

Guía clínica sobre el carcinoma renal

B. Ljungberg, N. Cowan, D.C. Hanbury, M. Hora, M.A. Kuczyk, A.S. Merseburger, P.F.A. Mulders,
J-J. Patard, I.C. Sinescu

© European Association of Urology 2010

ACTUALIZACIÓN EN ABRIL DE 2010

ÍNDICE

PÁGINA

1. INTRODUCCIÓN	207
1.1 Resumen de la actualización de 2010 de la guía clínica sobre el CR	207
1.2 Metodología	207
1.3 Bibliografía	208
2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA	208
2.1 Conclusión	209
2.2 Recomendación	209
2.3 Bibliografía	209
3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN	210
3.1 Síntomas	210
3.1.1 Exploración física	211
3.1.2 Datos analíticos	211
3.2 Estudios radiológicos	211
3.2.1 Presencia de realce con el contraste	211
3.2.2 TC o RM	211
3.2.3 Otras pruebas complementarias	212
3.2.4 Pruebas complementarias en el CR metastásico	212
3.2.5 Clasificación de Bosniak de las masas renales quísticas	212
3.3 Biopsia renal	213
3.4 Diagnóstico histológico	213
3.5 Conclusión	214
3.6 Recomendaciones	215
3.7 Bibliografía	215
4. CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS	218
4.1 Clasificación	218
4.2 Factores pronósticos	219
4.2.1 Factores anatómicos	219
4.2.2 Factores histológicos	220
4.2.3 Factores clínicos	220
4.2.4 Factores moleculares	220
4.2.5 Sistemas y nomogramas pronósticos	220
4.3 Conclusión	221
4.4 Recomendaciones	221
4.5 Bibliografía	223
5. OTROS TUMORES RENALES	226
5.1 Carcinoma canalicular de Bellini (carcinoma de conductos colectores)	226
5.2 CR sarcomatoideo	226
5.3 CR no clasificado	226
5.4 CRc multilocular (CR quístico multilocular)	226
5.5 Adenoma papilar	227
5.6 Carcinoma medular renal	227
5.7 Carcinoma por translocación	227
5.8 Carcinoma mucinoso y tubular de células fusiformes	227
5.9 Carcinoma asociado a nefropatía terminal	227
5.10 Tumores metanéfricos	227
5.11 Tumores epiteliales y estromales renales (TEER)	228

5.12	Oncocitoma	228
5.13	Tumores renales hereditarios	228
5.14	Tumores mesenquimatosos	228
5.14.1	Angiomiolipoma	228
5.15	Nuevas entidades histológicas	229
5.16	Resumen	229
5.17	Recomendaciones	230
5.18	Bibliografía	230
6.	TRATAMIENTO DEL CR LOCALIZADO	232
6.1	Nefrectomía parcial	232
6.1.1	Intervenciones asociadas	232
6.1.1.1	Suprarrenalectomía	232
6.1.1.2	Linfadenectomía	233
6.1.1.3	Embolización	233
6.1.1.4	Conclusiones	233
6.1.1.5	Recomendación	233
6.1.2	Indicaciones de la nefrectomía parcial	233
6.1.3	Complicaciones	234
6.1.4	Pronóstico	234
6.1.5	Conclusiones	234
6.1.6	Recomendaciones	234
6.2	Cirugía laparoscópica	234
6.2.1	Nefrectomía radical laparoscópica	235
6.2.1.1	Conclusiones	235
6.2.1.2	Recomendaciones	235
6.2.2	Nefrectomía parcial laparoscópica	235
6.2.2.1	Nefrectomía parcial con asistencia robótica	235
6.2.2.2	Conclusión	235
6.2.3	Recomendaciones	235
6.3	Abordajes terapéuticos como alternativa a la cirugía	235
6.3.1	Vigilancia	235
6.3.2	Técnicas percutáneas	236
6.3.2.1	Ablación por radiofrecuencia y crioblación	236
6.3.2.2	Conclusiones	236
6.3.2.3	Recomendaciones	237
6.4	Tratamiento adyuvante	237
6.4.1	Conclusión	237
6.4.2	Recomendación	237
6.5	Tratamiento quirúrgico del CR metastático (nefrectomía por tumor)	237
6.5.1	Conclusión	237
6.5.2	Recomendación	237
6.6	Resección de metástasis	238
6.6.1	Conclusión	238
6.6.2	Recomendación	238
6.7	Radioterapia de metástasis del CR	238
6.7.1	Conclusión	238
6.7.2	Recomendación	238
6.8	Bibliografía	238
7.	TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CR METASTÁSICO	245
7.1	Quimioterapia	245
7.1.1	Conclusión	245
7.2	Inmunoterapia	245

7.2.1	Interferón alfa en monoterapia y combinado con bevacizumab	245
7.2.1.1	Conclusiones	246
7.2.2	Interleucina-2	246
7.2.2.1	Conclusiones	246
7.2.2.2	Recomendaciones	246
7.3	Medicamentos inhibidores de la angiogenia	247
7.3.1	Sorafenib	247
7.3.2	Sunitinib	247
7.3.3	Bevacizumab en monoterapia y bevacizumab + interferón-alfa	247
7.3.4	Pazopanib	248
7.3.5	Inhibidores de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos)	248
7.3.5.1	Temsirolimus	248
7.3.5.2	Everolimus	248
7.3.6	Conclusiones	248
7.3.7	Recomendaciones relativas al tratamiento sistémico del CR	249
7.4	Bibliografía	249
8.	VIGILANCIA DESPUÉS DE UNA NEFRECTOMÍA RADICAL O PARCIAL O DE TRATAMIENTOS DE ABLACIÓN POR CR	251
8.1	Introducción	251
8.2	¿Qué pruebas complementarias, en qué pacientes y cuándo?	252
8.3	Conclusiones	253
8.4	Recomendación	253
8.5	Bibliografía	253
9.	ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO	255

1. INTRODUCCIÓN

El grupo de la guía clínica de la EAU sobre el carcinoma renal (CR) ha elaborado esta guía clínica con el fin de ayudar a los urólogos a evaluar el tratamiento basado en datos científicos del CR y ayudarles a incorporar las recomendaciones de la guía clínica a la práctica clínica. Las publicaciones relativas al CR son análisis, en su mayor parte, retrospectivos, con inclusión de algunos estudios multicéntricos y estudios controlados bien diseñados más extensos. Dado que tan sólo existen unos pocos ensayos aleatorizados y controlados, hay una cierta falta de datos con una base científica sólida. En los últimos años se han realizado varios estudios aleatorizados, en su mayoría en relación con el tratamiento médico del CR metastásico, que han deparado recomendaciones basadas en datos científicos sólidos.

Siempre que ha sido posible, se ha asignado un grado de comprobación científica (GCC), un grado de recomendación (GR) o ambos (1). La finalidad de la graduación de las recomendaciones es proporcionar transparencia entre los datos científicos de fondo y la recomendación efectuada (tablas 1 y 2).

Existe una clara necesidad de revisión a intervalos regulares de la información recogida en esta guía clínica por parte del grupo de la guía clínica sobre el CR. Ha de resaltarse que la presente guía clínica contiene información relativa al tratamiento de un paciente concreto con arreglo a una estrategia general normalizada. Ha de considerarse que la información ofrece recomendaciones sin implicaciones legales.

El documento actual representa una actualización a texto íntegro y a continuación se ofrece un resumen de las modificaciones.

1.1 Resumen de la actualización de 2010 de la guía clínica sobre el CR

Se ha añadido un capítulo nuevo “Otros tumores renales” en el que se exponen otros tumores del riñón a excepción del carcinoma de la pelvis renal. El contenido de los otros capítulos se ha revisado completamente a tenor de los resultados de una búsqueda bibliográfica estructurada.

1.2 Metodología

Se diseñaron búsquedas bibliográficas estructuradas, con un especialista experto, para cada sección de este documento. Se realizaron búsquedas en la base de datos de revisiones sistemáticas de la Biblioteca Cochrane, en la Biblioteca Cochrane de ensayos clínicos controlados, en Medline y en Embase en la plataforma Dialog-Datastar. Se utilizó la terminología controlada de las bases de datos correspondientes y se analizó tanto MeSH como Emtree para identificar términos pertinentes.

Las estrategias de búsqueda abarcaron los 3 últimos años para Medline y Embase. Antes de la publicación de este documento se llevó a cabo una búsqueda de actualización.

También se consultaron otras fuentes de datos, como la base de datos de resúmenes de revisiones de eficacia (DARE) y los listados de citas bibliográficas pertinentes de otros organismos elaboradores de guías clínicas (*National Institute for Clinical Excellence* [NICE], *American Urological Association* [AUA]).

Información acerca del historial de la publicación: la guía clínica sobre el CR se publicó por primera vez en el año 2000, con actualizaciones parciales en 2001 y 2007, seguidas de una actualización a texto íntegro en 2007 y una actualización parcial en 2009.

Tabla 1: Grado de comprobación científica.

Grado	Tipo de datos científicos
1a	Datos científicos procedentes de metaanálisis de ensayos aleatorizados
1b	Datos científicos procedentes de al menos un ensayo aleatorizado
2a	Datos científicos procedentes de un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
2b	Datos científicos procedentes de al menos un estudio cuasiexperimental bien diseñado de otro tipo
3	Datos científicos procedentes de estudios no experimentales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación y casos clínicos
4	Datos científicos procedentes de informes u opiniones de comités de expertos o de la experiencia clínica de autoridades en la materi

Modificado de Sackett y cols. (1).

Tabla 2: Grado de recomendación.

Grado	Naturaleza de las recomendaciones
A	Basada en estudios clínicos de buena calidad y coherencia en los que se abordan las recomendaciones concretas y que incluyen al menos un ensayo aleatorizado
B	Basada en estudios clínicos bien realizados, pero sin ensayos clínicos aleatorizados
C	Emitida a pesar de la ausencia de estudios clínicos de buena calidad directamente aplicables

Modificado de Sackett y cols. (1).

1.3 Bibliografía

1. Oxford Centre for Evidence-based Medicine Levels of Evidence (May 2001). Produced by Bob Phillips, Chris Ball, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025> [accessed March 2010].

2. EPIDEMIOLOGÍA Y ETIOLOGÍA

El CR representa el 2 %-3 % de todos los cánceres (1) y su incidencia máxima se da en los países occidentales. En general, durante los dos últimos decenios y hasta hace poco se ha producido un incremento anual próximo al 2 % de la incidencia en todo el mundo y en Europa, aunque en Dinamarca y Suecia se ha observado un descenso continuado (2). En 2006 se calculó que, en el seno de la Unión Europea, se produjeron 63.300 casos nuevos de CR y 26.400 muertes relacionadas con el cáncer de riñón (3). En Europa, la mortalidad global por CR ha aumentado hasta principios de los años noventa, con una estabilización o disminución de las tasas, en general, a partir de entonces (4). Se ha constatado una reducción de la mortalidad desde los años ochenta en los países escandinavos y desde principios de los noventa en Francia, Alemania, Austria, Países Bajos e Italia. Sin embargo, en algunos países europeos (Croacia, Estonia, Grecia, Irlanda, Eslovaquia), la mortalidad sigue mostrando una tendencia al alza, con unas tasas crecientes (4).

El CR es la lesión sólida más frecuente en el riñón y representa aproximadamente el 90 % de todos los tumores renales malignos. Engloba diferentes tipos de CR con características histopatológicas y genéticas específicas (5). Hay un predominio 1,5:1 de los varones sobre las mujeres y la incidencia máxima tiene lugar entre los 60 y 70 años de edad. Entre los factores etiológicos figuran factores relacionados con los hábitos de vida como tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial (6-10). El hecho

de tener un pariente de primer grado con cáncer de riñón también se asocia a un mayor riesgo de CR (11-12). La profilaxis más eficaz consiste en evitar el tabaquismo y la obesidad.

Debido a la mayor detección de tumores mediante técnicas de imagen, como ecografía y tomografía computarizada (TC), ha aumentado el número de CR diagnosticados de manera fortuita. Estos tumores son, con más frecuencia, de menor tamaño y se encuentran en un estadio más bajo (13-15).

2.1 Conclusión

Se han identificado varios factores de riesgo verificados, tales como tabaquismo, obesidad e hipertensión arterial. El tabaquismo es un factor de riesgo confirmado de CR (grado de comprobación científica: 2a).

2.2 Recomendación	GR
La prevención primaria más importante del CR consiste en eliminar el tabaquismo y en evitar la obesidad	B

2.3 Bibliografía

1. European Network of Cancer Registries. Eurocim version 4.0. European incidence database V2.3, 730 entity dictionary (2001), Lyon, 2001.
2. Lindblad P. Epidemiology of renal cell carcinoma. *Scand J Surg* 2004;93(2):88-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15285559>
3. Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007 Mar;18(3):581-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17287242>
4. Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 2008 Apr;101(8):949-58.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18241251>
5. Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter VE, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Storkel S, van den Berg E, Zbar B. The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 1997;183(2):131-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9390023>
6. Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006; Dec;176(6 Pt 1):2353-8. 176:2353 - 8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17085101>
7. International Agency for Research on cancer (IARC). WHO IARC monographs. Vol. 83, 2004. Available at: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol83/index.php> [Accessed March 2010].
8. Bergstrom 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):984-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11592770>
9. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Klipstein-Grobusch K, Linseisen J, Becker N, Trichopoulou A, Benetou V, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Monninkhof E, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Buchner FL, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, Gonzalez CA, Dorransoro M, Gurrea AB, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw KT, Kaaks R, Norat T, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2006;118(3):728-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16094628>
10. Weikert S, Boeing H, Pischon T, Weikert C, Olsen A, Tjonneland A, Overvad K, Becker N, Linseisen J, Trichopoulou A, Mountokalakis T, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Verschuren WM, Ljungberg B, Hallmans G, Berglund G, González CA, Dorransoro M, Barricarte A, Tormo MJ, Allen N, Roddam A, Bingham S, Khaw KT, Rinaldi S, Ferrari P, Norat T, Riboli E. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Am J Epidemiol* 2008 Feb;167(4):438-46.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18048375>
11. Clague J, Lin J, Cassidy A, Matin S, Tannir NM, Tamboli P, Wood CG, Wu X. Family history and risk of renal cell carcinoma: results from a case-control study and systematic meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009 Mar;18(3):801-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19240244>
 12. Gudbjartsson T, Jónasdóttir TJ, Thoroddsen A, Einarsson GV, Jónsdóttir GM, Kristjánsson K, Hardarson S, Magnússon K, Gulcher J, Stefánsson K, Amundadóttir LT. A population-based familial aggregation analysis indicates genetic contribution in a majority of renal cell carcinomas. *Int J Cancer* 2002 Aug;100(4):476-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12115533>
 13. Patard JJ, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Prognostic significance of the mode of detection in renal tumours. *BJU Int* 2002;90(4):358-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12175389>
 14. Kato M, Suzuki T, Suzuki Y, Terasawa Y, Sasano H, Arai Y. Natural history of small renal cell carcinoma: evaluation of growth rate, histological grade, cell proliferation and apoptosis. *J Urol* 2004;172(3):863-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310984>
 15. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin R, de Kernion JB, Belldegrun A. Renal cell carcinoma: prognostic significance of incidentally detected tumors. *J Urol* 2001;163(2):426-30.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647646>

3. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN

3.1 Síntomas

Muchas masas renales son asintomáticas y no palpables hasta las últimas fases de la enfermedad (1). En la actualidad, más del 50 % de los CR se detectan de manera fortuita al emplear pruebas de imagen para investigar diversos complejos sintomáticos inespecíficos (2-4) (grado de comprobación científica: 2b). La tríada clásica de dolor en la fosa renal, hematuria macroscópica y masa abdominal palpable es poco frecuente en la actualidad (6 %-10 %) (5, 6) (grado de comprobación científica: 3).

Se identifican síndromes paraneoplásicos en el 30 % de los pacientes con CR sintomáticos (tabla 3) (grado de comprobación científica: 4). Algunos pacientes sintomáticos debutan con síntomas de afectación metastásica, como dolor óseo o tos persistente (1, 7) (grado de comprobación científica: 2b).

Tabla 3: Síndromes paraneoplásicos más frecuentes.

Hipertensión arterial
Caquexia
Pérdida de peso
Fiebre
Neuromiopatía
Amiloidosis
Velocidad de sedimentación globular elevada
Anemia
Disfunción hepática
Hipercalcemia
Policitemia

3.1.1 Exploración física

La exploración física sólo tiene una utilidad limitada en el diagnóstico del CR. Sin embargo, los hallazgos siguientes deberían desencadenar la práctica de exploraciones radiológicas:

- masa abdominal palpable
- adenopatía cervical palpable
- varicocele que no se reduce
- edema bilateral en las extremidades inferiores, indicativo de afectación venosa.

3.1.2 Datos analíticos

Los parámetros analíticos evaluados con más frecuencia son creatinina sérica, filtración glomerular (FG), hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, fosfatasa alcalina, LDH y calcemia corregida (1, 8, 9) (grado de comprobación científica: 4).

En las situaciones siguientes ha de calcularse la función renal bilateral aparte (10-12) (grado de comprobación científica: 2b):

- Cuando la función renal es clínicamente importante, por ejemplo, en pacientes con un tumor en un solo riñón o con tumores bilaterales.
- Cuando la función renal se encuentra comprometida, como indica una concentración sérica elevada de creatinina.
- En los pacientes con riesgo de futuro deterioro renal por trastornos coexistentes, por ejemplo, diabetes, pielonefritis crónica, enfermedad vasculorrenal, litiasis o poliquistosis renal.

3.2 Estudios radiológicos

La mayoría de los tumores renales se diagnostican mediante ecografía abdominal o TC realizada por diversas razones (grado de comprobación científica: 4). Las pruebas de imagen pueden emplearse para clasificar las masas renales en sólidas o quísticas.

3.2.1 Presencia de realce con el contraste

En cuanto a las masas renales sólidas, el criterio más importante para diferenciar las lesiones malignas es la presencia de realce con el contraste (13) (grado de comprobación científica: 3). La estrategia tradicional para detectar y caracterizar masas renales consiste en utilizar ecografía, TC o resonancia magnética (RM). La mayoría de las masas renales sólo se diagnostican con precisión mediante estudios de imagen. La ecografía con contraste resulta útil en casos concretos (por ejemplo, insuficiencia renal crónica con contraindicación relativa de la administración de medios de contraste yodados o de gadolinio (14-16) (grado de comprobación científica: 3).

3.2.2 TC o RM

La TC o la RM se utilizan para definir una masa renal. Han de obtenerse imágenes antes y después de la administración de un medio de contraste intravenoso para demostrar la presencia de realce. En la TC, el realce de las masas renales se determina comparando los valores de unidades Hounsfield (UH) obtenidos antes y después de la administración del contraste. Una variación en 20 UH o más es un dato sólido de realce (17) (grado de comprobación científica: 3). A fin de optimizar el diagnóstico diferencial y la detección, la evaluación debe incluir imágenes de la fase nefrográfica, ya que esta fase permite una representación óptima de masas renales que normalmente no se realzan en la misma medida que el parénquima renal.

La TC abdominal permite diagnosticar CR y aporta información sobre:

- función y morfología del riñón contralateral (10) (grado de comprobación científica: 3)
- extensión del tumor primario con diseminación extrarrenal
- afectación venosa
- adenopatías locorregionales
- estado de las glándulas suprarrenales y el hígado (grado de comprobación científica: 3).

