. doi:10.1002/cncr.23293
291. Zisman A, Pantuck AJ, Wieder J, et al. Risk group assessment and clinical outcome algorithm to predict the natural history of patients with surgically resected renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(23):4559-4566. doi:10.1200/JCO.2002.05.111
292. Frank I, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. An outcome prediction model for patients with clear cell renal cell carcinoma treated with radical nephrectomy

BIBLIOGRAFÍA

- based on tumor stage, size, grade and necrosis: The SSIGN score. *J Urol.* 2002;168(6):2395-2400. doi:10.1016/S0022-5347(05)64153-5
293. Ficarra V, Martignoni G, Lohse C, et al. External validation of the mayo clinic stage, size, grade and necrosis (SSIGN) score to predict cancer specific survival using a European series of conventional renal cell carcinoma. *J Urol.* 2006. doi:10.1016/S0022-5347(05)00684-1
294. FRANK I, BLUTE ML, CHEVILLE JC, et al. A Multifactorial Postoperative Surveillance Model for Patients With Surgically Treated Clear Cell Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2003;170(6):2225-2232. doi:10.1097/01.ju.0000095541.10333.a7
295. Klatte T, Remzi M, Zigeuner RE, et al. Development and External Validation of a Nomogram Predicting Disease Specific Survival After Nephrectomy for Papillary Renal Cell Carcinoma. *J Urol.* 2010. doi:10.1016/j.juro.2010.03.026
296. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, Russo P, Mazumdar M. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20(1):289-296. doi:10.1200/JCO.20.1.289
297. Négrier S, Gomez F, Douillard J-Y, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: a report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol.* 2002;13:1460-1468. doi:10.1093/annonc/mdf257
298. Patil S, Figlin RA, Hutson TE, et al. Prognostic factors for progression-free and overall survival with sunitinib targeted therapy and with cytokine as first-line therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2011;22(2):295-300. doi:10.1093/annonc/mdq342
299. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol.* 2009;27(34):5794-5799. doi:10.1200/JCO.2008.21.4809
300. Choueiri TK, Garcia JA, Elson P, et al. Clinical factors associated with outcome in patients with metastatic clear-cell renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted therapy. *Cancer.* 2007;110(3):543-550. doi:10.1002/cncr.22827

BIBLIOGRAFÍA

301. Mekhail TM, Abou-Jawde RM, BouMerhi G, et al. Validation and extension of the Memorial Sloan-Kettering prognostic factors model for survival in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(4):832-841. doi:10.1200/JCO.2005.05.179
302. Manola J, Royston P, Elson P, et al. Prognostic model for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma: Results from the international kidney cancer working group. *Clin Cancer Res*. 2011;17(16):5443-5450. doi:10.1158/1078-0432.CCR-11-0553
303. Heng DYC, Xie W, Regan MM, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2013;14(2):141-148. doi:10.1016/S1470-2045(12)70559-4
304. Klatte T, Rossi SH, Stewart GD. Prognostic factors and prognostic models for renal cell carcinoma: a literature review. *World J Urol*. 2018;36(12):1943-1952. doi:10.1007/s00345-018-2309-4
305. Négrier S, Escudier B, Gomez F, et al. Prognostic factors of survival and rapid progression in 782 patients with metastatic renal carcinomas treated by cytokines: A report from the Groupe Français d'Immunothérapie. *Ann Oncol*. 2002;13(9):1460-1468. doi:10.1093/annonc/mdf257
306. Choueiri TK, Rini BI, Garcia JA, et al. Prognostic factors associated with long-term survival in previously untreated metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2007;18:249-255. doi:10.1093/annonc/mdl371
307. Margulis V, Shariat SF, Rapoport Y, et al. Development of accurate models for individualized prediction of survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2013;63(5):947-952. doi:10.1016/j.eururo.2012.11.040
308. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer*. 2010;116(14):3378-3388. doi:10.1002/cncr.25046
309. Manley BJ, Tennenbaum DM, Vertosick EA, et al. The difficulty in selecting patients for cytoreductive nephrectomy: An evaluation of previously described predictive models. *Urol Oncol Semin Orig Invest*. 2017;35(1):35.e1-35.e5. doi:10.1016/j.urolonc.2016.07.010