La angiografía por TC con contraste abdominal es una herramienta útil en casos seleccionados para obtener información detallada sobre el riego sanguíneo renal (18). Cuando los resultados de la TC son imprecisos, la RM puede aportar información adicional con el fin de:

- demostrar realce en masas renales
- investigar una neoplasia maligna localmente avanzada
- investigar la presencia de afectación venosa cuando en la TC se aprecia una extensión mal definida de un trombo tumoral en la vena cava inferior (19-22) (grado de comprobación científica: 3).

La RM también está indicada en los pacientes con alergia al contraste intravenoso y en el embarazo sin insuficiencia renal (23, 24) (grado de comprobación científica: 3). La evaluación de un trombo tumoral también puede realizarse mediante ecografía Doppler (25) (grado de comprobación científica: 3).

3.2.3 Otras pruebas complementarias

La arteriografía renal y la flebografía de la vena cava inferior sólo tienen una utilidad limitada en el estudio diagnóstico de pacientes seleccionados con CR (grado de comprobación científica: 3). En los pacientes con cualquier signo de disfunción renal ha de contemplarse la práctica de un nefrograma isotópico y una evaluación de la función renal total para optimizar la decisión relativa al tratamiento, por ejemplo, la necesidad de conservar la función renal (10-12) (grado de comprobación científica: 2a). Aún no se ha determinado la verdadera utilidad de la tomografía por emisión de positrones (PET) en el diagnóstico y seguimiento del CR, de modo que, actualmente, la PET no es una prueba habitual (26, 27) (grado de comprobación científica: 1b).

3.2.4 Pruebas complementarias en el CR metastásico

La TC de tórax es la prueba complementaria más exacta con fines de estadificación torácica (25, 28-34) (grado de comprobación científica: 3). No obstante, como mínimo, ha de efectuarse una radiografía de tórax habitual, como alternativa menos exacta a la TC de tórax, para evaluar la presencia de metástasis (grado de comprobación científica: 3). Hay consenso en que la mayor parte de las metástasis óseas y cerebrales son sintomáticas en el momento del diagnóstico, por lo que normalmente no está indicado efectuar una gammagrafía ósea o TC cerebral sistemática (35, 36). Sin embargo, en caso de estar indicados por síntomas y signos clínicos o analíticos, pueden utilizarse otros procedimientos diagnósticos, tales como gammagrafía ósea, TC o RM (37, 39) (grado de comprobación científica: 3).

3.2.5 Clasificación de Bosniak de las masas renales quísticas

En cuanto a la evaluación de masas renales quísticas, la clasificación de Bosniak clasifica los quistes renales en cinco categorías en función del aspecto en la TC en un intento de predecir el riesgo de malignidad (38) (grado de comprobación científica: 3). El sistema de Bosniak también ofrece recomendaciones de tratamiento para cada categoría (tabla 4).

Tabla 4: Clasificación de Bosniak de los quistes renales (38).

Categoría de Bosniak	Características	Actitud
I	Quiste benigno simple con una pared muy fina o delgada que no contiene tabiques, calcificación ni componentes sólidos. Tiene densidad de agua y no se realza con el material de contraste	Benigno
IIF	Quiste benigno que puede contener algunos tabiques muy finos o delgados. Puede haber calcificación fina en la pared o los tabiques. Lesiones < 3 cm con una atenuación alta de manera uniforme, de bordes bien definidos y que no se realzan con el contraste	Benigno
III	Estos quistes pueden contener más tabiques muy finos o delgados. Puede observarse un realce mínimo de un tabique muy fino o delgado o de la pared con el contraste. Puede haber un engrosamiento mínimo de los tabiques o la pared. El quiste puede contener calcificación, que puede ser nodular y gruesa, pero no hay realce con el contraste. No hay elementos de tejidos blandos que se realcen con el contraste. En esta categoría también se incluyen lesiones renales ≥ 3 cm totalmente intrarrenales, que no se realzan con el contraste y de atenuación elevada. Estas lesiones presentan, en general, unos bordes bien definidos	Seguimiento. Una pequeña proporción son malignos
IV	Estas lesiones son masas quísticas indeterminadas que presentan paredes o tabiques irregulares engrosados en los que puede observarse realce con el contraste	Cirugía o seguimiento. Malignos en > 50 % de las lesiones
V	Estas lesiones son lesiones quísticas claramente malignas que contienen componentes de tejidos blandos que se realzan con el contraste	Tratamiento quirúrgico recomendado. Tumor maligno en la mayoría de los casos

3.3 Biopsia renal

Las biopsias de tumores renales se utilizan cada vez más en el diagnóstico, la vigilancia de seguimiento y las técnicas de ablación (40-45) (grado de comprobación científica: 3). En la mayor parte de las series, una biopsia con aguja gruesa depara una especificidad y sensibilidad elevadas respecto a la presencia de una neoplasia maligna (40-44), aunque ha de señalarse que el 10 %-20 % de las biopsias no son concluyentes.

La biopsia tiene la finalidad de determinar la presencia de malignidad, así como el tipo y el grado de la masa renal evaluada. Rara vez se precisa una biopsia percutánea de masas renales grandes en las que se ha programado una nefrectomía. El valor predictivo positivo de los datos de imagen es tan elevado que un resultado negativo de la biopsia no altera la actitud diagnóstico-terapéutica (45) (grado de comprobación científica: 3).

La biopsia también está indicada en los pacientes con metástasis antes de iniciar el tratamiento sistémico (46) (grado de comprobación científica: 3).

3.4 Diagnóstico histológico

En el CR, el diagnóstico histológico se establece tras la extirpación quirúrgica de los tumores renales o después del examen de las muestras de biopsia (40-42). El sistema de clasificación de Fuhrman del grado nuclear (grado 1, 2, 3 y 4) en el CR (47, 48) ha sido la clasificación aceptada de forma más

general y es un factor pronóstico independiente e importante del CR (grado de comprobación científica: 3).

Según la OMS (49), hay al menos tres subtipos histológicos principales de CR:

- de células claras (CRc, 80 %-90 %)
- papilar (CRp, 10 %-15 %)
- de células cromóforas (CRcr, 4 %-5 %) (grado de comprobación científica: 3).

Estos tipos de CR pueden diferenciarse mediante los cambios histológicos y de genética molecular (grado de comprobación científica: 3) (tabla 5). El CRp puede subdividirse en dos subtipos distintos, tipos 1 y 2, con una evolución clínica adversa (tabla 5) (50, 51) (grado de comprobación científica: 3).

Tabla 5: Subtipos histológicos principales del CR.

Subtipo histológico	Porcentaje de CR	Descripción histológica	Cambios de genética molecular asociados
<ul style="list-style-type: none"> • De células claras (CRc) 	80-90%	La mayor parte del CRc consta principalmente de células que contienen un citoplasma claro, aunque en algunas células predomina un citoplasma eosinófilo. El patrón de crecimiento puede ser tubular sólido y quístico	Identificados por la delección específica del cromosoma 3p y la mutación en el gen VHL. Otros cambios son la duplicación de la banda cromosómica 5q22 y la delección del cromosoma 6q, 8p, 9p y 14q
<ul style="list-style-type: none"> • Papilar (CRp) 	10-15%	La mayor parte de los CRp contienen células pequeñas con un citoplasma escaso, pero también con características basófilas, eosinófilas o de tinción pálida. Predomina un patrón de crecimiento papilar, aunque puede haber disposiciones papilares tubulares y sólidas. Las zonas necróticas son frecuentes. El CRp puede dividirse en dos subtipos distintos: el tipo 1 con células pequeñas y citoplasma pálido y el tipo 2 con células grandes y citoplasma eosinófilo, este último con un peor pronóstico	Las alteraciones genéticas más constantes son las trisomías de los cromosomas 3q, 7, 8, 12, 16, 17 y la pérdida del cromosoma Y
<ul style="list-style-type: none"> • De células cromóforas (CRcr) 	4-5%	Las células del CRcr tienen un citoplasma granular pálido o eosinófilo. El crecimiento se produce generalmente en láminas sólidas	La característica genética es una combinación de pérdida de los cromosomas 1, 2, 6, 10, 13 y 17

3.5 Conclusión

La proporción de tumores renales pequeños y fortuitos ha aumentado significativamente en la mayoría de los países, aunque un número elevado de pacientes con CR sigue consultando por síntomas clínicos, tales como masa palpable, hematuria y síntomas paraneoplásicos y metastásicos (grado de comprobación científica: 3). Una estadificación exacta del CR mediante TC o RM de tórax y abdomen es obligatoria (grado de comprobación científica: 3). La TC de tórax es el método más sensible para la estadificación torácica. La gammagrafía ósea o la TC cerebral sistemáticas carecen de utilidad en el estudio clínico habitual de los pacientes asintomáticos.

Recientemente, hay una indicación cada vez mayor de la aspiración con aguja fina con fines de evaluación y técnicas de ablación en tumores renales pequeños (40-45) (grado de comprobación científica: 3).

3.6 Recomendaciones	GR
• En un paciente con uno o más datos físicos o analíticos debe sospecharse la posible presencia de un CR	B
• Una radiografía simple de tórax puede ser suficiente para evaluar los pulmones en pacientes de bajo riesgo, aunque la TC de tórax es la prueba más sensible	A
• Se recomienda una TC o RM de abdomen en el estudio diagnóstico de los pacientes con CR; se trata de las técnicas de imagen más adecuadas para realizar la estadificación TNM antes de la intervención quirúrgica	A
• En los pacientes con un riesgo elevado de metástasis óseas (fosfatasa alcalina elevada o dolor óseo) debe realizarse una evaluación más profunda con un método de imagen	A
• Se recomienda una evaluación de la función renal	B
• La biopsia percutánea siempre está indicada antes del tratamiento de ablación y sistémico sin histopatología previa	B
• La biopsia percutánea se recomienda en estrategias de vigilancia para estratificar el seguimiento	B

3.7 Bibliografía

1. Novick AC, Bukowski RM, Campbell SC. Renal tumours. In: Wein AJ, Kavoussi LR, Novick AC, Partin AV, Peters CA (eds). Campbell-Walsh Urology. Philadelphia: WB Saunders, 2007: pp. 1565-638.
2. Kutikov A, Fossett LK, Ramchandani P, Tomaszewski JE, Siegelman ES, Banner MP, Van Arsdalen KN, Wein AJ, Malkowicz SB. Incidence of benign pathologic findings at partial nephrectomy for solitary renal mass presumed to be renal cell carcinoma on preoperative imaging. *Urology* 2006 Oct;68(4):737-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070344>
3. Remzi M, Ozsoy M, Klingler HC, Susani M, Waldert M, Seitz C, Schmidbauer J, Marberger M. Are small renal tumors harmless? Analysis of histopathological features according to tumors 4 cm or less in diameter. *J Urol* 2006 Sep;176(3):896-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16890647>
4. Kane CJ, Mallin K, Ritchey J, Cooperberg MR, Carroll PR. Renal cell cancer stage migration: analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2008 Jul;113(1):78-83.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18491376>
5. Lee CT, Katz J, Fearn PA, Russo P. Mode of presentation of renal cell carcinoma provides prognostic information. *Urol Oncol* 2002 Jul-Aug;7(4):135-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12474528>
6. Patard JJ, Leray E, Rodriguez A, Rioux-Leclercq N, Guille F, Lobel B. Correlation between symptom graduation, tumor characteristics and survival in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003 Aug;44(2):226-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12875943>
7. Kim HL, Beldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
8. Sufrin G, Chasan S, Golio A, Murphy GP. Paraneoplastic and serologic syndromes of renal adenocarcinoma. *Semin Urol* 1989 Aug;7(3):158-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2690260>
9. 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 Jan 1;20(1):289-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
10. Song C, Bang JK, Park HK, Ahn H. Factors influencing renal function reduction after partial nephrectomy. *J Urol* 2009 Jan;181(1):48-53; discussion 53-4.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012914>
11. Uzzo RG, Novick AC. Nephron sparing surgery for renal tumors: indications, techniques and outcomes. *J Urol* 2001 Jul;66(1):6-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435813>
 12. Huang WC, Levey AS, Serio AM, Snyder M, Vickers AJ, Raj GV, Scardino PT, Russo P. Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol* 2006 Sep;7(9):735-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16945768>
 13. Israel GM, Bosniak MA. How I do it: evaluating renal masses. *Radiology* 2005 Aug;236(2):441-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16040900>
 14. Fan L, Lianfang D, Jinfang X, Yijin S, Ying W. Diagnostic efficacy of contrast-enhanced ultrasonography in solid renal parenchymal lesions with maximum diameters of 5 cm. *J Ultrasound Med* 2008 Jan;27(6):875-85.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18499847>
 15. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)-update 2008.] *J Radiol* 2009 Jan;90(1 Pt 2):123-38. [Article in French]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19212280>
 16. Mitterberger M, Pelzer A, Colleselli D, Bartsch G, Strasser H, Pallwein L, Aigner F, Gradl J, Frauscher F. Contrast-enhanced ultrasound for diagnosis of prostate cancer and kidney lesions. *Eur J Radiol* 2007 Nov;64(2):231-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17881175>
 17. Israel GM, Bosniak MA. Pitfalls in renal mass evaluation and how to avoid them. *Radiographics* 2008 Sep-Oct;28(5):1325-38.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18794310>
 18. Ferda J, Hora M, Hes O, Ferdová E, Kreuzberg B. Assessment of the kidney tumor vascular supply by two-phase MDCT-angiography. *Eur J Radiol* 2007 May;62(2):295-301.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17324548>
 19. Hricak H, Demas BE, Williams RD, McNamara MT, Hedgcock MW, Amparo EG, Tanagho EA. Magnetic resonance imaging in the diagnosis and staging of renal and perirenal neoplasms. *Radiology* 1985;154(3):709-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3969475>
 20. 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>
 21. Adey GS, Pedrosa I, Rofsky NM, Sanda MG, DeWolf WC. Lower limits of detection using magnetic resonance imaging for solid components in cystic renal neoplasms. *Urology* 2008 Jan;71(1):47-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242363>
 22. Krestin GP, Gross-Fengels W, Marincek B. [The importance of magnetic resonance tomography in the diagnosis and staging of renal cell carcinoma.] *Radiologe* 1992;32(3):121-6. [Article in German]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1565792>
 23. Sun MR, Pedrosa I. Magnetic resonance imaging of renal masses. *Semin Ultrasound CT MR*. 2009 Aug;30(4):326-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19711644>
 24. Putra LG, Minor TX, Bolton DM, Appu S, Dowling CR, Neerhut GJ. Improved assessment of renal lesions in pregnancy with magnetic resonance imaging. *Urology* 2009 Sep;74(3):535-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19604560>
 25. Fritzsche PJ, Millar C. Multimodality approach to staging renal cell carcinoma. *Urol Radiol* 1992;14(1):3-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1615571>
 26. Ruiz Solís S, Rodado Marina S, Soriano Castrejón A, Cortés Romera M, Poblete García VM, García Vicente AM, Talavera Rubio P, Martínez C. [Clinical and prognostic value of X-ray based attenuation correction in post-stress myocardial perfusion SPECT.] *Rev Esp Med Nucl* 2007 Mar- Apr;26(2):77-89. [Article in Spanish]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17386234>
 27. Park JW, Jo MK, Lee HM. Significance of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/ computed tomography for the postoperative surveillance of advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Mar;103(5):615-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19007371>
 28. Bechtold RE, Zagoria RJ. Imaging approach to staging of renal cell carcinoma. *Urol Clin North Am* 1997;24(3):507-22.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9275976>
29. Heidenreich A, Ravery V. European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004;22(5):307-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
30. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001;21 Spec No:S237-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
31. Miles KA, London NJ, Lavelle JM, Messios N, Smart JG. CT staging of renal carcinoma: a prospective comparison of three dynamic computed tomography techniques. *Eur J Radiol* 1991;13(1):37-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1889427>
32. Lim DJ, Carter MF. Computerized tomography in the preoperative staging for pulmonary metastases in patients with renal cell carcinoma. *J Urol* 1993;150(4):1112-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8371366>
33. Doda SS, Mathur RK, Buxi TS. Role of computed tomography in staging of renal cell carcinoma. *Comput Radiol* 1986;10(4):183-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3791984>
34. McClennan BL, Deyoe LA. The imaging evaluation of renal cell carcinoma: diagnosis and staging. *Radiol Clin North Am* 1994;32(1):55-69.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8284361>
35. 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):683-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1884119>
36. Gupta NP, Ansari MS, Khaitan A, Sivaramakrishna MS, Hemal AK, Dogra PN, Seth A. Impact of imaging and thrombus level in management of renal cell carcinoma extending to veins. *Urol Int* 2004;72(2):129-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14963353>
37. Hendriksson C, Haraldsson G, Aldenborg F, Lindberg S, Pettersson S. Skeletal metastases in 102 patients evaluated before surgery for renal cell carcinoma. *Scand J Urol Nephrol* 1992;26(4):363-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1292074>
38. Warren KS, McFarlane J. The Bosniak classification of renal cystic masses. *BJU Int* 2005 May;95(7):939-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15839908>
39. Seaman E, Goluboff ET, Ross S, Sawczuk IS. Association of radionuclide bone scan and serum alkaline phosphatase in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Urol* 1996;48(5):692-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8911510>
40. Brierly RD, Thomas PJ, Harrison NW, Fletcher MS, Nawrocki JD, Ashton-Key M. Evaluation of fine needle aspiration cytology for renal masses. *BJU Int* 2000;85(1):14-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10619937>
41. Dechet CB, Zincke H, Sebo TJ, King BF, LeRoy AJ, Farrow GM, Blute ML. Prospective analysis of computerized tomography and needle biopsy with permanent sectioning to determine the nature of solid renal masses in adults. *J Urol* 2003;169(1):71-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12478106>
42. Remzi M, Marberger M. Renal tumor biopsies for evaluation of small renal tumors: why, in whom and how? *Eur Urol* 2009 Feb;55: 359-67.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18849108>
43. Shannon BA, Cohen RJ, de Bruto H, Davies RJ. The value of preoperative needle core biopsy for diagnosing benign lesions among small, incidentally detected renal masses. *J Urol* 2008 Oct;180(4):1257-61; discussion 1261.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18707712>
44. Volpe A, Mattar K, Finelli A, Kachura JR, Evans AJ, Geddie WR, Jewett MA. Contemporary results of percutaneous biopsy of 100 small renal masses: a single center experience. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2333-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930274>
45. Silverman SG, Gan YU, Morteale KJ, Tuncali K, Cibas ES. Renal masses in the adult patient: the role of percutaneous biopsy. *Radiology* 2006 Jul;240(1):6-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16709793>

46. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, Figlin RA, Berkenblit A, Thiele A, Krygowski M, Strahs A, Feingold J, Hudes G. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26(2):202-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19229667>
47. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982;6(7):655-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
48. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005;103(3):625-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969>
49. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004: p. 7.
50. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
51. Pignot G, Elie C, Conquy S, Vieillefond A, Flam T, Zerbib M, Debré B, Amsellem-Ouazana D. Survival analysis of 130 patients with papillary renal cell carcinoma: prognostic utility of type 1 and type 2 subclassification. *Urology* 2007 Feb;69(2):230-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17275070>

4. CLASIFICACIÓN Y FACTORES PRONÓSTICOS

4.1 Clasificación

En general, el sistema TNM de clasificación en estadios se recomienda para uso clínico y científico (1). Sin embargo, la clasificación TNM requiere mejoras continuas (2). En la versión de 2009 se han introducido cambios significativos basados en la bibliografía reciente relacionada con métodos pronósticos (tabla 6).

- La subestratificación pT1, introducida en 2002, se ha validado en varios estudios y ya no es motivo de controversia (3-5) (grado de comprobación científica: 3). Aun cuando se ha estudiado menos extensamente, la estratificación del tamaño tumoral de los tumores T2 se ha introducido recientemente en la clasificación TNM de 2009.
- Desde la versión de 2002 de la clasificación TNM, los tumores con invasión de la grasa del seno renal se clasifican como pT3a. Sin embargo, los datos acumulados indican que la invasión de la grasa del seno renal conlleva un peor pronóstico que la invasión de la grasa perirrenal y, por consiguiente, no debe incluirse en el mismo grupo del estadio pT3a (grado de comprobación científica: 3) (6-8).
- Muchos estudios han indicado que la invasión suprarrenal tiene un valor pronóstico muy escaso y que los CR con esta característica deberían clasificarse como tumores pT4 (9, 10) (grado de comprobación científica: 3). Estos cambios se han introducido en la versión TNM más reciente (1).
- En clasificaciones TNM anteriores, el grupo pT3b incluía la invasión tanto de la vena renal como de la vena cava inferior. Como consecuencia de numerosos estudios sobre el valor pronóstico independiente de la invasión de la vena cava en comparación con la de la vena renal aislada (11-13), en la última versión de la clasificación TNM se han separado estos dos grupos (1).
- Se ha puesto en duda la exactitud de la subclasificación N1-N2 (14) (grado de comprobación científica: 3). Para una estadificación M adecuada de los pacientes con CR han de realizarse estudios de imagen preoperatorios exactos (actualmente, TC de tórax y abdomen) (15, 16) (grado de comprobación científica: 4).

4.2 Factores pronósticos

Los factores que influyen en el pronóstico pueden clasificarse en: anatómicos, histológicos, clínicos y moleculares.

4.2.1 Factores anatómicos

Los factores anatómicos comprenden: tamaño del tumor, invasión venosa, invasión de la cápsula renal, afectación suprarrenal y metástasis ganglionares y a distancia. Estos factores se agrupan habitualmente en el sistema de estadificación TNM de uso universal (tabla 6).

Tabla 6: Sistema de estadificación TNM de 2009 (1).

T-	Tumor primario		
TX	No se puede evaluar el tumor primario		
T0	Ausencia de datos de tumor primario		
T1	Tumor ≤ 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1a	Tumor ≤ 4 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T1b	Tumor > 4 cm pero ≤ 7 cm en su dimensión máxima		
T2	Tumor > 7 cm en su dimensión máxima, limitado al riñón		
T2a	Tumor > 7 cm pero ≤ 10 cm en su dimensión máxima		
T2b	Tumor > 10 cm limitado al riñón		
T3	El tumor se extiende a venas importantes o invade directamente las glándulas suprarrenales o los tejidos perirrenales, pero no la glándula suprarrenal ipsilateral ni sobrepasa la fascia de Gerota		
T3a	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena renal o sus ramas segmentarias (con músculo) o el tumor invade la grasa perirrenal o del seno renal (peripélvica) pero no sobrepasa la fascia de Gerota		
T3b	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por debajo del diafragma		
T3c	El tumor se extiende macroscópicamente a la vena cava por encima del diafragma o invade la pared de la vena cava		
T4	El tumor invade sobrepasando la fascia de Gerota (incluida la extensión por contigüidad a la glándula suprarrenal ipsilateral)		
N-	Ganglios linfáticos regionales		
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales		
N0	Ausencia de metástasis ganglionares regionales		
N1	Metástasis en un sólo ganglio linfático regional		
N2	Metástasis en más de un ganglio linfático regional		
M-	Metástasis a distancia		
M0	Ausencia de metástasis a distancia		
M1	Metástasis a distancia		
Agrupación en estadios TNM			
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Estadio IV	T4	Cualquier T	M0
	Cualquier T	N2	M0
	Cualquier T	Cualquier T	M1

Hay un servicio de asistencia para cuestiones específicas acerca de la clasificación TNM disponible en <http://www.uicc.org/tnm>.

4.2.2 Factores histológicos

Los factores histológicos comprenden: grado de Fuhrman, subtipo de CR, características sarcomatoideas, invasión microvascular, necrosis tumoral e invasión del sistema colector. El grado nuclear de Fuhrman es el sistema de graduación histológica más aceptado en el CR (17). Aunque se ve afectado por discrepancias intra e interobservadores, es un factor pronóstico independiente (18). Recientemente, se ha propuesto que un sistema de graduación de Fuhrman simplificado en dos o tres estratos podría ser tan exacto como el esquema de clasificación clásico en cuatro niveles (19, 20) (grado de comprobación científica: 3).

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (21), existen tres subtipos histológicos principales de CR: convencional (de células claras) (80 %-90 %), papilar (10 %-15 %) y de células cromóforas (4-5 %). En un análisis unifactorial se constató una tendencia a un mejor pronóstico de los pacientes con CR de células cromóforas con respecto al papilar y de éste respecto al convencional (de células claras) CR (22, 23). Sin embargo, la información pronóstica proporcionada por el subtipo de CR desaparece cuando se estratifica en función del estadio tumoral (23, 24) (grado de comprobación científica: 3).

Entre los CR papilares se han identificado dos subgrupos con evoluciones diferentes (25): el tipo I son tumores de grado bajo con citoplasma cromófilo y un pronóstico favorable. El tipo II son tumores en su mayor parte de alto grado con citoplasma eosinófilo y una tendencia importante a presentar metástasis (grado de comprobación científica: 3).

La clasificación en tipos del CR se ha confirmado a escala molecular mediante análisis citogenéticos y genéticos (26-28) (grado de comprobación científica: 2b).

4.2.3 Factores clínicos

Los factores clínicos comprenden: estado funcional del paciente, síntomas localizados, caquexia, anemia y recuento de plaquetas (29-32) (grado de comprobación científica: 3).

4.2.4 Factores moleculares

Entre los numerosos marcadores moleculares en investigación figuran: anhidrasa carbónica IX (CaIX), factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor inducible por la hipoxia (HIF), Ki67 (proliferación), p53, PTEN (homólogo de la fosfatasa y tensina) (ciclo celular), cadherina E y CD44 (adherencia celular) (33, 34) (grado de comprobación científica: 3). Hasta la fecha, no se ha demostrado que ninguno de estos marcadores mejore la exactitud predictiva de los sistemas pronósticos actuales, por lo que no se recomienda su uso en la práctica habitual. Por último, aunque parece que la determinación de perfiles de expresión génica es un método prometedor, hasta ahora no ha ayudado a identificar nuevos factores pronósticos relevantes (35).

4.2.5 Sistemas y nomogramas pronósticos

Se han desarrollado y validado externamente sistemas y nomogramas pronósticos postoperatorios que combinan factores pronósticos independientes (36-42). Es posible que estos sistemas sean más exactos que el estadio TNM o el grado de Fuhrman aislado para predecir la supervivencia (grado de comprobación científica: 3). Una ventaja importante de los nomogramas es su capacidad para medir la exactitud predictiva (EP), lo que permite evaluar objetivamente todos los parámetros predictivos nuevos. Antes de ser adoptado, cada variable o sistema pronóstico nuevo tiene que demostrar que su EP es superior a la de sistemas histopronósticos postoperatorios convencionales (43). Recientemente, se han diseñado nuevos nomogramas preoperatorios con EP excelentes (44, 45). En la tabla 7 se resumen los sistemas pronósticos más importantes en la actualidad.

4.3 Conclusión

En los pacientes con CR debe identificarse el estadio TNM, el grado nuclear según Fuhrman y el subtipo de CR (OMS, 2004; (21)), ya que aportan información pronóstica importante (grado de comprobación científica: 2). Los sistemas pronósticos deberían utilizarse actualmente en un contexto metastásico y continúan en investigación en la enfermedad localizada (grado de comprobación científica: 2).

4.4 Recomendaciones	GR
<ul style="list-style-type: none">• El sistema de clasificación TNM actual se recomienda porque tiene consecuencias en cuanto a pronóstico y tratamiento	B
<ul style="list-style-type: none">• Debe utilizarse el sistema de graduación de Fuhrman y la clasificación del subtipo de CR	B
<ul style="list-style-type: none">• Ha de emplearse un sistema de estratificación en el contexto metastásico para seleccionar el tratamiento de primera línea adecuado	B
<ul style="list-style-type: none">• En la enfermedad localizada no se recomienda el uso sistemático de sistemas pronósticos o nomogramas integrados, aun cuando estos sistemas pueden ofrecer una justificación para incluir pacientes en ensayos clínicos	B
<ul style="list-style-type: none">• *Actualmente no se recomienda el uso de ningún marcador pronóstico molecular en la práctica clínica habitua	B

Tabla 7: Resumen de las variables anatómicas, histológicas y clínicas incluidas en los modelos pronósticos más utilizados en relación con el CR localizado y metastásico.

Modelos pronósticos	Variables												
	Estadio TNM	EF del ECOG	EF de Karnofsky	Síntomas relacionados con el CR	Grado de Fuhrman	Necrosis tumoral	Tamaño del tumor	Demora entre diagnóstico y tratamiento	LDH	Calcio corregido	Hemoglobina	Recuento de neutrófilos	Recuento de plaquetas
CR localizado	UISS	X			X								
	SSIGN	X			X	X	X						
CR metastásico	Nomograma de Karakiewicz postoperatorio			X	X		X						
	Sistema pronóstico del MSKCC								X	X	X	X	
	Modelo de Heng									X	X	X	X

4.5 Bibliografía

1. Sobin LH, Gospodariwicz M, Wittekind C (eds). TNM classification of malignant tumors. UICC International Union Against Cancer. 7th edn. Wiley-Blackwell, 2009: pp. 255-257.
2. Gospodarowicz MK, Miller D, Groome PA, Greene FL, Logan PA, Sobin LH. The process for continuous improvement of the TNM classification. *Cancer* 2004 Jan;100(1):1-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14692017>
3. Frank I, Blute ML, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Zincke H. Independent validation of the 2002 American Joint Committee on cancer primary tumor classification for renal cell carcinoma using a large, single institution cohort. *J Urol* Jun 2005;173(6):1889-92.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879769>
4. Salama ME, Guru K, Stricker H, Peterson E, Peabody J, Menon M, Amin MB, De Peralta-Venturina M. pT1 substaging in renal cell carcinoma: validation of the 2002 TNM staging modification of malignant renal epithelial tumors. *J Urol* 2005 May;173(5):1492-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15821466>
5. Ficarra V, Schips L, Guille F, Li G, De La Taille A, Prayer Galetti T, Cindolo N, Novara G, Zigeuner RE, Bratti E, Tostain J, Altieri V, Abbou CC, Artibani W, Patard JJ. Multiinstitutional European validation of the 2002 TNM staging system in conventional and papillary localized renal cell carcinoma. *Cancer* 2005 Sep;104(5):968-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16007683>
6. Bertini R, Roscigno M, Freschi M, Strada E, Petralia G, Pasta A, Matloob R, Sozzi F, Da Pozzo L, Colombo R, Guazzoni G, Doglioni C, Montorsi F, Rigatti P. Renal sinus fat invasion in pT3a clear cell renal cell carcinoma affects outcomes of patients without nodal involvement or distant metastases. *J Urol* 2009 May;181(5):2027-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19286201>
7. Poon SA, Gonzalez JR, Benson MC and McKiernan JM. Invasion of renal sinus fat is not an independent predictor of survival in pT3a renal cell carcinoma. *BJU Int* 2009 Jun;103(12):1622-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19154464>
8. Bedke J, Buse S, Pritsch M, Macher-Goeppinger S, Schirmacher P, Haferkamp A, Hohenfellner M. Perinephric and renal sinus fat infiltration in pT3a renal cell carcinoma: possible prognostic differences. *BJU Int* 2009 May;103(10):1349-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076147>
9. Han KR, Bui MH, Pantuck AJ, Freitas DG, Leibovich BC, Dorey FJ, Zisman A, Janzen NK, Mukoyama H, Figlin RA, Belldegrun AS. TNM T3a renal cell carcinoma: adrenal gland involvement is not the same as renal fat invasion. *J Urol* 2003 Mar;169(3):899-903; discussion 903-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12576809>
10. Thompson RH, Leibovich BC, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Zincke H, Blute ML. Should direct ipsilateral adrenal invasion from renal cell carcinoma be classified as pT3a? *J Urol* 2005 Mar;173(3):918-21.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15711327>
11. Thompson RH, Cheville JC, Lohse CM, Webster WS, Zincke H, Kwon ED, Frank I, Blute ML, Leibovich BC. Reclassification of patients with pT3 and pT4 renal cell carcinoma improves prognostic accuracy. *Cancer* 2005 Jul;104(1):53-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15895375>
12. Moch H, Artibani W, Delahunt B, Ficarra V, Knuechel R, Montorsi F, Patard JJ, Stief CG, Sulser T, Wild PJ. Reassessing the current UICC/AJCC TNM staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Oct;56(4):636-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19595500>
13. Wagner B, Patard JJ, Mejean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes JL, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valéri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):452-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692951>
14. Terrone C, Cracco F, Porpiglia F, Bollito E, Scoffone C, Poggio M, Berutti A, Ragni F, Cossu M, Scarpa RM, Rosetti SR. Reassessing the current TNM lymph node staging for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):324-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16386352>

15. Heidenreich A, Ravery V; European Society of Oncological Urology. Preoperative imaging in renal cell cancer. *World J Urol* 2004 Nov;22(5):307-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15290202>
16. Sheth S, Scatarige JC, Horton KM, Corl FM, Fishman EK. Current concepts in the diagnosis and management of renal cell carcinoma: role of multidetector CT and three-dimensional CT. *Radiographics* 2001 Oct;21. Spec No:S237-54.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11598260>
17. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 1982 Oct;6(7):655-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7180965>
18. Lang H, Lindner V, de Fromont M, Molinie V, Letourneux H, Meyer N, Martin M, Jacqmin D. Multicenter determination of optimal interobserver agreement using the Fuhrman grading system for renal cell carcinoma: assessment of 241 patients with > 15-year follow-up. *Cancer* 2005 Feb;103(3):625-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15611969>
19. Rioux-Leclercq N, Karakiewicz PI, Trinh QD, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Zigeuner R, Mejean A, Patard JJ. Prognostic ability of simplified nuclear grading of renal cell carcinoma. *Cancer* 2007 Mar;109(5):868-74.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17262800>
20. Sun M, Lughezzani G, Jeldres C, Isbarn H, Shariat SF, Arjane P, Widmer H, Pharand D, Latour M, Perrotte P, Patard JJ, Karakiewicz PI. A proposal for reclassification of the Fuhrman grading system in patients with clear cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; June 21. [Epub ahead of print.]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19573980>
21. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (eds). In: Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. World Health Organization Classification of Tumours. Lyons: IARC Press, 2004, p. 7.
22. Chevillon JC, Lohse CM, Zinke H, Weaver AL, Blute ML. Comparisons of outcome and prognostic features among histological subtypes of renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol* 2003 May;27(5):612-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12717246>
23. Patard JJ, Leray E, Rioux-Leclercq N, Cindolo L, Ficarra V, Zisman A, De LaTaille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Guille F, Chopin DK, Mulders PF, Wood CG, Swanson DA, Figlin RA, Belldegrun AS, Pantuck AJ. Prognostic value of histological subtypes in renal cell carcinoma: a multicenter experience. *J Clin Oncol* 2005 Apr;23(12):2763-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15837991>
24. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Perrotte P, Antebi E, Patard JJ, Montorsi F, Karakiewicz PI. A critical assessment of the prognostic value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
25. Delahunt B, Eble JN, McCredie MR, Bethwaite PB, Stewart JH, Bilous AM. Morphologic typing of papillary renal cell carcinoma: comparison of growth kinetics and patient survival in 66 cases. *Hum Pathol* 2001 Jun;32(6):590-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431713>
26. Yang XJ, Tan MH, Kim HL, Ditlev JA, Betten MW, Png CE, Kort EJ, Futami K, Furge KA, Takahashi M, Kanayama HO, Tan PH, Teh BS, Luan C, Wang K, Pins M, Tretiakova M, Anema J, Kahnoski R, Nicol T, Stadler W, Vogelzang NG, Amato R, Seligson D, Figlin R, Belldegrun A, Rogers CG, Teh BT. A molecular classification of papillary renal cell carcinoma. *Cancer Res* 2005 Jul;65(13):5628-37.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15994935>
27. Linehan WM, Vasselli J, Srinivasan R, Walther MM, Merino M, Choyke P, Vocke C, Schmidt L, Isaacs JS, Glenn G, Toro J, Zbar B, Bottaro D, Neckers L. Genetic basis of cancer of the kidney: disease specific approaches to therapy. *Clin Cancer Res* 2004;10(18 Pt 2):6282S-9S.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448018>
28. Furge KA, Tan MH, Dykema K, Kort E, Stadler W, Yao X, Zhou M, Teh BT. Identification of deregulated oncogenic pathways in renal cell carcinoma: an integrated oncogenomic approach based on gene expression profiling. *Oncogene* 2007 Feb;26(9):1346-50.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322920>
29. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, Patard JJ. Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol* 2006 Mar;175(3 Pt 1):859-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16469566>

30. Kim HL, Belldegrun AS, Freitas DG, Bui MH, Han KR, Dorey FJ, Figlin RA. Paraneoplastic signs and symptoms of renal cell carcinoma: implications for prognosis. *J Urol* 2003 Nov;170(5):1742-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14532767>
31. Kim HL, Han KR, Zisman A, Figlin RA, Belldegrun AS. Cachexia-like symptoms predict a worse prognosis in localized T1 renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 May;171(5):1810-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15076282>
32. Patard JJ, Leray E, Cindolo L, Ficarra V, Rodriguez A, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Guille F, Chopin DK, Lobel B. Multi-institutional validation of a symptom based classification for renal cell carcinoma. *J Urol* 2004 Sep;172(3):858-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310983>
33. Sabatino M, Kim-Schulze S, Panelli MC, Stroncek D, Wang E, Taback B, Kim DW, Deraffe G, Pos Z, Marincola FM, Kaufman HL. Serum vascular endothelial growth factor and fibronectin predict clinical response to high-dose interleukin-2 therapy. *J Clin Oncol* 2009 Jun;27(16):2645-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19364969>
34. Li G, Feng G, Gentil-Perret A, Genin C and Tostain J. Serum carbonic anhydrase 9 level is associated with postoperative recurrence of conventional renal cell cancer. *J Urol* 2008 Aug;180(2):510-3; discussion 513-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550116>
35. Zhao H, Ljungberg B, Grankvist K, Rasmuson T, Tibshirani R, Brooks JD. Gene expression profiling predicts survival in conventional renal cell carcinoma. *PLoS Med* 2006 Jan;3(1):e13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16318415>
36. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzl M, McKiernan J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan;173(1):48-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>
37. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, Said JW, Shvarts O, Quintana D, Gitlitz BJ, deKernion JB, Figlin RA, Belldegrun AS. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001 Mar;19(6):1649-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250993>
38. 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 based on tumor stage, size, grade and necrosis: the SSIGN score. *J Urol* 2002 Dec;168(6):2395-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12441925>
39. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Apr;97(7):1663-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
40. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han KR, Cindolo L, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Dinney CP, Wood CG, Swanson DA, Abbou CC, Lobel B, Mulders PF, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol* 2004 Aug;22(16):3316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15310775>
41. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perrotte P, Ficarra V, Cindolo L, De la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechevallier E, Descotes JL, Lang H, Mejean A, Patard JJ. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 Apr;25(11):1316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
42. Zigeuner R, Hutterer G, Chromecki T, Imamovic A, Kampel-Kettner K, Rehak P, Langner C, Pummer K. External validation of the Mayo Clinic stage, size, grade, and necrosis (SSIGN) score for clear-cell renal cell carcinoma in a single European centre applying routine pathology. *Eur Urol* 2008; Nov 28. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19062157>
43. Isbarn H, Karakiewicz PI. Predicting cancer-control outcomes in patients with renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2009 May;19(3):247-57.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19325492>
44. Raj GV, Thompson RH, Leibovich BC, Blute ML, Russo P and Kattan MW. Preoperative nomogram predicting 12-year probability of metastatic renal cancer. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2146-51; discussion 2151.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423735>

45. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, de La Taille A, Tostain J, Mulders PF, Bensalah K, Artibani W, Salomon L, Zigeuner R, Valeri A, Descotes JL, Rambeaud JJ, Mejean A, Montorsi F, Bertini R, Patard JJ. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb; 55(2):287-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>

5. OTROS TUMORES RENALES

Estudios morfológicos detallados, con uso de técnicas inmunohistoquímicas y moleculares contemporáneas, han dado lugar a la clasificación actual de las neoplasias epiteliales renales, tal como se describe en la monografía de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2004 (1). Los tipos habituales de CR de células claras (CRc), papilar (CRp) y de células cromóforas (CRcr) constituyen aproximadamente el 85 %-90 % de los tumores renales malignos. El 10 %-15 % de tumores renales restantes comprende diversos carcinomas esporádicos y familiares infrecuentes, algunos de ellos recientemente descritos, y un grupo de carcinomas no clasificados.