BIBLIOGRAFÍA

310. Klatte T, Seligson DB, LaRochelle J, et al. Molecular signatures of localized clear cell renal cell carcinoma to predict disease-free survival after nephrectomy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(3):894-900. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0786
311. Brooks SA, Brannon AR, Parker JS, et al. ClearCode34: A prognostic risk predictor for localized clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol.* 2014;66(1):77-84. doi:10.1016/j.eururo.2014.02.035
312. de Velasco G, Culhane AC, Fay AP, et al. Molecular Subtypes Improve Prognostic Value of International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Prognostic Model. *Oncologist.* 2017;22(3):286-292. doi:10.1634/theoncologist.2016-0078
313. Rini B, Goddard A, Knezevic D, et al. A 16-gene assay to predict recurrence after surgery in localised renal cell carcinoma: Development and validation studies. *Lancet Oncol.* 2015;16(6):676-685. doi:10.1016/S1470-2045(15)70167-1
314. Vergouwe Y. Chapter 3 - Sample size considerations for external validation studies of prediction models: simulations with logistic regression. *Valid Clin Predict Model theory Appl Testic germ cell cancer.* 2003. <http://hdl.handle.net/1765/1169%5Cnhttp://repub.eur.nl/handle/1169>.
315. Altman DG, Vergouwe Y, Royston P, Moons KGM. Prognosis and prognostic research: Validating a prognostic model. *BMJ.* 2009;338(7708):1432-1435. doi:10.1136/bmj.b605
316. Miller ME, Hui SL, Tierney WM. Validation Techniques for Logistic-Regression Models. *Stat Med.* 1991;10(8):1213-1226. doi:10.1002/sim.4780100805
317. Crowson CS, Atkinson EJ, Therneau TM, Lawson AB, Lee D, MacNab Y. Assessing calibration of prognostic risk scores. In: *Statistical Methods in Medical Research.* Vol 25. ; 2016:1692-1706. doi:10.1177/0962280213497434
318. Janssen KJM, Vergouwe Y, Kalkman CJ, Grobbee DE, Moons KGM. A simple method to adjust clinical prediction models to local circumstances. *Can J Anaesth.* 2009;56(3):194-201. doi:10.1007/s12630-009-9041-x
319. Steyerberg EW, Borsboom GJJM, van Houwelingen HC, Eijkemans MJC, Habbema JDF. Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage. *Stat Med.* 2004;23(16):2567-2586. doi:10.1002/sim.1844
320. Altman DG, Royston P. What do we mean by validating a prognostic model? In: *Statistics*

BIBLIOGRAFÍA

- in Medicine*. Vol 19. ; 2000:453-473. doi:10.1002/(SICI)1097-0258(20000229)19:4<453::AID-SIM350>3.0.CO;2-5
321. Collins GS, de Groot JA, Dutton S, et al. External validation of multivariable prediction models: a systematic review of methodological conduct and reporting. *BMC Med Res Methodol*. 2014. doi:10.1186/1471-2288-14-40
 322. Ochodo EA, de Haan MC, Reitsma JB, Hooft L, Bossuyt PM, Leeflang MMG. Overinterpretation and Misreporting of Diagnostic Accuracy Studies: Evidence of “Spin.” *Radiology*. 2013;267(2):581-588. doi:10.1148/radiol.12120527
 323. Iasonos A, Schrag D, Raj G V., Panageas KS. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2008;26(8):1364-1370. doi:10.1200/JCO.2007.12.9791
 324. Lane BR, Babineau D, Kattan MW, et al. A Preoperative Prognostic Nomogram for Solid Enhancing Renal Tumors 7 cm or Less Amenable to Partial Nephrectomy. *J Urol*. 2007;178(2):429-434. doi:10.1016/j.juro.2007.03.106
 325. Gontero P, Sun M, Antonelli A, et al. External validation of the preoperative Karakiewicz nomogram in a large multicentre series of patients with renal cell carcinoma Members of the SATURN Project-LUNA Foundation. *World J Urol*. 2013;31:1285-1290. doi:10.1007/s00345-012-0896-z
 326. Hutterer GC, Patard J-J, Perrotte P, et al. Patients with renal cell carcinoma nodal metastases can be accurately identified: external validation of a new nomogram. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2556-2561. doi:10.1002/ijc.23010
 327. Zastrow S, Krabbe LM, Wolff I, et al. External validation of a postoperative nomogram for the prediction of disease-specific survival in patients with papillary renal cell carcinoma using a large multicenter database. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(1):145-150. doi:10.1007/s10147-019-01530-x
 328. Kern SE. Why your new cancer biomarker may never work: Recurrent patterns and remarkable diversity in biomarker failures. *Cancer Res*. 2012;72(23):6097-6101. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-3232
 329. Dvorak HF. Tumors: Wounds That Do Not Heal. *N Engl J Med*. 1986;315(26):1650-1659. doi:10.1056/NEJM198612253152606
 330. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*.