5.1 Carcinoma canalicular de Bellini (carcinoma de conductos colectores)

El carcinoma de conductos colectores es un tipo muy raro de CR, que debuta a menudo en un estadio avanzado de la enfermedad. Hasta el 40 % de los pacientes presenta diseminación metastásica en el momento de presentación inicial y la mayoría fallece en los primeros 1-3 años después del diagnóstico principal. Hasta la fecha, la serie más extensa de casos (n = 81) en que se ha investigado la evolución indicó la existencia de metástasis ganglionares regionales en el 44 % de los pacientes en el momento del diagnóstico y de metástasis a distancia en el 32 %. La supervivencia fue del 48 % a los 5 años y del 14 % a los 10 años (2-4).

5.2 CR sarcomatoideo

El CR sarcomatoideo representa una transformación de alto grado de diferentes tipos de CR, sin que se trate de una entidad histológica distinta. Los cambios sarcomatoideos en el CR conllevan un peor pronóstico (5).

5.3 CR no clasificado

El CR no clasificado es una categoría diagnóstica que aluce al CR que no puede asignarse a ninguna otra categoría (1).

5.4 CRc multilocular (CR quístico multilocular)

No existen criterios histopatológicos estrictos para este subtipo. En la clasificación de la OMS de 2004 (1), el CRc multilocular es una entidad independiente, aunque se trata básicamente de un CRc bien diferenciado. Este subtipo llega a representar el 3,5 % de los tumores renales tratados quirúrgicamente (6). Hasta la fecha, no se han descrito metástasis de este tumor (6, 7). Según la clasificación de Bosniak, que se basa en criterios de imagen, el CRc multilocular se manifiesta como una lesión quística tipo II o III de Bosniak (8-10). Sin embargo, este tipo de lesión de Bosniak también puede deberse a un tumor epitelial y estromal mixto del riñón (TEEMR), un nefroma quístico o un quiste multilocular, todos ellos lesiones benignas. En muchos casos, una biopsia preoperatoria y un análisis intraoperatorio de cortes congelados no dan lugar a un diagnóstico correcto. Afortunadamente, todos estos tumores se tratan con la misma estrategia quirúrgica. Por este motivo, en caso de ser técnicamente posible, una nefrectomía parcial es la técnica de elección cuando se observa una masa renal multiquística compleja de densidad aumentada (grado de comprobación científica: 3) (grado de recomendación: B) (6, 7, 9, 10).

5.5 Adenoma papilar

Los adenomas papilares son tumores con una estructura papilar o tubular, de grado nuclear bajo y de 5 mm de diámetro o menos (1). Dado que son muy pequeños, sólo se identifican de manera fortuita en una pieza de nefrectomía.

5.6 Carcinoma medular renal

El carcinoma medular renal es una neoplasia maligna devastadora que afecta principalmente a varones jóvenes con rasgo drepanocítico. También es muy raro, de modo que supone en torno al 2 % de todos los tumores renales primarios en personas jóvenes de entre 10 y 20 años de edad. En el 95 % de los casos se observa enfermedad metastásica en el momento de presentación (2, 11, 12).

5.7 Carcinoma por translocación

Los carcinomas por translocación renales son tumores infrecuentes, que suelen aparecer en niños y adultos jóvenes. En la mayor parte de los carcinomas por translocación (alrededor del 90 %) interviene el factor de transcripción E3 (TFE3) localizado en Xp11.2 y parece que siguen una evolución relativamente inactiva, a pesar de encontrarse a menudo en un estadio avanzado en el momento de presentación (2). También se ha descrito otro grupo raro de CR que presentan una translocación (t (6; 11) (p21; q12)) (2, 13).

5.8 Carcinoma mucinoso y tubular de células fusiformes

Este tumor guarda relación con el asa de Henle. La mayoría de los carcinomas mucinosos y tubulares de células fusiformes se comportan como tumores de bajo grado (1, 2, 14).

5.9 Carcinoma asociado a nefropatía terminal

Los cambios degenerativos quísticos (nefropatía quística adquirida [NQA]) y una mayor incidencia de CR son características típicas de la nefropatía terminal (NT). La incidencia de NQA ronda el 50 % en los pacientes sometidos a diálisis, pero también depende de la duración de la diálisis, el sexo (tres veces más frecuente en los varones) y los criterios diagnósticos del método de evaluación. Se identifican CR de riñones terminales naturales en aproximadamente el 4 % de los pacientes. El riesgo durante toda la vida de padecer un CR es, como mínimo, 10 veces mayor que el de la población general. En comparación con los CR esporádicos, los CR asociados a NT y NQA se caracterizan por ser multicéntricos y bilaterales, por aparecer en pacientes más jóvenes (principalmente varones) y por un comportamiento menos agresivo. En los pacientes trasplantados, sin embargo, suele ser bastante agresivo, probablemente como resultado de la inmunodepresión (15-20).

Aunque el espectro histológico de tumores en la NQA es similar al observado en el CR esporádico, la forma predominante es el CRp, presente en el 41 %-71 % de los CR asociados a NQA frente al 10 % en el CR esporádico. El resto de tumores son en su mayor parte CRc (2, 19, 20). Tickoo y cols. (21) han descrito recientemente dos nuevos tumores renales asociados a NT: CR asociado a poliquistosis adquirida y CRp de células claras. Hasta ahora, estas entidades no han sido aceptadas de forma general. El potencial maligno de los CR en la NT sigue siendo motivo de debate en comparación con los CR esporádicos. Los pacientes con NT deben someterse a una evaluación ecográfica anual de los riñones (16-19).

5.10 Tumores metanéfricos

Los tumores metanéfricos se dividen en adenoma metanéfrico, adenofibroma y tumores del estroma metanéfrico. Se trata de tumores benignos muy raros y su extirpación quirúrgica resulta suficiente (1).

5.11 Tumores epiteliales y estromales renales (TEER)

Los tumores epiteliales y estromales renales (TEER) representan un nuevo concepto que combina dos tumores mesenquimatosos y epiteliales mixtos benignos: nefroma quístico y tumores epiteliales y estromales mixtos (22). Los estudios de imagen revelan que la mayoría de las lesiones quísticas de TEER corresponden al tipo III de Bosniak y, con menor frecuencia, al tipo II o IV (8, 10). Aunque se ha descrito un comportamiento agresivo en muy pocos casos, ambas neoplasias suelen considerarse benignas y su extirpación quirúrgica resulta curativa (22).

5.12 Oncocitoma

Los oncocitomas renales son tumores benignos (1) que representan cerca del 3 %-7 % de todos los tumores renales (23). Las características de imagen aisladas son poco fiables para diferenciar entre oncocitoma y CR. El diagnóstico histopatológico sigue siendo el método de referencia (24). Aunque tan sólo una biopsia percutánea puede dar lugar a un diagnóstico preoperatorio, presenta una especificidad baja para oncocitoma porque también se identifican células oncocitósicas en el CRc, la variante de células granulares de CR y la variante eosinófila de CRp (tipo 2) (25). En determinados casos de oncocitomas confirmados histológicamente puede contemplarse una actitud expectante (grado de comprobación científica: 3) (grado de recomendación: C) (25, 26).

5.13 Tumores renales hereditarios

Pueden identificarse tumores renales hereditarios como parte de las siguientes entidades: síndrome de von Hippel-Lindau, CRp hereditario, síndrome de Birt-Hogg-Dube, leiomiomatosis hereditaria, esclerosis tuberosa y translocación constitucional del cromosoma 3 (1, 27).

5.14 Tumores mesenquimatosos

Los tumores mesenquimatosos incluyen diferentes tipos de sarcomas y son relativamente raros, excepto el angiomiolipoma.

5.14.1 Angiomiolipoma

El angiomiolipoma (AML) es un tumor mesenquimatoso benigno constituido por una proporción variable de tejido adiposo, células musculares lisas fusiformes y epiteloideas y vasos sanguíneos de pared gruesa anómalos. Puede aparecer de forma esporádica, lo cual es cuatro veces más probable en las mujeres. También surge en la esclerosis tuberosa, en cuyo caso es múltiple, bilateral, de mayor tamaño y con probabilidad de causar hemorragias espontáneas. Representa en torno al 1 % de los tumores extirpados quirúrgicamente. La ecografía, TC y RM confirman a menudo el diagnóstico debido a la presencia de tejido adiposo. La biopsia rara vez resulta útil. De forma preoperatoria, puede ser difícil diferenciar entre tumores formados principalmente por células musculares lisas y tumores epiteliales. El AML epiteloide es una variante potencialmente maligna de AML (1).

Las principales complicaciones del AML renal son la hemorragia retroperitoneal y la hemorragia en el sistema colector urinario, que puede ser potencialmente mortal (28). La tendencia hemorrágica tiene que ver con el componente angiogénico del tumor que incluye vasos sanguíneos irregulares y aneurismáticos (28). Los principales factores de riesgo de hemorragia son el tamaño del tumor, el grado del componente angiogénico del tumor y la presencia de esclerosis tuberosa (28, 29).

Las indicaciones primarias de intervención comprenden síntomas tales como dolor, hemorragia o sospecha de neoplasia maligna. Una intervención profiláctica es justificable en caso de:

- tumores grandes (el umbral recomendado de intervención es ≥ 4 cm de anchura (28, 30)
- mujeres en edad fértil
- pacientes en los que el seguimiento o el acceso a asistencia de urgencias no es adecuado (29) (grado de comprobación científica: 3) (grado de recomendación: C).

La mayoría de los casos de AML pueden tratarse mediante técnicas conservadoras de nefrectomía parcial, aunque algunos casos de AML precisan una nefrectomía completa (29) (grado de comprobación científica: 3). De entre las intervenciones quirúrgicas habituales, puede emplearse embolización arterial selectiva (EAS) y ablación por radiofrecuencia (ARF) (28, 31). Aunque la EAS resulta eficaz para controlar la hemorragia en el contexto agudo, tiene una utilidad limitada en el tratamiento a largo plazo del AML (31).

5.15 Nuevas entidades histológicas

Recientemente se han descrito nuevas entidades histológicas, para las que por ahora existen muy pocos datos clínicos. Entre ellas figuran:

- tumor/carcinoma folicular pseudotiroideo del riñón (32)
- CR asociado a neuroblastoma (1)
- tumor angiomiadenomatoso renal (33)
- carcinoma tubuloquístico (34)
- CRp de células claras (2)
- CRp oncocítico (2)
- carcinoma renal folicular (2)
- CR leiomiomatoso (2).

Tabla 8: Resumen de otros tumores renales con indicios de potencial maligno y recomendaciones relativas al tratamiento (recomendación de grado C).

Entidad	Potencial maligno	Tratamiento
• Variantes sarcomatoideas de CR	Alto	Cirugía
• CR de células claras multilocular	Bajo, sin metástasis	Cirugía, NP
• Adenoma papilar	Benigno	Observación
• Carcinoma de conductos colectores de Bellini	Alto, muy agresivo	Cirugía, discutible en M+
• Carcinoma medular renal	Alto, muy agresivo	Cirugía
• Carcinoma por translocación	Intermedio	Cirugía, NP
• Carcinoma mucinoso y tubular de células fusiformes	Intermedio	Cirugía, NP
• Carcinoma asociado a nefropatía terminal	Variable	Cirugía
• Tumores metanéfricos	Benigno	Cirugía, NP
• Tumores epiteliales y estromales renales (TEER)	Bajo	Cirugía, NP
• Oncocitoma	Benigno	Observación/cirugía
• Tumores renales hereditarios	Alto	Cirugía, NP
• Angiomiolipoma	Benigno	Considerar tratamiento cuando > 4 cm
• CR no clasificado	Variable	Cirugía, NP

NP = nefrectomía parcial

5.16 Resumen

Existen diversos tumores renales, de los que en torno al 15 % son benignos. Todas las lesiones renales deben examinarse (por ejemplo, estudios de imagen, biopsia, etc.) y juzgarse en relación con la probabilidad de comportamiento maligno.

5.17 Recomendaciones	LE	GR
<ul style="list-style-type: none"> • Salvo los angiomiolipomas, la mayoría de estos tumores renales menos frecuentes no pueden diferenciarse del CR en función de la radiología, por lo que deben tratarse del mismo modo que el CR 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> • Los quistes de Bosniak de tipo \geq III deben tratarse quirúrgicamente. Siempre que sea posible, en el tipo III de Bosniak ha de practicarse una técnica de nefrectomía parcial 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> • En los oncocitomas confirmados mediante biopsia, el seguimiento puede considerarse una opción 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> • En los angiomiolipomas puede considerarse el tratamiento (cirugía, ablación térmica y embolización arterial selectiva) cuando el tumor mide $>$ 4 cm. Siempre que sea posible, ha de realizarse una técnica de nefrectomía parcial 	3	C
<ul style="list-style-type: none"> • En los tipos infrecuentes avanzados de tumores renales no existe una estrategia normalizada de tratamiento oncológico 	4	C

5.18 Bibliografía

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, et al. (eds). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon, 2004, pp. 9-87.
2. Srigley JR, Delahunt B. Uncommon and recently described renal carcinomas. Mod Pathol 2009 Jun;22:S2-S23. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19494850>
3. Tokuda N, Naito S, Matsuzaki O, Nagashima Y, Ozono S, Igarashi T. Collecting duct (Bellini duct) renal cell carcinoma in Japan: a nationwide survey in Japan. J Urol 2006 Jul;176(1):40-3. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16753362>
4. Karakiewicz PI, Trinh QD, Rioux-Leclercq N, de la Taille A, Novara G, Tostain J, Cindolo L, Ficarra V, Artibani W, Schips L, Zigeuner R, Mulders PF, Lechevallier E, Coulange C, Valeri A, Descotes JL, Rambeaud JJ, Abbou CC, Lang H, Jacqmin D, Mejean A, Patard JJ. Collecting duct renal cell carcinoma: a matched analysis of 41 cases. Eur Urol 2007 Oct;52(4):1140-5. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17336449>
5. de Peralta-Venturina M, Moch H, Amin M, Tamboli P, Hailemariam S, Mihatsch M, Javidan J, Stricker H, Ro JY, Amin MB. Sarcomatoid differentiation in renal cell carcinoma: a study of 101 cases. Am J Surg Pathol 2001 Mar;25(3):275-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11224597>
6. Webster WS, Thompson RH, Chevillat JC, Lohse CM, Blute ML, Leibovich BC. Surgical resection provides excellent outcomes for patients with cystic clear cell renal cell carcinoma. Urology 2007 Nov;70(5):900-4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068445>
7. Gong K, Zhang N, He Z, Zhou L, Lin G, Na Y. Multilocular cystic renal cell carcinoma: an experience of clinical management for 31 cases. J Cancer Res Clin Oncol 2008 Apr;134:433-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17846788>
8. Israel GM, Bosniak MA. An update of the Bosniak renal cyst classification system. Urology 2005 Sep;66(3):484-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140062>
9. Limb J, Santiago L, Kaswick J, Bellman GC. Laparoscopic evaluation of indeterminate renal cysts: long-term follow-up. J Endourol 2002 Mar;16(2):79-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11962559>
10. Hora M, Hes O, Michal M, Boudová L, Chudáček Z, Kreuzberg B, Klecka J. Extensively cystic renal neoplasms in adults (Bosniak classification II or III)—possible 'common' histological diagnoses: multilocular cystic renal cell carcinoma, cystic nephroma, and mixed epithelial and stromal tumor of the kidney. Int Urol Nephrol 2005 Dec;37(4):743-50. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16362592>
11. Hakimi AA, Koi PT, Milhoua PM, Blitman NM, Li M, Hucec V, Dutcher JP, Ghavamian R. Renal medullary carcinoma: the Bronx experience. Urology 2007 Nov;70(5):878-82. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18068443>

12. Watanabe IC, Billis A, Guimarães MS, Alvarenga M, de Matos AC, Cardinali IA, Filippi RZ, de Castro MG, Suzigan S. Renal medullary carcinoma: report of seven cases from Brazil. *Mod Pathol* 2007 Sep;20(9):914-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17643096>
13. Hora M, Hes O, Üрге T, Eret V, Klecka J, Michal M. A Distinctive translocation carcinoma of the kidney ('rosette-like forming', t(6;11), HMB45 positive renal tumor). *Int Urol Nephrol* 2009 Sep;41(3):553-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18998233>
14. Hes O, Hora M, Perez-Montiel DM, Suster S, Curík R, Sokol L, Ondic O, Mikuláštk J, Betlach J, Peychl L, Hrabal P, Kodet R, Straka L, Ferák I, Vrabec V, Michal M. Spindle and cuboidal renal cell carcinoma, a tumour having frequent association with nephrolithiasis: report of 11 cases including a case with hybrid conventional renal cell carcinoma/spindle and cuboidal renal cell carcinoma components. *Histopathol* 2002 Dec;41:549-55.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12460208>
15. Maisonneuve P, Agodoa L, Gellert R, Stewart JH, Bucciante G, Lowenfels AB, Wolfe RA, Jone E, Diseny AP, Briggs D, McCredie M, Boyle P. Cancer in patients on dialysis for end-stage renal disease: an international collaborative study. *Lancet* 1999 Jul;354(9173):93-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10408483>
16. Farivar-Mohseni H, Perlmutter AE, Wilson S, Shingleton WB, Bigler SA, Fowler JE Jr. Renal cell carcinoma and end stage renal disease. *J Urol* 2006 Jun;175(6):2018-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697788>
17. Kojima Y, Takahara S, Miyake O, Nonomura N, Morimoto A, Mori H. Renal cell carcinoma in dialysis patients: a single center experience. *Int J Urol* 2006 Aug;13(8):1045-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16903927>
18. Moudouni SM, Lakmichi A, Tligui M, Rafii A, Tchala K, Haab F, Gattegno B, Thibault P, Doublet J-D. Renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *BJU Int* 2006 Aug;98(2):298-302.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16879668>
19. Schwarz A, Vatandaslar S, Merkel S, Haller H. Renal cell carcinoma in transplant recipients with acquired cystic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007 Jul;2(4):750-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17699492>
20. Hora M, Hes O, Reischig T, Üрге T, Klecka J, Ferda J, Michal M, Eret V. Tumours in end-stage kidney. *Transplant Proc* 2008 Dec;40(10):3354-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19100388>
21. Tickoo S K, dePeralta-Venturina, MN, Harik LR, Worcester HD, Salama ME, Young AN, Moch H, Amin MB. Spectrum of epithelial neoplasm in end-stage renal disease: an experience from 66 tumorbearing kidneys with emphasis on histological pattern distinct from those in sporadic adult renal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2006 Feb;30(2):141-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434887>
22. Montironi R, Mazzucchelli R, Lopez-Beltran A, Martignoni G, Cheng L, Montorsi G, Cheng L, Montorsi F, Scarpelli M. Cystic nephroma and mixed epithelial and stromal tumour of the kidney: opposite ends of the spectrum of the same entity? *Eur Urol* 2008 Dec;54(6):1237-46.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18006141>
23. Kuroda N, Toi M, Hiroi M, Shuin T, Enzym H. Review of renal oncocytoma with focus on clinical and pathobiological aspects. *Histol Histopathol* 2003 Jul;18(3):935-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12792905>
24. Choudhary S, Rajesh A, Mayer NJ, Mulcahy KA, Haroon A. Renal oncocytoma: CT features cannot reliably distinguish oncocytoma from other renal neoplasms. *Clin Radiol* 2009 May;64(5):517-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19348848>
25. Schmidbauer J, Remzi M, Memarsadeghi M, Haitel A, Klingler HC, Katzenbeisser D, Wiener H, Marberger M. Diagnostic accuracy of computed tomography-guided percutaneous biopsy of renal masses. *Eur Urol* 2008 May;53(5):1003-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061339>
26. Wang R, Wolf JS Jr, Wood DP Jr, Higgins EJ, Hafez KS. Accuracy of percutaneous core biopsy in management of small renal masses. *Urology* 2009 Mar;73(3):586-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118884>
27. Sanz-Ortega J, Olivier C, Pérez Segura P, Galante Romo I, San José Mansó L, Saez M. Hereditary renal cancer. *Actas Urol Esp* 2009 Feb;33(2):127-33.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19418834>
28. Ramon J, Rimon U, Garniek A, Golan G, Bensaid P, Kitrey ND, Nadu A, Dotan ZA. Renal angiomyolipoma: long-term results following selective arterial embolization. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1155-61.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18440125>
29. Nelson CP, Sanda MG. Contemporary diagnosis and management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 2002 Oct;168 (4 Pt 1):1315-25.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352384>
30. Oesterling JE, Fishamr EK, Goldman SM, Masrhall FF. The management of renal angiomyolipoma. *J Urol* 1986 Jun;135(6):1121-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3520013>
31. Sooriakumaran P, Gibbs P, Coughlin G, Attard V, Elmslie F, Kingswood C, Taylor J, Corbishley C, Patel U, Anderson C. Angiomyolipomata: challenges, solutions, and future prospects based on over 100 cases treated. *BJU Int* 2010 Jan;105(1):101-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19493268>
32. Amin MB, Gupta R, Ondrej H, McKenney JK, Michal M, Young AN, Paner GP, Junker K, Epstein JI. Primary thyroid-like follicular carcinoma of the kidney: report of 6 cases of a histologically distinctive adult renal epithelial neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2009 Mar;33(3):393-400.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047894>
33. Michal M, Hes O, Nemcová J, Šíma R, Kuroda N, Bulimbasic S, Franco M, Sakaida N, Danis D, Kazakov DV, Ohe C, Hora M. Renal angiomyoadenomatous tumor: morphologic, immunohistochemical and molecular genetic study of a new entity. *Virchow Arch* 2009 Jan;454(1):89- 99.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020896>
34. Yang XJ, Zhou M, Hes O, Shen S, Li R, Lopez J, Shah RB, Yang Y, Chuang ST, Lin F, Tretiakova MM, Kort EJ, Teh BT. Tubulocystic carcinoma of the kidney: clinicopathologic and molecular characterization. *Am J Surg Pathol* 2008 Feb;32(2):177-87.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18223319>

6. TRATAMIENTO DEL CR LOCALIZADO

6.1 Nefrectomía parcial

La nefrectomía parcial por un CR localizado depara un resultado oncológico semejante al de la cirugía radical (1-5). Sin embargo, no resulta apropiada en algunos pacientes con CR localizado debido a:

- crecimiento de un tumor localmente avanzado
- la resección parcial no es viable técnicamente porque el tumor presenta una localización desfavorable
- deterioro importante de la salud general del paciente.

En estos casos, el tratamiento curativo de referencia sigue siendo la nefrectomía radical, que supone la extirpación del riñón afectado por el tumor. La resección completa del tumor primario mediante cirugía abierta (6, 7) o laparoscópica (8-13) ofrece una posibilidad razonable de curar la enfermedad.

6.1.1 Intervenciones asociadas

6.1.1.1 Suprarrenalectomía

La suprarrenalectomía no está indicada en las situaciones siguientes (14-22):

- La estadificación preoperatoria del tumor (TC, RM) muestra una glándula suprarrenal normal.
- Los hallazgos intraoperatorios no revelan indicios de la presencia de un nódulo en la glándula suprarrenal sospechoso de ser metastásico.
- No hay datos de invasión directa de la glándula suprarrenal por un tumor grande ubicado en el polo superior.

6.1.1.2 Linfadenectomía

No parece que una linfadenectomía ampliada o radical mejore la supervivencia a largo plazo tras una nefrectomía por tumor (23). Así pues, a efectos de estadificación, la linfadenectomía puede limitarse a la región del hilio. En los pacientes con adenopatías palpables o detectadas mediante TC debe practicarse una resección de los ganglios linfáticos afectados para obtener información suficiente en cuanto a estadificación.

6.1.1.3 Embolización

La práctica de una embolización tumoral antes de la nefrectomía carece de beneficios (24-26). En los pacientes que no son candidatos a la cirugía, o que presentan una enfermedad inoperable, la embolización puede controlar síntomas tales como hematuria macroscópica o dolor en el flanco (27-31). La embolización antes de la resección de metástasis óseas o vertebrales hipervasculares puede reducir la hemorragia intraoperatoria (32-34). En determinados pacientes con metástasis óseas o paravertebrales dolorosas, la embolización contribuye a aliviar los síntomas (35).

6.1.1.4 Conclusiones

Los pacientes con CR en estadio bajo (T1) deben someterse a una nefrectomía parcial. La nefrectomía radical ya no es el tratamiento de referencia en estos casos (1-5) (grado de comprobación científica: 2b).

No se recomienda la suprarrenalectomía, siempre que una TC preoperatoria muestre que la glándula suprarrenal es normal y que los hallazgos intraoperatorios no indiquen una diseminación metastásica intrasuprarrenal o una invasión directa de la glándula suprarrenal por un tumor grande ubicado en el polo superior (14-22) (grado de comprobación científica: 3).

La linfadenectomía ampliada no mejora la supervivencia en los pacientes con CR y debe quedar limitada a fines de estadificación con disección de los ganglios linfáticos palpables y agrandados (23) (grado de comprobación científica: 1b).

Los CR con trombos tumorales se acompañan de un estadio y un grado de enfermedad más altos (grado de comprobación científica: 2b). Las metástasis a distancia y ganglionares son el doble de frecuentes en estos pacientes (grado de comprobación científica: 3). El aumento de la agresividad biológica de la enfermedad tiene una mayor influencia en el pronóstico clínico que la extensión craneal de un trombo intracavo (36-40) (grado de comprobación científica: 3).

6.1.1.5 Recomendación	GR
<ul style="list-style-type: none">El tratamiento quirúrgico es la única opción de tratamiento curativo del CR. En los tumores T1 ha de practicarse una nefrectomía parcial siempre que sea posible. La linfadenectomía ampliada no mejora la supervivencia y queda limitada a fines de estadificación	A
<ul style="list-style-type: none">La suprarrenalectomía (junto con nefrectomía) no es necesaria en la mayoría de los pacientes, salvo que exista un tumor grande en el polo superior y sea probable la invasión directa de la glándula suprarrenal o cuando no pueda descartarse una glándula suprarrenal normal.	B
<ul style="list-style-type: none">La embolización puede ser una estrategia paliativa beneficiosa en los pacientes que no son candidatos a la cirugía y que manifiestan hematuria masiva o dolor en el flanco	C

6.1.2 Indicaciones de la nefrectomía parcial

Las indicaciones habituales de la nefrectomía parcial se dividen en las siguientes categorías:

- absolutas: un solo riñón anatómico o funcional
- relativas: el riñón contralateral funcionando se encuentra afectado por un proceso que podría deteriorar la función renal en el futuro
- optativas: CR unilateral localizado con riñón contralateral sano.

Las indicaciones relativas comprenden formas hereditarias de CR, que entrañan un riesgo elevado de desarrollar un tumor en el riñón contralateral.

En las indicaciones optativas, la nefrectomía parcial por tumores de diámetro limitado (T1a) depara unas tasas de supervivencia sin recidivas y a largo plazo similares a las observadas después de la cirugía radical (1-5, 41, 42) (grado de comprobación científica: 2b). En caso de tumores de mayor tamaño (T1b), la nefrectomía parcial ha demostrado viabilidad y seguridad oncológica en pacientes cuidadosamente seleccionados (43-47).

6.1.3 Complicaciones

- Las tasas de complicaciones observadas con la nefrectomía parcial son algo más altas, aunque siguen siendo tolerables en comparación con la nefrectomía radical (48) (grado de comprobación científica: 1b).
- La nefrectomía parcial practicada por indicaciones absolutas en lugar de optativas entraña una mayor tasa de complicaciones y un mayor riesgo de recidivas locales, debido probablemente al mayor tamaño del tumor (49-51) (grado de comprobación científica: 3).

6.1.4 Pronóstico

- En los pacientes con un tumor renal solitario esporádico de 4-5 cm de diámetro máximo y un riñón contralateral normal, la función renal a largo plazo se conserva mejor con una nefrectomía parcial (52).
- Hay indicios sólidos de que, debido a una mejor conservación de la función renal, la nefrectomía parcial depara una mayor supervivencia global que la nefrectomía radical (53-55) (grado de comprobación científica: 3).
- Cuando se reseca completamente el tumor, el grosor del borde quirúrgico no influye en la probabilidad de recidiva local (56-58) (grado de comprobación científica: 3).

6.1.5 Conclusiones

- La nefrectomía parcial conlleva una tasa de complicaciones algo mayor que la cirugía radical.
- Sin embargo, la nefrectomía parcial es una intervención segura desde el punto de vista oncológico. Cuando es técnicamente viable, la nefrectomía parcial se considera el tratamiento de referencia del CR en estadio T1a/b (1-5, 41-47).
- A largo plazo, la nefrectomía parcial da lugar a una mejor conservación de la función renal, una disminución de la mortalidad global y una reducción de la frecuencia de episodios cardiovasculares (53-55).

6.1.6 Recomendaciones	GR
• Cuando es técnicamente viable, la nefrectomía parcial es la intervención de referencia para tratar los tumores renales solitarios de hasta 7 cm de diámetro	A
• Un borde quirúrgico mínimo sin tumor tras la resección parcial de un CR es suficiente para evitar recidivas locales	B
• Hay un mayor riesgo de recidiva intrarrenal en los tumores más grandes (> 7 cm) tratados mediante nefrectomía parcial, o cuando existe un borde positivo. En estos pacientes hay que intensificar el seguimiento	C

6.2 Cirugía laparoscópica

Desde su introducción, la nefrectomía laparoscópica por un CR se ha convertido en una técnica quirúrgica consolidada en todo el mundo. Se practique por vía retroperitoneal o transperitoneal, el abordaje laparoscópico debe seguir los principios oncológicos establecidos para la cirugía abierta.

6.2.1 Nefrectomía radical laparoscópica

La nefrectomía radical laparoscópica es el tratamiento de referencia de los pacientes con tumores T2 y masas renales más pequeñas no tratables mediante nefrectomía parcial (59-63). Los datos de resultados a largo plazo indican que la nefrectomía radical laparoscópica depara una supervivencia sin cáncer equivalente a la de la nefrectomía radical abierta (10, 12, 13, 61, 62, 64-68).

6.2.1.1 Conclusiones

- Parece que la nefrectomía radical laparoscópica se acompaña de una menor morbilidad que la cirugía abierta, aunque esto se basa únicamente en algunos estudios en los que se empleó una evaluación normalizada de la calidad de vida (69) (grado de comprobación científica: 3)
- Las tasas de control tumoral parecen equivalentes para los tumores T1-T2 (10, 12, 13, 61, 62, 64-68) (grado de comprobación científica: 3)

6.2.1.2 Recomendaciones	GR
• La nefrectomía radical laparoscópica se recomienda en el CR T2	B
• No debe practicarse una nefrectomía radical laparoscópica en los pacientes con tumores T1 en los que está indicada una resección parcial	B

6.2.2 Nefrectomía parcial laparoscópica

En manos expertas y con pacientes seleccionados, la nefrectomía parcial laparoscópica es una alternativa a la nefrectomía parcial abierta. La indicación óptima de la nefrectomía parcial laparoscópica es un tumor renal relativamente pequeño y periférico (4).

Durante la resección parcial laparoscópica, el tiempo de isquemia intraoperatoria es mayor que con la nefrectomía parcial abierta (4, 70, 71). La función renal a largo plazo depende del tiempo de isquemia intraoperatoria (72).

La nefrectomía parcial laparoscópica depara una mayor tasa de complicaciones que la cirugía abierta. Sin embargo, el resultado oncológico en las series disponibles con un seguimiento limitado parece similar al obtenido con la nefrectomía parcial abierta (4, 73, 74).

En los pacientes con un solo riñón, la nefrectomía parcial laparoscópica conlleva un tiempo de isquemia caliente prolongado y una mayor tasa de complicaciones. Hay más probabilidades de que se necesite diálisis transitoria o permanente (4, 72, 75).

6.2.2.1 Nefrectomía parcial con asistencia robótica

La nefrectomía parcial con asistencia robótica es una nueva técnica que aún está en fase de evaluación (76-80).

6.2.2.2 Conclusión

La nefrectomía parcial mediante cirugía laparoscópica es viable técnicamente (grado de comprobación científica: 2b).

6.2.3 Recomendaciones	GR
• La nefrectomía parcial abierta sigue siendo el tratamiento de referencia	C
• La nefrectomía parcial laparoscópica ha de ser practicada por cirujanos experimentados	C
• La resección parcial abierta se recomienda en los casos de masas renales en un solo riñón	C

6.3 Abordajes terapéuticos como alternativa a la cirugía

6.3.1 Vigilancia

En los pacientes que presentan masas renales pequeñas y son objeto de vigilancia activa parece que no existe correlación alguna entre la progresión local del tumor y un mayor riesgo de enfermedad

metastásica. Los resultados oncológicos a corto y medio plazo indican que se trata de una estrategia adecuada para controlar inicialmente masas renales pequeñas seguida, en caso necesario, de tratamiento por progresión (73, 81, 82).

6.3.2 Técnicas percutáneas

Entre las alternativas propuestas al tratamiento quirúrgico del CR figuran técnicas percutáneas y mínimamente invasoras guiadas por imagen, por ejemplo, ablación por radiofrecuencia (ARF) percutánea, crioblación, ablación con microondas, ablación con láser y ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad (UCAI) (grado de comprobación científica: 2b).

Las posibles ventajas de éstas y otras técnicas comprenden una menor morbilidad, el tratamiento ambulatorio y la capacidad de tratar a candidatos quirúrgicos de alto riesgo (grado de comprobación científica: 2b).

Las indicaciones de las técnicas mínimamente invasoras, como la ARF, son:

- lesiones corticales renales pequeñas, identificadas de manera fortuita, en pacientes ancianos
- pacientes con predisposición genética a desarrollar tumores múltiples
- pacientes con tumores bilaterales
- pacientes con un solo riñón y un riesgo elevado de pérdida completa de la función renal tras la resección quirúrgica del tumor (grado de comprobación científica: 2b).

Entre las contraindicaciones de los procedimientos mencionados destacan:

- esperanza de vida escasa, inferior a 1 año
- metástasis múltiples
- baja posibilidad de éxito del tratamiento debido al tamaño o localización del tumor. En general, no suelen recomendarse técnicas de ablación por vía percutánea en los tumores > 3 cm o los ubicados en el hilio, cerca de la porción proximal del uréter o el sistema colector central.

Entre las contraindicaciones absolutas figuran:

- coagulopatías irreversibles
- inestabilidad médica grave, como sepsis.

6.3.2.1 Ablación por radiofrecuencia y crioblación

De todas las técnicas disponibles de ablación, la ARF y la crioblación son las que se han investigado más intensamente en cuanto a aplicabilidad práctica, tasa de complicaciones y seguridad oncológica.

Antes de aplicar una técnica de ablación debe realizarse una biopsia previa al tratamiento para aclarar la histología de la masa renal. La bibliografía existente indica que la afección se desconoce en una proporción significativamente mayor de los pacientes que se someten a ARF (40 %), en comparación con el 25 % de los tratados con crioterapia.

En comparación con la ARF, es más probable que la crioblación se practique por vía laparoscópica. La vía laparoscópica es más eficaz, pero conlleva una mayor tasa de complicaciones. Resulta necesario repetir la ablación con mayor frecuencia tras la ARF. La progresión local del tumor es significativamente mayor con la ARF. La supervivencia específica del cáncer con la crioterapia y la ARF es menor que con los procedimientos quirúrgicos (83-86).

6.3.2.2 Conclusiones

- La radiofrecuencia y la crioblación son las únicas técnicas mínimamente invasoras para el tratamiento de tumores renales pequeños con datos de seguimiento intermedios.
- Aunque sigue sin conocerse la eficacia oncológica, los datos disponibles indican firmemente que la crioblación, cuando se realiza por vía laparoscópica, se acompaña de menos retratamientos y mejora el control local del tumor en comparación con la ARF (grado de comprobación científica: 3).

- En la ARF y la crioblación, las tasas de recidivas son mayores que con la nefrectomía parcial (83-86) (grado de comprobación científica: 3).

6.3.2.3 Recomendaciones	GR
<ul style="list-style-type: none"> • En los pacientes con tumores pequeños o comorbilidad importante que no son candidatos a la cirugía debe contemplarse la práctica de una técnica de ablación, por ejemplo, crioterapia y ablación por radiofrecuencia 	A
<ul style="list-style-type: none"> • Como norma, ha de realizarse una biopsia previa al tratamiento 	C
<ul style="list-style-type: none"> • Otras técnicas percutáneas y mínimamente invasoras guiadas por imagen, como la ablación con microondas, la ablación con láser y la ablación con ultrasonidos centrados de alta intensidad, siguen siendo de carácter experimental. La experiencia adquirida con la ablación por radiofrecuencia y la crioblación debe tenerse en cuenta al emplear estas técnicas relacionadas 	B

6.4 Tratamiento adyuvante

Los indicios actuales de que la vacunación antitumoral adyuvante podría mejorar la supervivencia sin progresión en subgrupos seleccionados de pacientes sometidos a una nefrectomía por carcinomas renales T3 han de confirmarse en relación con su repercusión en la supervivencia global (grado de comprobación científica: 1b) (87-91). Cabe la posibilidad de que los algoritmos pronósticos identifiquen a los pacientes con probabilidades de obtener los mayores beneficios clínicos de la vacunación adyuvante.

6.4.1 Conclusión

El tratamiento adyuvante con citocinas no mejora la supervivencia tras la nefrectomía (grado de comprobación científica: 1b).

6.4.2 Recomendación
Salvo en ensayos clínicos controlados, no hay indicaciones del tratamiento adyuvante después de la cirugía (grado de recomendación: A).