BIBLIOGRAFÍA

- 2011;144(5):646-674. doi:10.1016/j.cell.2011.02.013
331. Díez Nicolás V. Identificación de biomarcadores mediante técnicas de proteómica cuantitativa para el diagnóstico y el pronóstico del cáncer de células renales. 2020.
332. Al Murri AM, Bartlett JMS, Canney PA, Doughty JC, Wilson C, McMillan DC. Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients with metastatic breast cancer. *Br J Cancer*. 2006. doi:10.1038/sj.bjc.6602922
333. Kim SH, Kwon WA, Kim S, et al. The neutrophil-to-lymphocyte ratio makes the Heng risk model improve better the prediction of overall survival in metastatic renal cell cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(9):835-840. doi:10.1093/jjco/hyy098
334. Richter AN, Khoshgoftaar TM. A review of statistical and machine learning methods for modeling cancer risk using structured clinical data. *Artif Intell Med*. 2018;90:1-14. doi:10.1016/j.artmed.2018.06.002
335. Hernández-Medrano I, Carrasco G. El profesional de la salud ante el mundo del Big Data The health professional to the world of Big Data. *Rev Calid Asist*. 2016;31(5):250-253. doi:10.1016/j.cali.2016.06.003
336. Suarez-Ibarrola R, Hein S, Reis G, Gratzke C, Miernik A. Current and future applications of machine and deep learning in urology: a review of the literature on urolithiasis, renal cell carcinoma, and bladder and prostate cancer. *World J Urol*. 2020. doi:10.1007/s00345-019-03000-5
337. Halabi S, Li C, Luo S. Developing and Validating Risk Assessment Models of Clinical Outcomes in Modern Oncology. *JCO Precis Oncol*. 2019;(3):1-12. doi:10.1200/po.19.00068

ANEXOS

9 ANEXOS

9.1 Aprobación CEIC HURyC

 Hospital Universitario Ramón y Cajal <small>SaludMadrid</small>	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
---	---

DICTAMEN DEL COMITE DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

D/D^a. Itziar de Pablo López de Abechuco, **Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital Universitario Ramón y Cajal**

CERTIFICA

Que se ha evaluado la propuesta de **Enmienda Relevante de Octubre de 2020 al cambio de título del proyecto.**

del estudio con título:

VALIDACIÓN DEL MODELO PREDICTIVO DE SUPERVIVENCIA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ EN CÁNCER RENAL LOCALIZADO. VALOR DE LOS ÍNDICES INFLAMATORIOS NEUTRÓFILO/LINFOCITO Y PLAQUETA/LINFOCITO.

- El estudio se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio. El proceso de selección de los sujetos participantes es apropiado.
- Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado o, alternativamente, se acepta la exención de consentimiento propuesta para este estudio


Este CEI actuando como comité evaluador, emite dictamen **FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado en los centros siguientes por los investigadores principales que se relacionan a continuación:

Dra. Sara Álvarez Rodríguez / Hospital Universitario Ramón y Cajal

Y HACE CONSTAR QUE:

- 1º En la reunión celebrada el día **13 de Octubre de 2020 ACTA nº 399** se decidió emitir el informe correspondiente al estudio de referencia.
- 2º En dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente y las normas de funcionamiento interno del comité para que la decisión del citado CEIm sea válida.
- 3º El CEIm, tanto en su composición, como en los PNT cumple con las normas de BPC (CPMP/ ICH/ 135/95)
- 4º La composición actual del CEIm es la siguiente:

PRESIDENTE	Sonsoles Sancho García.	Oncología Radioterápica
VICEPRESIDENTE	M ^a Ángeles Gálvez	Farmacología Clínica
SECRETARIO TÉCNICO	Itziar de Pablo López de	Farmacología Clínica

 Hospital Universitario Ramón y Cajal	Comité de Ética de la Investigación con medicamentos
---	---

	Abechuco	
VOCALES	M ^a Jesús Blanchard Rodríguez	Hematología
	Irene Cabrera Troye	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Licenciada en Derecho
	Yolanda de Blas Fernández	DUE Servicio de Urgencias
	Guillermo García Ribas	Neurología
	Carmen Guillén Ponce	Oncología Médica.
	Manuel Luque Ramírez	Endocrinología y Nutrición.
	María Muñoz García	Farmacia Hospitalaria.
	Alfonso Muriel García	Bioestadística Clínica
	Cristina Pueyo López	Farmacia Hospitalaria. Máster en Bioética. Miembro del comité de ética asistencial.
	Carmen Ruiz Ballesteros	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica. Abogada.
	Javier Sánchez Casajús	Miembro Lego, ajeno a la investigación biomédica/asistencia clínica
	José Luis San Millán López	Genética Molecular
	Sonia Soto Díaz	Medicina Familiar y Comunitaria.
	Carmen Herrero Domínguez-Berrueta	Farmacéutica de Primaria
	Ana Jiménez Gordo	Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía.
	Javier Martínez González	Gastroenterología.
	Sergio Serrano Villar	Enfermedades Infecciosas. Miembro de la Comisión de Investigación.

En el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación, ni en el dictamen de la solicitud de autorización del mismo.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor

Madrid a 19 de Octubre de 2020


**Hospital Universitario
Ramón y Cajal**
 COMITÉ DE ÉTICA DE LA
 INVESTIGACIÓN CON
 MEDICAMENTOS

Fdo. D^a. Itziar de Pablo López de Abechuco
 Secretaria del CEIm.

ANEXOS

9.2 Cuaderno de recogida de datos

BASE DE DATOS CCR

A. DATOS GENERALES

ID	Numérico
NHC	Numérico
Sexo	1. Varón. 2. Mujer
Edad	Numérico (años)
Fecha análisis AP	dd/mm/aaaa
ECOG	Numérico
IK	Numérico
Síntomas	0.No. 1.Locales 2. Sistémicos

B. DATOS ANALÍTICOS

Cr preqx	Numérico
TFG preqx	Numérico
Hb preqx	Numérico
Plaquetas	Numérico
Calcio	Numérico
LDH	Numérico
Neutrófilos	Numérico
Linfocitos	Numérico
Índice Neutrófilo /Linfocito	Numérico
Índice Plaqueta/Linfocito	Numérico

C. DATOS DEL TUMOR

Estadio Clínico	
Estadío Patológico	
Tamaño	Numérica (cm)
Grado de Furhman	1-4
Subtipo histológico	0. Células claras 1. Papilar 2. Crómofobo 3. Otros
Márgenes	0=No; 1=Si
Necrosis	0=No; 1=Si
Invasión vascular	0=No; 1=Si
Invasión cápsula	0=No; 1=Si

ANEXOS

Invasión grasa del seno	0=No; 1=Si
Invasión grasa perirrenal	0=No; 1=Si
Multifocalidad	0=No; 1=Si
Nefrectomía parcial	0=No; 1=Si

D. SEGUIMIENTO

Recaída	0=No; 1=Si
Fecha recaída	dd/mm/aaaa
Tratamiento adyuvante	0=No; 1=Si
Tipo de recaída	1.Local. 2. Contralateral. 3. A distancia
Localización de la recaída	Texto
Tratamiento a la recaída	1. Sistémico. 2. Quirúrgico. 3. Paliativo
Fecha último seguimiento	dd/mm/aaaa
Exitus	dd/mm/aaaa
Fecha exitus	dd/mm/aaaa
Causa éxitus	0.Otras causas. 1.Ca. renal