6.5 Tratamiento quirúrgico del CR metastático (nefrectomía por tumor)

La nefrectomía por tumor sólo es curativa cuando pueden extirparse todos los focos tumorales durante la intervención. En la mayoría de los pacientes con enfermedad metastásica, la nefrectomía por tumor es paliativa y resultan necesarios otros tratamientos sistémicos. En un metaanálisis de dos estudios aleatorizados, en los que se comparó la nefrectomía combinada con inmunoterapia con la inmunoterapia aislada, se constató una mayor supervivencia a largo plazo en los pacientes sometidos a una nefrectomía por tumor (92). La nefrectomía en pacientes con metástasis está indicada en aquellos que son adecuados para la cirugía y tienen un buen estado funcional (93). Actualmente, sólo se dispone de datos limitados sobre la utilidad de la nefrectomía citorreductora combinada con medicamentos dirigidos.

6.5.1 Conclusión

La nefrectomía por tumor en combinación con interferón-alfa (IFN-alfa) mejora la supervivencia de los pacientes con CR metastático (CRm) y buen estado funcional (grado de comprobación científica: 1b).

6.5.2 Recomendación
La nefrectomía por tumor se recomienda en los pacientes con CR metastático y buen estado funcional en combinación con IFN-alfa (grado de recomendación: A).

6.6 Resección de metástasis

La resección completa de las lesiones metastásicas contribuye a mejorar el pronóstico clínico. La inmunoterapia, cuando se ha realizado una resección completa de las lesiones metastásicas o de recidivas locales aisladas, no contribuye a mejorar el pronóstico clínico (grado de comprobación científica: 2b) (93-97).

6.6.1 Conclusión

La metastasectomía tiene una utilidad definida en los pacientes con CR a fin de mejorar el pronóstico clínico (grado de comprobación científica: 3). Por consiguiente, la posibilidad de metastasectomía ha de reevaluarse de manera continua, incluso junto con un tratamiento sistémico dirigido.

6.6.2 Recomendación

En los pacientes con diseminación metastásica sincrónica ha de realizarse una metastasectomía cuando la enfermedad es resecable y el paciente tiene un buen estado funcional. El pronóstico clínico es peor en los que se someten a cirugía por metástasis metacrónicas. Ha de realizarse una metastasectomía en los pacientes con lesiones metastásicas residuales y resecables que han respondido previamente a la inmunoterapia o con un número limitado (lesión solitaria) de metástasis metacrónicas a fin de mejorar el pronóstico (grado de recomendación: B).

6.7 Radioterapia de metástasis del CR

La radioterapia puede emplearse en pacientes sintomáticos seleccionados con lesiones cerebrales u óseas irresecables que no responden a tratamientos sistémicos (98, 99).

6.7.1 Conclusión

La radioterapia de metástasis del CR puede producir un alivio significativo de los síntomas, con reducción del dolor, por ejemplo, un foco óseo aislado (grado de comprobación científica: 2b).

6.7.2 Recomendación

En casos individuales, la radioterapia para tratar metástasis cerebrales (irradiación cerebral total o técnica estereotáxica) y lesiones óseas puede producir un alivio de los síntomas debidos al CRm (grado de recomendación: B) (100, 101).

6.8 Bibliografía

1. Raz O, Mendlovic S, Shilo Y, Leibovici D, Sandbank J, Lindner A, Zisman A. Positive surgical margins with renal cell carcinoma have a limited influence on long-term oncological outcomes of nephron sparing surgery. *Urology* 2009 Nov 4. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19896179>
2. Marszalek M, Meixl H, Polajnar M, Rauchenwald M, Jeschke K, Madersbacher S. Laparoscopic and open partial nephrectomy: a matched-pair comparison of 200 patients. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1171-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19232819>
3. Peycelon M, Hupertan V, Comperat E, Renard-Penna R, Vaessen C, Conort P, Bitker MO, Chartier- Kastler E, Richard F, Rouprêt M. Long-term outcomes after nephron sparing surgery for renal cell carcinoma larger than 4 cm. *J Urol* 2009 Jan;181(1):35-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012929>
4. Gill IS, Kavoussi LR, Lane BR, Blute ML, Babineau D, Colombo JR Jr, Frank I, Permpongkosol S, Weight CJ, Kaouk JH, Kattan MW, Novick AC. Comparison of 1,800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors. *J Urol* 2007 Jul;178(1):41-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17574056>
5. Delakas D, Karyotis I, Daskalopoulos G, Terhorst B, Lymberopoulos S, Cranidis A. Nephronsparing surgery for localized renal cell carcinoma with a normal contralateral kidney: a European three-center experience. *Urology* 2002 Dec;60(6):998-1002.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12475657>
6. Tsui KH, Shvarts O, Smith RB, Figlin RA, deKernion JB, Beldegrun A. Prognostic indicators for renal cell carcinoma: a multivariate analysis of 643 patients using the revised 1997 TNM staging criteria. *J Urol* 2000 Apr;163(4):1090-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10737472>.
 7. Javidan J, Stricker HJ, Tamboli P, Amin MB, Peabody JO, Deshpande A, Menon M, Amin MB. Prognostic significance of the 1997 TNM classification of renal cell carcinoma. *J Urol* 1999 Oct;162(4):1277-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10492179>
 8. Cadeddu JA, Ono Y, Clayman RV, Barrett PH, Janetschek G, Fentie DD, McDougall EM, Moore RG, Kinukawa T, Elbahnasy AM, Nelson JB, Kavoussi LR. Laparoscopic nephrectomy for renal cell cancer: evaluation of efficacy and safety: a multicenter experience. *Urology* 1998 Nov;52(5):773-7
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9801097>
 9. Luo JH, Zhou FJ, Xie D, Zhang ZL, Liao B, Zhao HW, Dai YP, Chen LW, Chen W. Analysis of longterm survival in patients with localized renal cell carcinoma: laparoscopic versus open radical nephrectomy. *World J Urol* 2009 Nov 15. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19916010>
 10. 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 Mar;177(3):862-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17296361>
 11. Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD, Ono Y, McDougall EM, Clayman RV. Long-term followup after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2002 Mar;167(3):1257-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832709>
 12. Gabr AH, Gdor Y, Strobe SA, Roberts WW, Wolf JS Jr. Patient and pathologic correlates with perioperative and long-term outcomes of laparoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2009 Sep;74(3):635-40.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616826>
 13. Berger A, Brandina R, Atalla MA, Herati AS, Kamoi K, Aron M, Haber GP, Stein RJ, Desai MM, Kavoussi LR, Gill IS. Laparoscopic radical nephrectomy for renal cell carcinoma: oncological outcomes at 10 years or more. *J Urol* 2009 Nov;182(5):2172-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19758651>.
 14. Lane BR, Tiong HY, Campbell SC, Fergany AF, Weight CJ, Larson BT, Novick AC, Flechner SM. Management of the adrenal gland during partial nephrectomy. *J Urol* 2009;181(6):2430-6: discussion 2436-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371896>
 15. Tsui KH, Shvarts O, Barbaric Z, Figlin R, de Kernion JB, Beldegrun A. Is adrenalectomy a necessary component of radical nephrectomy? UCLA experience with 511 radical nephrectomies. *J Urol* 2000;163(2):437-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647649>
 16. Kobayashi T, Nakamura E, Yamamoto S, Kamoto T, Okuno H, Terai A, Kakehi Y, Terachi T, Fujikawa K, Fukuzawa S, Takeuchi H, Ogawa O. Low incidence of ipsilateral adrenal involvement and recurrences in patients with renal cell carcinoma undergoing radical nephrectomy: a retrospective analysis of 393 patients. *Urology* 2003 Jul;62(1):40-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12837419>
 17. Kuczyk M, Wegener G, Jonas U. The therapeutic value of adrenalectomy in case of solitary metastatic spread originating from primary renal cell cancer. *Eur Urol* 2005 Aug;48(2):252-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15936136>
 18. Alamdari FI, Ljungberg B. Adrenal metastasis in renal cell carcinoma: a recommendation for adjustment of the TNM staging system. *Scand J Urol Nephrol* 2005;39(4):277-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16118103>
 19. von Knobloch R, Seseke F, Riedmiller H, Gröne HJ, Walthers EM, Kälble T. Radical nephrectomy for renal cell carcinoma: is adrenalectomy necessary? *Eur Urol* 1999 Oct;36(4):303-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10473989>
 20. Paul R, Mordhorst J, Leyh H, Hartung R. Incidence and outcome of patients with adrenal metastases of renal cell cancer. *Urology* 2001 May;57(5):878-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11337286>

21. von Knobloch R, Schrader AJ, Walthers EM, Hofmann R. Simultaneous adrenalectomy during radical nephrectomy for renal cell carcinoma will not cure patients with adrenal metastasis. *Urology* 2009 Feb;73(2):333-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038420>
22. Kuczyk M, Münch T, Machtens S, Bokemeyer C, Wefer A, Hartmann J, Kollmannsberger C, Kondo M, Jonas U. The need for routine adrenalectomy during surgical treatment for renal cell cancer: the Hannover experience. *BJU Int* 2002 Apr;89(6):517-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11942955>
23. Blom JH, van Poppel H, Maréchal JM, Jacqmin D, Schröder FH, de Prijck L, Sylvester R; EORTC Genitourinary Tract Cancer Group. 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 Jan;55(1):28-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18848382>
24. May M, Brookman-Amisshah S, Pflanz S, Roigas J, Hoschke B, Kendel F. Pre-operative renal arterial embolisation does not provide survival benefit in patients with radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *Br J Radiol* 2009 Aug;82(981):724-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255117>
25. Subramanian VS, Stephenson AJ, Goldfarb DA, Fergany AF, Novick AC, Krishnamurthi V. Utility of preoperative renal artery embolization for management of renal tumors with inferior vena caval thrombi. *Urology* 2009 Jul;74(1):154-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19428069>
26. Baird AD, Woolfenden KA, Desmond AD, Fordham MV, Parsons KF. Outcome and survival with nonsurgical management of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 May;91:600-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12699467>
27. Maxwell NJ, Saleem Amer N, Rogers E, Kiely D, Sweeney P, Brady AP. Renal artery embolization in the palliative treatment of renal carcinoma. *Br J Radiol* 2007 Feb;80(950):96-102.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17495058>
28. Munro NP, Woodhams S, Nawrocki JD, Fletcher MS, Thomas PJ. The role of transarterial embolization in the treatment of renal cell carcinoma. *BJU Int* 2003 Aug;92(3):240-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12887475>
29. Serafin Z, Karolkiewicz M, Strze niewski P, Lasek W, Bryczkowski M, Wolski Z. Palliative percutaneous kidney embolization with enbucrilate in patients with renal cell carcinoma: safety and symptom control. *Med Sci Monit* 2007 May;13 Suppl:98-104.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507893>
30. Hallscheidt P, Besharati S, Noeldge G, Haferkamp A, Lopez R, Kauffmann GW. Preoperative and palliative embolization of renal cell carcinomas: follow-up of 49 patients. *Rofo* 2006 Apr;178(4):391-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16612730>
31. Lamb GW, Bromwich EJ, Vasey P, Aitchison M. Management of renal masses in patients medically unsuitable for nephrectomy—natural history, complications and outcome. *Urology* 2004 Nov;64(5):909-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533476>
32. Kickuth R, Waldherr C, Hoppe H, Bonel HM, Ludwig K, Beck M, Triller J. Interventional management of hypervascular osseous metastasis: role of embolotherapy before orthopedic tumor resection and bone stabilization. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Dec;191(6):W240-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19020210>
33. Scirmer CM, Malek AM, Kwan ES, Hoit DA, Weller SJ. Preoperative embolization of hypervascular spinal metastases using percutaneous direct injection with n-butyl cyanoacrylate: technical case report. *Neurosurgery* 2006 Aug;59(2):E431-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16883157>
34. Guzman R, Dubach-Schwizer S, Heini P, Lovblad KO, Kalbermatten D, Schroth G, Remonda L. Preoperative transarterial embolization of vertebral metastases. *Eur Spine J* 2005 Apr;14(3):263-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15378414>
35. Forauer AR, Kent E, Cwikiel W, Esper P, Redman B. Selective palliative transcatheter embolization of bony metastases from renal cell carcinoma. *Acta Oncol* 2007;46(7):1012-18.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17851849>

36. Martin GL, Castle EP, Martin AD, Desai PJ, Lallas CD, Ferrigni RG, Andrews PE. Outcomes of laparoscopic radical nephrectomy in the setting of vena caval and renal vein thrombus: seven-year experience. *J Endourol* 2008 Aug;22(8):1681-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18657033>
37. Wagner B, Patard JJ, Méjean A, Bensalah K, Verhoest G, Zigeuner R, Ficarra V, Tostain J, Mulders P, Chautard D, Descotes JL, de la Taille A, Salomon L, Prayer-Galetti T, Cindolo L, Valéri A, Meyer N, Jacqmin D, Lang H. Prognostic value of renal vein and inferior vena cava involvement in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2):452-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18692951>
38. Kuczyk M. Clinical outcome of renal cell cancer patients subjected to the simultaneous removal of the primary tumour and an intracaval thrombosis. *Eur Urol* 2006 Aug;50(2):310.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18219721>
39. Kuczyk MA, Münch T, Machtens S, Grünwald V, Jonas U. The impact of extracorporeal circulation on therapy-related mortality and long-term survival of patients with renal cell cancer and intracaval neoplastic extension. *World J Urol* 2002 Sep;20(4):227-31.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12215851>
40. Kuczyk MA, Bokemeyer C, Köhn G, Stief CG, Machtens S, Truss M, Höfner K, Jonas U. Prognostic relevance of intracaval neoplastic extension for patients with renal cell cancer. *Br J Urol* 1997 Jul;80(1):18-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9240174>
41. Becker F, Siemer S, Humke U, Hack M, Ziegler M, Stöckle M. Elective nephron-sparing surgery should become standard treatment for small unilateral renal cell carcinoma: long-term survival data of 216 patients. *Eur Urol* 2006 Feb;49(2):308-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16359779>
42. Matin SF, Gill IS, Worley S, Novick AC. Outcome of laparoscopic radical and open partial nephrectomy for the sporadic 4 cm or less renal tumor with a normal contralateral kidney. *J Urol* 2002 Oct;168:1356-9; discussion 1359-60.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12352392>
43. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Weaver AL, Zincke H. Nephron sparing surgery for appropriately selected renal cell carcinoma between 4 and 7 cm results in outcome similar to radical nephrectomy. *J Urol* 2004 May;171(3):1066-70.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767272>
44. Margulis V, Tamboli P, Jacobsohn KM, Swanson DA, Wood CG. Oncological efficacy and safety of nephron-sparing surgery for selected patients with locally advanced renal cell carcinoma. *BJU Int* 2007;100(6):1235-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17979923>
45. Simmons MN, Weight CJ, Gill IS. Laparoscopic radical versus partial nephrectomy for tumors >4 cm: intermediate-term oncologic and functional outcomes. *Urology* 2009 May;73(5):1077-82.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19394509>
46. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Beldegrun AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5, quiz 2435.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
47. Thompson RH, Siddiqui S, Lohse CM, Leibovich BC, Russo P, Blute ML. Partial versus radical nephrectomy for 4 to 7 cm renal cortical tumors. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2601-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19836797>
48. Van Poppel H, Da Pozzo L, Albrecht W, Matveev V, Bono A, Borkowski A, Marechal JM, Klotz L, Skinner E, Keane T, Claessens I, Sylvester R; European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC); National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG); Southwest Oncology Group (SWOG); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). A prospective randomized EORTC intergroup phase 3 study comparing the complications of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2007 Jun 51(6):1606-15.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17140723>

49. Thompson RH, Frank I, Lohse CM, Saad IR, Fergany A, Zincke H, Leibovich BC, Blute ML, Novick AC. The impact of ischemia time during open nephron sparing surgery on solitary kidneys: a multiinstitutional study. *J Urol* 2007 Feb;177(2):471-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17222613>
50. Pasticier G, Timsit MO, Badet L, De La Torre Abril L, Halila M, Fassi Fehri H, Colombel M, Martin X. Nephron-sparing surgery for renal cell carcinoma: detailed analysis of complications over a 15-year period. *Eur Urol* 2006 Mar;49(3):485-90.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16443321>
51. Lane BR, Novick AC, Babineau D, Fergany AF, Kaouk JH, Gill IS. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy for tumor in a solitary kidney. *J Urol* 2008 Mar;179(3):847-51; discussion 852.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18221958>
52. McKiernan J, Simmons R, Katz J, Russo P. Natural history of chronic renal insufficiency after partial and radical nephrectomy. *Urology* 2002 Jun;59(6):816-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12031359>
53. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Leibovich BC, Kwon ED, Cheville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared with partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb;179(2):468-71; discussion 472-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
54. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009 Jan;181(1):55-61; discussion 61-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
55. Miller DC, Schonlau M, Litwin MS, Lai J, Saigal CS. Urologic Diseases in America Project. Renal and cardiovascular morbidity after partial or radical nephrectomy. *Cancer* 2008 Feb 1;112(3):511-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18072263>
56. Bensalah K, Pantuck AJ, Rioux-Leclercq N, Thuret R, Montorsi F, Karakiewicz PI, Mottet N, Zini L, Bertini R, Salomon L, Villers A, Soulie M, Bellec L, Rischmann P, De La Taille A, Avakian R, Crepel M, Ferriere JM, Bernhard JC, Dujardin T, Pouliot F, Rigaud J, Pfister C, Albouy B, Guy L, Joniau S, van Poppel H, Lebreton T, Culty T, Saint F, Zisman A, Raz O, Lang H, Spie R, Wille A, Roigas J, Aguilera A, Rambeaud B, Piñeiro LM, Nativ O, Farfara R, Richard F, Roupret M, Doehn C, Bastian PJ, Muller SC, Tostain J, Beldegrun AS, Patard JJ. Positive surgical margin appears to have negligible impact on survival of renal cell carcinomas treated by nephron-sparing surgery. *Eur Urol* 2010 Mar;57(3):466-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359089>
57. Yossepowitch O, Thompson RH, Leibovich BC, Eggener SE, Pettus JA, Kwon ED, Herr HW, Blute ML, Russo P. Positive surgical margins at partial nephrectomy: predictors and oncological outcomes. *J Urol* 2008 Jun;179(6):2158-63.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18423758>
58. Sutherland SE, Resnick MI, Maclennan GT, Goldman HB. Does the size of the surgical margin in partial nephrectomy for renal cell cancer really matter? *J Urol* 2002 Jan;167(1):61-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11743276>
59. Rosoff JS, Raman JD, Sosa RE, Del Pizzo JJ. Laparoscopic radical nephrectomy for renal masses 7 centimeters or larger. *JSL* 2009 Apr-Jun;13(2):148-53.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19660207>
60. Srivastava A, Gupta M, Singh P, Dubey D, Mandhani A, Kapoor R, Kumar A. Laparoscopic radical nephrectomy: a journey from T1 to very large T2 tumors. *Urol Int* 2009;82(3):330-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19440023>
61. Chung SD, Huang KH, Lai MK, Huang CY, Pu YS, Yu HJ, Chueh SC. Long-term follow-up of handassisted laparoscopic radical nephrectomy for organ-confined renal cell carcinoma. *Urology* 2007 Apr;69:652-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445645>
62. Hemal AK, Kumar A, Gupta NP, Kumar R. Oncologic outcome of 132 cases of laparoscopic radical nephrectomy with intact specimen removal for T1-2N0M0 renal cell carcinoma. *World J Urol* 2007 Dec;25:619-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17786453>
63. Burgess NA, Koo BC, Calvert RC, Hindmarsh A, Donaldson PJ, Rhodes M. Randomized trial of laparoscopic v open nephrectomy. *J Endourol* 2007 Jun;21:610-13.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17638555>

64. Nambirajan T, Jeschke S, Al-Zahrani H, Vrabec G, Leeb K, Janetschek G. Prospective randomized controlled study: transperitoneal laparoscopic versus retroperitoneoscopic radical nephrectomy. *Urology* 2004 Nov;64(5):919-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15533478>
65. Permpongkosol S, Chan DY, Link RE, Sroka M, Allaf M, Varkarakis I, Lima G, Jarrett TW, Kavoussi LR. Long-term survival analysis after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2005 Oct;174:1222-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16145374>
66. Wille AH, Roigas J, Deger S, Tüllmann M, Türk I, Loening SA. Laparoscopic radical nephrectomy: techniques, results and oncological outcome in 125 consecutive cases. *Eur Urol* 2004 Apr;45(4):483-8; discussion 488-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15041113>
67. Portis AJ, Yan Y, Landman J, Chen C, Barrett PH, Fentie DD, Ono Y, McDougall EM, Clayman RV. Long-term follow-up after laparoscopic radical nephrectomy. *J Urol* 2002;167(3):1257-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832709>
68. Jiang J, Zheng X, Qin J, Zheng M, Mao Q, Zhang Z, Cai S, Xie L. Health related quality of life after hand-assisted laparoscopic and open radical nephrectomy of renal cell carcinoma. *Int J Nephrol* 2009;41(1):23-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633726>
69. Gettman MT, Napper C, Corwin TS, Cadeddu JA. Laparoscopic radical nephrectomy: prospective assessment of impact of intact versus fragmental removal on postoperative quality of life. *J Endourol* 2002 Feb;(1)16:23-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11890445>
70. Lifshitz DA, Shikanov S, Jeldres C, Deklaj T, Karakiewicz PI, Zorn KC, Eggener SE, Shalhav AL. Laparoscopic partial nephrectomy: predictors of prolonged warm ischemia. *J Urol* 2009 Sep;182:860-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616257>
71. Godoy G, Ramanathan V, Kanofsky JA, O'Malley RL, Tareen BU, Taneja SS, Stifelman MD. Effect of warm ischemia time during laparoscopic partial nephrectomy on early postoperative glomerular filtration rate. *J Urol* 2009 Jun;181(6):2438-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19371905>
72. Lane BR, Babineau DC, Poggio ED, Weight CJ, Larson BT, Gill IS, Novick AC. Factors predicting renal functional outcome after partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Dec;180(6):2363-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18930264>
73. Abou Youssef T, Kassouf W, Steinberg J, Aprikian AG, Laplante MP, Tanguay S. Active surveillance for selected patients with renal masses: updated results with long-term follow-up. *Cancer* 2007 Sep 1;110(5):1010-14.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17628489>
74. Gong EM, Orvieto MA, Zorn KC, Lucioni A, Steinberg GD, Shalhav AL. Comparison of laparoscopic and open partial nephrectomy in clinical T1a renal tumors. *J Endourol* 2008 May;22:953-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18363510>
75. La Rochelle J, Shuch B, Riggs S, Liang LJ, Saadat A, Kabbinavar F, Pantuck A, Beldegrun A. Functional and oncological outcomes of partial nephrectomy of solitary kidneys. *J Urol* 2009 May;181(5):2037-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19298974>
76. Kaouk JH, Goel RK. Single-port laparoscopic and robotic partial nephrectomy. *Eur Urol* 2009 May;55(5):1163-9.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19185415>
77. Kural AR, Atug F, Tufek I, Akpınar H. Robot-assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy: comparison of outcomes. *J Endourol* 2009 Sep;23(9):1491-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19694519>
78. Benway BM, Bhayani SB, Rogers CG, Dulabon LM, Patel MN, Lipkin M, Wang AJ, Stifelman MD. Robot assisted partial nephrectomy versus laparoscopic partial nephrectomy for renal tumors: a multiinstitutional analysis of perioperative outcomes. *J Urol* 2009 Sep;182(3):866-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19616229>
79. Michli EE, Parra RO. Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: initial clinical experience. *Urology* 2009 Feb;73(2):302-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19038432>
80. Deane LA, Lee HJ, Box GN, Melamud O, Yee DS, Abraham JB, Finley DS, Borin JF, McDougall EM, Clayman RV, Ornstein DK. Robotic versus standard laparoscopic partial/wedge nephrectomy: a comparison of intraoperative and perioperative results from a single institution. *J Endourol* 2008 May;22(5):947-52.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18397157>

81. Rais-Bahrami S, Guzzo TJ, Jarrett TW, Kavoussi LR, Allaf ME. Incidentally discovered renal masses: oncological and perioperative outcomes in patients with delayed surgical intervention. *BJU Int* 2009 May;103(10):1355-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19239459>
82. Abouassaly R, Lane BR, Novick AC. Active surveillance of renal masses in elderly patients. *J Urol* 2008 Aug;180(2):505-8; discussion 508-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18550113>
83. Hui GC, Tuncali K, Tatli S, Morrison PR, Silverman SG. Comparison of percutaneous and surgical approaches to renal tumor ablation: metaanalysis of effectiveness and complication rates. *J Vasc Interv Radiol* 2008 Sep;19(9):1311-20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725094>
84. Kunkle DA, Uzzo RG. Cryoablation or radiofrequency ablation of the small renal mass: a metaanalysis. *Cancer* 2008 Nov;113:2671-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18816624>
85. Bird VG, Carey RI, Ayyathurai R, Bird VY. Management of renal masses with laparoscopic-guided radiofrequency ablation versus laparoscopic partial nephrectomy. *J Endourol* 2009 Jan;23(1):81-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19118475>
86. O'Malley RL, Berger AD, Kanofsky JA, Phillips CK, Stifelman M, Taneja SS. A matched-cohort comparison of laparoscopic cryoablation and laparoscopic partial nephrectomy for treating renal masses. *BJU Int* 2007 Feb;99(2):395-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17092288>
87. Hines-Peralta A, Goldberg SN. Review of radiofrequency ablation for renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004 Sep;10(18 Pt 2):6328S-34S. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15448026>
88. Galligioni E, Quaia M, Merlo A, Carbone A, Spada A, Favaro D, Santarossa M, Sacco C, Talamini R. Adjuvant immunotherapy treatment of renal carcinoma patients with autologous tumor cells and bacillus Calmette-Guèrin: five-year results of a prospective randomized study. *Cancer* 1996 Jun;77(12):2560-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8640706>
89. Figlin RA, Thompson JA, Bukowski RM, Vogelzang NJ, Novick AC, Lange P, Steinberg GD, Beldegrun AS. Multicenter, randomized, phase III trial of CD8(+) tumor-infiltrating lymphocytes in combination with recombinant interleukin-2 in metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999 Aug;17(8):2521-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561318>
90. Clark JI, Atkins MB, Urba WJ, Creech S, Figlin RA, Dutcher JP, Flaherty L, Sosman JA, Logan TF, White R, Weiss GR, Redman BG, Tretter CP, McDermott D, Smith JW, Gordon MS, Margolin KA. Adjuvant high-dose bolus interleukin-2 for patients with high-risk renal cell carcinoma: a cytokine working group randomized trial. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3133-40. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12810695>
91. Atzpodien J, Schmitt E, Gertenbach U, Fornara P, Heynemann H, Maskow A, Ecke M, Woltjen HH, Jentsch H, Wieland W, Wandert T, Reitz M; German Cooperative Renal Carcinoma Chemo- Immunotherapy Trials Group (DGCIN). Adjuvant treatment with interleukin-2- and interferonalpha2abased chemoimmunotherapy in renal cell carcinoma post tumour nephrectomy: results of a prospectively randomised trial of the German Cooperative Renal Carcinoma Chemoimmunotherapy Group (DGCIN). *Br J Cancer* 2005 Mar;92(5):843-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15756254>
92. Jocham D, Richter A, Hoffmann L, Iwig K, Fahlenkamp D, Zakrzewski G, Schmitt E, Dannenberg T, Lehmacher W, von Wietersheim J, Doehn C. Adjuvant autologous renal tumour cell vaccine and risk of tumour progression in patients with renal-cell carcinoma after radical nephrectomy: phase III, randomised controlled trial. *Lancet* 2004 Feb;363(9409):594-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14987883>
93. Flanigan RC, Mickisch G, Sylvester R, Tangen C, Van Poppel H, Crawford ED. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. *J Urol* 2004 Mar;171(3):1071-6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14767273>
94. Ljungberg B, Landberg G, Alamdari FI. Factors of importance for prediction of survival in patients with metastatic renal cell carcinoma, treated with or without nephrectomy. *Scand J Urol Nephrol* 2000 Aug;34(4):246-51. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095082>

95. Pongracz N, Zimmerman R, Kotz R. Orthopaedic management of bony metastases of renal cancer. *Semin Surg Oncol* 1988;4(2):139-42.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3393777>
96. Tongaonkar HB, Kulkarni JN, Kamat MR. Solitary metastases from renal cell carcinoma: a review. *J Surg Oncol* 1992 Jan;49(1):45-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1548881>
97. van der Poel HG, Roukema JA, Horenblas S, van Geel AN, Debruyne FM. Metastasectomy in renal cell carcinoma: A multicenter retrospective analysis. *Eur Urol* 1999;35(3):197-203.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10072620>
98. Jackson RJ, Loh SC, Gokaslan ZL. Metastatic renal cell carcinoma of the spine: surgical treatment and results. *J Neurosurg* 2001 Jan;94(1 Suppl):18-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11147860>
99. Fossa SD, Kjolseth I, Lund G. Radiotherapy of metastases from renal cancer. *Eur Urol* 1982;8(6):340-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6183119>
100. Gez E, Libes M, Bar-Deroma R, Rubinov R, Stein M, Kuten A. Postoperative irradiation in localized renal cell carcinoma: the Rambam Medical Center experience. *Tumori* 2002 Nov-Dec;88(6):500-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12597146>
101. Andrews DW, Scott CB, Sperduto PW, Flanders AE, Gaspar LE, Schell MC, Werner-Wasik M, Demas W, Ryj J, Bahary JP, Souhami L, Rotman M, Mehta MP, Curran WJ Jr. Whole brain radiation therapy with or without stereotactic radiosurgery boost for patients with one to three brain metastases: phase III results of the RTOG 9508 randomised trial. *Lancet* 2004 May;363(9422):1665-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15158627>

7. TRATAMIENTO SISTÉMICO DEL CR METASTÁSICO

7.1 Quimioterapia

Dado que los CR se desarrollan a partir de los túbulos proximales, presentan grados elevados de expresión de la proteína de multirresistencia farmacológica, la glucoproteína P, por lo que son resistentes a la mayoría de las quimioterapias. La quimioterapia parece moderadamente eficaz tan sólo cuando se combina 5-fluorouracilo (5FU) con medicamentos inmunoterápicos (1).

7.1.1 Conclusión

5FU en combinación con inmunoterapia parece eficaz en los pacientes con CRm (grado de comprobación científica: 3).

Recomendación	GR
• La quimioterapia en monoterapia no se considera eficaz en los pacientes con CRm	B

7.2 Inmunoterapia

7.2.1 Interferón alfa en monoterapia y combinado con bevacizumab

En estudios aleatorizados se ha demostrado que el IFN-alfa es superior en cuanto a supervivencia al tratamiento hormonal en los pacientes con CRm (2). El IFN-alfa deparó una tasa de respuesta del 6 %-15 %, junto con una disminución del 25 % del riesgo de progresión tumoral y un efecto beneficioso modesto sobre la supervivencia de 3-5 meses en comparación con un equivalente de placebo (3, 4). El efecto positivo del IFN-alfa es especialmente importante en los pacientes con CRm con una histología de células claras, con criterios de riesgo *favorable* de Motzer y exclusivamente con metástasis pulmonares (4). En un estudio aleatorizado prospectivo, el IFN-alfa fue equivalente en cuanto a eficacia a la combinación de IFN-alfa + IL2 + 5FU (5).

Una combinación de bevacizumab + IFN-alfa ha deparado recientemente mayores tasas de respuesta y supervivencia sin progresión en el tratamiento de primera línea en comparación con la monoterapia con IFN-alfa (6). Todos los estudios aleatorizados recientes en que se han comparado medicamentos antiangiogénicos en un contexto de primera línea con la monoterapia con IFN-alfa han demostrado la superioridad de sunitinib, bevacizumab + IFN-alfa o temsirolimus (6-9).

Tabla 9: Criterios del MSKCC (Motzer) para predecir la supervivencia de los pacientes con CR avanzado en función de la presencia o ausencia de 5 factores de riesgo distintos (3).

Factores de riesgo ¹	Punto de corte utilizado
Estado funcional de Karnofsky	< 8
Tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento con IFN- α	< 12 meses
Hemoglobina	< límite inferior del intervalo de referencia del laboratorio
Lactato deshidrogenasa	> 1,5 veces el límite superior del intervalo del laboratorio
Calcemia corregida	> 10,0 mg/dl (2,4 mmol/l)

¹Riesgo favorable (bajo), 0 factores de riesgo; intermedio, 1-2 factores de riesgo; desfavorable (alto) ≥ 3 factores de riesgo.

7.2.1.1 Conclusiones

- La monoterapia con IFN-alfa ya no se recomienda como tratamiento de primera línea del CR (grado de comprobación científica: 1b).
- La monoterapia con IFN-alfa sólo sigue teniendo utilidad en casos seleccionados (buen estado funcional, tipo de células claras, exclusivamente metástasis pulmonares) (grado de comprobación científica: 2).

7.2.2 Interleucina-2

La interleucina-2 (IL-2) se ha utilizado para tratar el CRm desde 1985 con tasas de respuesta variables entre el 7 % y 27 % (9-11).

El régimen óptimo de IL-2 no está claro, pero se han logrado respuestas completas a largo plazo (>10 años) con bolos de IL-2 en dosis altas (12). La toxicidad de IL-2 es mucho mayor que la del IFN-alfa. Tan sólo el CR de células claras responde a la inmunoterapia. El uso de IL-2 no se ha validado en estudios aleatorizados y controlados en comparación con el mejor tratamiento sintomático (4).

7.2.2.1 Conclusiones

- La IL-2 produce más efectos secundarios que el IFN-alfa.
- La IL-2 en dosis altas logra respuestas completas duraderas en un número limitado de pacientes.
- El uso de IL-2 en monoterapia puede contemplarse en pacientes seleccionados con un buen perfil pronóstico.

7.2.2.2 Recomendaciones	GR
• La monoterapia con IFN-alfa o bolos de IL-2 en dosis altas sólo puede recomendarse como tratamiento de primera línea del CR en algunos casos con histología de células claras y factores de buen pronóstico	A
• Bevacizumab + IFN-alfa se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes de riesgo bajo e intermedio. Tan sólo determinados pacientes con CRm que presentan un buen perfil de riesgo e histología de células claras muestran efectos clínicos beneficiosos de la inmunoterapia con IL-2	B

<ul style="list-style-type: none"> Las combinaciones de citocinas, con o sin quimioterapia adicional, no mejoran la supervivencia global en comparación con la monoterapia 	A
---	---

7.3 Medicamentos inhibidores de la angiogenia

Los avances recientes en la biología molecular han conducido al desarrollo de varios medicamentos novedosos para el tratamiento del CRm (tabla 9).

En el CR de células claras esporádico, la acumulación de HIF debida a una inactivación del gen VHL (von Hippel Landau) provoca una hiperexpresión de VEGF y PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), que estimulan la neoangiogenia (13-15). Este proceso contribuye considerablemente al desarrollo y la progresión del CR. En la actualidad, varios medicamentos dirigidos han sido aprobados en los Estados Unidos y en Europa para el tratamiento del CRm:

- sorafenib (Nexavar®)
- sunitinib (Sutent®)
- bevacizumab (Avastin®) en combinación con IFN-alfa
- pazopanib (Votrient®)
- temsirolimus (Torisel®)
- everolimus (Afinitor®).

Varios medicamentos nuevos más dirigidos contra la angiogenia se encuentran en fase de investigación, así como combinaciones de estos medicamentos nuevos entre sí o con citocinas.

7.3.1 Sorafenib

Sorafenib es un inhibidor de varias cinasas por vía oral con actividad frente a Raf 1 serina/treonina cinasa, B-Raf, receptor tipo 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFR-2), receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGFR), tirosina cinasa afín a FMS 3 (FLT-3) y c-KIT. En un ensayo en fase III se comparó sorafenib con placebo después del fracaso de una inmunoterapia sistémica previa o en pacientes que no eran aptos para recibir inmunoterapia. En dicho ensayo se comunicó una mejora de la supervivencia sin progresión de 3 meses a favor de sorafenib (16). Parece que la supervivencia mejora en los pacientes que pasaron de recibir placebo al tratamiento con sorafenib (17).

7.3.2 Sunitinib

Sunitinib es un inhibidor de la oxindol tirosina cinasa (TC). Inhibe selectivamente PDGFR, VEGFR, c-KIT y FLT-3 y tiene actividad antineoplásica y antiangiogénica. En ensayos en fase II con sunitinib en monoterapia de segunda línea en pacientes con CRm se constató una respuesta parcial en el 34 %-40 % de ellos y una enfermedad estable > 3 meses en el 27 %-29 % (18).

En un ensayo en fase III reciente de tratamiento en monoterapia de primera línea en el que se comparó sunitinib con IFN-alfa, sunitinib logró una mayor supervivencia sin progresión que el IFN-alfa (11 frente a 5 meses, $p < 0,000001$). Los resultados indicaron que la monoterapia con IFN-alfa fue inferior a sunitinib en los pacientes de riesgo bajo e intermedio con CRm (19). La supervivencia global fue de 26,4 y 21,8 meses en los grupos de sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ($p = 0,05$) (19). En los pacientes que pasaron de IFN-alfa a sunitinib ($n = 25$), la mediana de la supervivencia fue de 26,4 en comparación con 20,0 meses con sunitinib e IFN-alfa, respectivamente ($p = 0,03$). En los pacientes que no recibieron tratamiento después del estudio, la mediana de la supervivencia global fue de 28,1 meses en el grupo de sunitinib en comparación con 14,1 meses en el de IFN-alfa ($p = 0,003$).

7.3.3 Bevacizumab en monoterapia y bevacizumab + interferón-alfa

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a isoformas del VEGF-A. Bevacizumab, 10 mg/kg cada 2 semanas, en pacientes resistentes a la inmunoterapia aumentó la respuesta global (10 %) y la supervivencia sin progresión en comparación con placebo (20). En un reciente ensayo en fase III doble ciego ($n = 649$) en el CRm se comparó bevacizumab + IFN-alfa con

la monoterapia con IFN-alfa (6). La mediana de la respuesta global fue del 31 % en el grupo de bevacizumab + IFN-alfa y del 13 % en el tratado exclusivamente con IFN-alfa ($p < 0,0001$). La mediana de la supervivencia sin progresión aumentó significativamente de 5,4 meses con IFN-alfa a 10,2 meses con bevacizumab + IFN-alfa ($p < 0,0001$), pero sólo en los pacientes de riesgo bajo e intermedio. No se observó ningún efecto beneficioso en los pacientes de alto riesgo. Aún no se dispone de datos maduros en relación con la supervivencia global.

7.3.4 Pazopanib

Pazopanib es un inhibidor de la angiogenia por vía oral dirigido contra VEGFR, PDGFR y c-KIT. En un ensayo aleatorizado prospectivo de pazopanib comparado con placebo en pacientes con CRm no tratados previamente y pacientes tratados con citocinas se constató una mejora significativa de la supervivencia sin progresión y la respuesta del tumor (9,2 frente a 4,2 meses) (20).

7.3.5 Inhibidores de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos)

7.3.5.1 Temsirolimus

Temsirolimus es un inhibidor específico de mTOR (objetivo de la rapamicina en mamíferos) (21). Se aleatorizó a pacientes con CRm de alto riesgo a recibir tratamiento de primera línea con temsirolimus o IFN-alfa en monoterapia o en combinación. En el grupo de temsirolimus, la supervivencia global fue de 10,9 meses frente a 7,3 meses en el de IFN-alfa ($p < 0,0069$). Sin embargo, la supervivencia global en el grupo de temsirolimus + IFN-alfa no mejoró significativamente (8).

7.3.5.2 Everolimus

Everolimus es un inhibidor de mTOR por vía oral. En un estudio en fase III reciente se comparó everolimus más el mejor tratamiento sintomático (MTS) con placebo más el MTS en pacientes en que había fracasado un tratamiento previo con anti-VEGF-R. La mediana de la supervivencia sin progresión fue de 4 meses con everolimus y de 1,9 meses con placebo ($p < 0,001$) (13, 22).

Tabla 10: Recomendaciones basadas en datos científicos de la EAU de 2010 en relación con el tratamiento sistémico de primera y segunda línea en el CRm.

Tratamiento	Riesgo o tratamiento previo	Medicamento recomendado
• Tratamiento de primera línea	Riesgo bajo o intermedio	Sunitinib
		Bevacizumab + IFN-alfa
		Pazopanib
• Tratamiento de segunda línea	Riesgo alto	Temsirolimus
	Citocina previa	Sorafenib
		Pazopanib
	VEGFR previo	Everolimus
	mTOR(-) previo	Ensayos clínicos

7.3.6 Conclusiones	GCC
• Los inhibidores de la tirosina cinasa (ITC) prolongan la supervivencia sin progresión o la supervivencia global como tratamiento de primera y segunda línea del CRm	1b
• Sorafenib ha demostrado eficacia como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de un tratamiento con citocinas o en pacientes que no son aptos para recibir citocinas	1b
• Sunitinib es más eficaz que el IFN-alfa en tumores de riesgo bajo e intermedio no tratados previamente	1b

• La asociación entre bevacizumab e IFN-alfa es más eficaz que el IFN-alfa en tumores de riesgo bajo e intermedio no tratados previamente	1b
• Pazopanib es superior a placebo en pacientes con CRm no tratados previamente y en pacientes ya tratados con citocinas	1b
• Temsirolimus en monoterapia en pacientes con CRm de riesgo desfavorable es más eficaz que el IFN- α o temsirolimus + IFN-alfa	1b
• Everolimus prolonga la supervivencia sin progresión en los pacientes en que ha fracasado el tratamiento con ITC	
• La utilidad de los medicamentos nuevos aún está en fase de desarrollo y hay estudios de combinación en curso. Hasta ahora, no existen datos que indiquen que los medicamentos nuevos tengan un efecto curativo. Estos compuestos parecen prometedores para estabilizar el CRm durante un período prolongado. Sin embargo, su actividad prometedora ha de sopesarse con respecto a su perfil de toxicidad y la calidad de vida del paciente	4

7.3.7 Recomendaciones relativas al tratamiento sistémico del CR	GR
• Sunitinib se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes de riesgo bajo e intermedio	A
• Bevacizumab + IFN-alfa se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes de riesgo bajo e intermedio	A
• Sorafenib se recomienda como tratamiento de segunda línea del CRm después del fracaso de citocinas	A
• Pazopanib se recomienda como tratamiento de primera línea y después del fracaso de citocinas	A
• Temsirolimus se recomienda como tratamiento de primera línea en pacientes de alto riesgo	A
• Everolimus puede recomendarse como tratamiento de segunda línea tras el fracaso de inhibidores de la tirosina cinasa	A

7.4 Bibliografía

1. Stadler WM, Huo D, George C, Yang X, Ryan CW, Karrison T, Zimmerman TM, Vogelzang NJ. Prognostic factors for survival with gemcitabine plus 5-fluorouracil based regimens for metastatic renal cancer. *J Urol* 2003 Oct;170(4 Pt 1):1141-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14501711>
2. Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Interferon-alpha and survival in metastatic renal carcinoma: early results of a randomised controlled trial. *Medical Research Council Renal Cancer Collaborators. Lancet* 1999 Jan;353(9146):14-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10023944>
3. 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 Jan;20(1):289- 96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11773181>
4. Coppin C, Porzolt F, Awa A, Kumpf J, Coldman A, Wilt T. Immunotherapy for advanced renal cell cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Jan;(1):CD001425.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15674877>
5. Gore ME, Griffin CL, Hancock B, Patel PM, Pyle L, Aitchison M, James N, Oliver RT, Mardiak J, Hussain T, Sylvester R, Parmar MK, Royston P, Mulders PF. Interferon alfa-2a versus combination therapy with interferon alfa-2a, interleukin-2, and fluorouracil in patients with untreated metastatic renal cell carcinoma (MRC RE04/EORTC GU 30012): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010 Feb 20;375(9715):641-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20153039>

6. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, Ravaud A, Bracarda S, Szczylk C, Chevreau C, Filipek M, Melichar B, Bajetta E, Gorbunova V, Bay JO, Bodrogi I, Jagiello-Gruszfeld A, Moore N; AVOREN Trial investigators. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007 Dec;370(9605):2103-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18156031>
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylk C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):115-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215529>
8. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A, Staroslawska E, Sosman J, McDermott D, Bodrogi I, Kovacevic Z, Lesovoy V, Schmidt-Wolf IG, Barbarash O, Gokmen E, O'Toole T, Lustgarten S, Moore L, Motzer RJ; Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 May;356(22):2271-81.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538086>
9. Rosenberg SA, Lotze MT, Yang JC, Topalian SL, Chang A E, Schwartzentruber DJ, Aebersold P, Leitman S, Linehan WM, Seipp CA et al. Prospective randomized trial of high-dose interleukin-2 alone or in conjunction with lymphokine-activated killer cells for the treatment of patients with advanced cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993 Apr;21(85):622-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8468720>
10. 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 Mar;13(3):688-96.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7884429>
11. McDermott DF, Regan MM, Clark JI, Flaherty LE, Weiss GR, Logan TF, Kirkwood JM, Gordon MS, Sosman JA, Ernstoff MS, Tretter CP, Urba WJ, Smith, JW, Margolin KA, Mier JW, Gollob JA, Dutcher JP, Atkins MB. Randomized phase III trial of high-dose interleukin-2 versus subcutaneous interleukin-2 and interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2005 Jan;23(1):133-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15625368>
12. Yang JC, Sherry RM, Steinberg SM, Topalian SL, Schwartzentruber DJ, Hwu P, Seipp CA, Rogers Freezer L, Morton KE, White DE, Liewehr DJ, Merino MJ, Rosenberg SA. Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. *J Clin Oncol* 2003 Aug;21(16):3127-32.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12915604>
13. Patel PH, Chadalavada RS, Chaganti RS, Motzer RJ. Targeting von Hippel-Lindau pathway in renal cell carcinoma. *Clin Cancer Res* 2006 Dec;12(24):7215-20.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17189392>
14. Yang JC, Haworth L, Sherry RM, Hwu P, Schwartzentruber DJ, Topalian SL, Steinberg SM, Chen HX, Rosenberg SA. A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *N Engl J Med* 2003 Jul;349(5):427-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12890841>
15. Patard JJ, Rioux-Leclercq N, Fergelot P. Understanding the importance of smart drugs in renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2006 Apr;49(4):633-43.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481093>
16. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylk C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007 Jan;356(2):125-34.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17215530>
17. Bellmunt J, Négrier S, Escudier B, Awada A, Aapro M; SIOG Taskforce. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: position paper of a SIOG Taskforce. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009 Jan;69(1):64-72.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18774306>
18. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, Hudes GR, Wilding G, Figlin RA, Ginsberg MS, Kim ST, Baum CM, DePrimo SE, Li JZ, Bello CL, Theuer CP, George DJ, Rini BI. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006 Jan;24(1):16-24.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16330672>

19. Figlin RA, Hutson TE, Tomczac P, Michaelson MD, Bukowski RM, Négrier S, Huang X, Kim ST, Chen I, Motzer RJ, et al. Overall survival with sunitinib versus interferon alfa as first-line treatment in metastatic renal-cell carcinoma. ASCO Annual Meeting Proceedings 2008. J Clin Oncol 2008;26(Suppl.):Abstr 5024.
http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895
20. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarbá JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase iii trial. J Clin Oncol. 2010 Jan 25. [Epub ahead of print]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100962>
21. Larkin JM, Eisen T. Kinase inhibitors in the treatment of renal cell carcinoma. Crit Rev Oncol Hematol 2006 Dec;60(3):216-26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16860997>
22. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebowitz D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebocontrolled phase III trial. Lancet 2008 Aug;372(9637):449-56.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18653228>

8. VIGILANCIA DESPUÉS DE UNA NEFRECTOMÍA RADICAL O PARCIAL O DE TRATAMIENTOS DE ABLACIÓN POR CR

8.1 Introducción

La vigilancia después del tratamiento de un CR permite al urólogo controlar e identificar:

- complicaciones postoperatorias
- función renal
- recidiva local tras la nefrectomía parcial o el tratamiento de ablación
- recidiva en el riñón contralateral
- aparición de metástasis.

El método y el momento de realización de las exploraciones se han abordado en numerosas publicaciones. No existe consenso sobre la vigilancia después del tratamiento del CR y, de hecho, no hay pruebas de que un diagnóstico precoz de la recidiva frente a otro más tardío mejore la supervivencia. Sin embargo, el seguimiento es importante para aumentar los conocimientos sobre el CR y debe realizarlo el urólogo, quien debe registrar el tiempo transcurrido hasta la recidiva o la aparición de metástasis.

Las complicaciones postoperatorias y la función renal se evalúan fácilmente mediante la anamnesis, la exploración física y la medición de la creatinina sérica y la FGe. El control a largo plazo repetido de la FGe está indicado cuando hay insuficiencia renal antes de la cirugía o un deterioro postoperatorio. La función renal (1, 2) y la supervivencia sin cáncer (3-5) se pueden optimizar practicando una nefrectomía parcial siempre que sea posible en caso de tumores T1 y 2 (6) (grado de comprobación científica: 3). La recidiva en el lecho tumoral es rara (2,9 %), pero su diagnóstico precoz resulta útil porque el tratamiento más eficaz es la cirugía citorreductora (7, 8). La recidiva en el riñón contralateral también es poco frecuente (1,2 %) y se relaciona con bordes positivos, multifocalidad y grado (9) (grado de comprobación científica: 3).

El motivo de la vigilancia es identificar precozmente las recidivas locales o metástasis. Esto es especialmente importante con los tratamientos de ablación, como la crioterapia y la ablación por radiofrecuencia (ARF). Aun cuando la tasa de recidivas locales es mayor que con la cirugía convencional, todavía puede curarse al paciente mediante el tratamiento de ablación repetido o con nefrectomía radical (10) (grado de comprobación científica: 3). En la enfermedad metastásica, el crecimiento más extenso del tumor puede reducir la posibilidad de resección quirúrgica, que se considera el tratamiento de referencia en los casos de lesiones resecables y preferiblemente solitarias. Además, en el contexto de ensayos clínicos, un diagnóstico precoz de la recidiva tumoral puede mejorar la eficacia de un tratamiento sistémico si la carga tumoral es baja.

8.2 ¿Qué pruebas complementarias, en qué pacientes y cuándo?

La vigilancia radiológica intensiva no resulta necesaria en todos los pacientes. Por ejemplo, la evolución tras la cirugía de tumores de bajo grado T1a casi siempre es excelente. Por tanto, resulta razonable estratificar el seguimiento, teniendo en cuenta el riesgo de aparición de recidivas o metástasis. Aunque no existen datos aleatorizados, se han realizado estudios extensos en los que se han evaluado factores pronósticos con un seguimiento prolongado de los que es posible extraer ciertas conclusiones (11-13) (grado de comprobación científica: 4).

- Cuando la probabilidad de recidiva es baja, las radiografías de tórax y la ecografía pueden ser pertinentes. Sin embargo, la sensibilidad de las radiografías para detectar metástasis pequeñas es escasa y la ecografía tiene limitaciones.
- Cuando el riesgo de recidiva es intermedio o alto, una TC de tórax y abdomen es la prueba de elección, aunque ha de tenerse en cuenta la morbilidad importante de la dosis de radiación con las TC repetidas (14).

En función de la disponibilidad de nuevos tratamientos eficaces, quizá se requieran esquemas de seguimiento más estrictos, especialmente porque existe una mayor tasa de recidivas locales después de la crioterapia y la ARF. Existe cierta polémica acerca de la duración óptima del seguimiento. Algunos autores sostienen que el seguimiento mediante pruebas de imagen no es rentable después de 5 años; sin embargo, las metástasis tardías tienen más probabilidades de ser aisladas y justifican un tratamiento más intensivo con intención curativa. Además, los pacientes con tumores que aparecen en el riñón contralateral pueden ser tratados mediante nefrectomía parcial si se detectan cuando son pequeños. Además, en caso de tumores < 4 cm no hay diferencias entre la nefrectomía parcial o radical en la recidiva durante el seguimiento (15) (grado de comprobación científica: 3).

Varios autores, especialmente Kattan, Liebovich, UCLA y Karakiewicz (16-19), han diseñado sistemas de puntuación y nomogramas para cuantificar la probabilidad de que los pacientes presenten recidivas tumorales, metástasis y muerte posterior. Estos sistemas se han comparado y validado (20) (grado de comprobación científica: 2). Mediante el uso de variables pronósticas, se han propuesto varios regímenes de vigilancia en función del estadio (21, 22), aunque no incluyen tratamientos de ablación. Existe un nomograma postoperatorio que da la probabilidad de permanecer sin recidivas al cabo de 5 años (23). Más recientemente, se ha publicado y validado un modelo pronóstico preoperatorio basado en la edad, los síntomas y la estadificación TNM (24) (grado de comprobación científica: 3). Por consiguiente, se necesita un algoritmo de vigilancia para controlar a los pacientes después del tratamiento del CR, en el que no sólo se tenga en cuenta el perfil de riesgo del paciente, sino también la eficacia del tratamiento administrado (tabla 10).

Tabla 11: Algoritmo propuesto de vigilancia tras el tratamiento del CR teniendo en cuenta el perfil de riesgo del paciente y la eficacia del tratamiento.

Perfil de riesgo	Tratamiento	Vigilancia						
		(6 meses)	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	Después de 5 años
• Bajo	NR/NP exclusivamente	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	RT y ECO	Alta
• Intermedio	NR/NP/crio/ARF	TC	RT y ECO	TC	RT y ECO	RT y ECO	TC	RT y ECO anuales
• Alto	NR/NP/crio/ARF	TC	TC	TC	TC	TC	TC	RT/TC a años alternos

NR = nefrectomía radical; NP = nefrectomía parcial; RT = radiografía de tórax; ECO = ecografía de los riñones y el lecho renal; TC = TC de tórax y abdomen; crio = crioterapia; ARF = ablación por radiofrecuencia.

8.3 Conclusiones

La vigilancia después del tratamiento del CR ha de basarse en los factores de riesgo del paciente y el tipo de tratamiento administrado. El objetivo de la vigilancia es detectar recidivas locales o metástasis mientras el paciente sigue siendo curable desde el punto de vista quirúrgico.

- En la enfermedad de bajo riesgo, el uso de la TC puede ser infrecuente (grado de comprobación científica: 4).
- En el grupo de riesgo intermedio ha de realizarse un seguimiento intensificado que incluya TC a intervalos regulares de acuerdo con un nomograma estratificado en función del riesgo (grado de comprobación científica: 4).
- En los pacientes de alto riesgo, las exploraciones de seguimiento deben incluir TC sistemáticas (grado de comprobación científica: 4).

8.4 Recomendación	Grado
• La intensidad del programa de seguimiento de un paciente dado debe adaptarse al riesgo de recidiva tumoral y al tipo de tratamiento	C

8.5 Bibliografía

1. Pettus JA, Jang TL, Thompson RH, Yossepowitch O, Kagiwada M, Russo P. Effect of baseline glomerular filtration rate on survival in patients undergoing partial or radical nephrectomy for renal cortical tumors. *Mayo Clin Proc* 2008 Oct;83(10):1101-6.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828969>
2. Snow DC, Bhayani SB. Chronic renal insufficiency after laparoscopic partial nephrectomy and radical nephrectomy for pathologic T1A lesions. *J Endourol* 2008 Feb;22(2):337-41.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18257672>
3. Thompson RH, Boorjian SA, Lohse CM, Liebovich BC, Kwon ED, Chelville JC, Blute ML. Radical nephrectomy for pT1a renal masses may be associated with decreased overall survival compared to partial nephrectomy. *J Urol* 2008 Feb;179(2):468-71; discussion 472-3.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18076931>
4. Huang WC, Elkin EB, Levey AS, Jang TL, Russo P. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy in patients with small renal tumors—is there a difference in mortality and cardiovascular outcomes? *J Urol* 2009 Jan;181(1):55-61; discussion 61-2.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19012918>
5. Zini L, Perotte P, Capitanio U, Jeldres C, Shariat SF, Antebi E, Saad F, Patard JJ, Montorsi F, Karakiewicz PI. Radical versus partial nephrectomy: effect on overall and noncancer mortality. *Cancer* 2009 Apr;115(7):1465-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19195042>
6. Jeldres C, Patard JJ, Capitanio U, Perotte P, Suardi N, Crepel M, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Pfister C, Albouy B, Colombel M, Mejean A, Lang H, Jacqmin D, Bernhard JC, Ferriere JM, Bensalah K, Karakiewicz PI. Partial versus radical nephrectomy in patients with adverse clinical or pathologic characteristics. *Urology* 2009 Jun;73(6):1300-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19376568>
7. Bruno JJ, Snyder ME, Motzer RJ, Russo P. Renal cell carcinoma local recurrences, impact of surgical treatment and concomitant metastasis on survival. *BJU Int* 2006 May;97(5):933-8.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16643473>
8. Sandhu SS, Symes A, A'Hern R, Sohaib SA, Eisen T, Gore M, Christmas TJ. Surgical excision of isolated renal-bed recurrence after radical nephrectomy for renal cell carcinoma. *BJU Int* 2005 Mar;95(4):522-5.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15705072>
9. Bani-Hani AH, Liebovich BC, Lohse CM, Cheville JC, Zincke H, Blute ML. Associations with contralateral recurrence following nephrectomy for renal cell carcinoma using a cohort of 2,352 patients. *J Urol* 2005 Feb;173(2):391-4.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15643178>

10. Matin SF, Ahrar K, Cadeddu JA, Gervais DA, McGovern FJ, Zagoria RJ, Uzzo RG, Haaga J, Resnick MI, Kaouk J, Gill IS. Residual and recurrent disease following renal energy ablative therapy: a multiinstitutional study. *J Urol* 2006 Nov;176(5):1973-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17070224>
11. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Figlin RA, Belldegrin AS. Renal cell carcinoma 2005: new frontiers in staging, prognostication and targeted molecular therapy. *J Urol* 2005 Jun;173(6):1853-62.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15879764>
12. Capitanio U, Cloutier V, Zini L, Isbarn H, Jeldres C, Shariat SF, Perotte P, Antebi E, Patard JJ, Montorsi F, Karakiewicz PI. A critical assessment of the value of clear cell, papillary and chromophobe histological subtypes in renal cell carcinoma: a population-based study. *BJU Int* 2009 Jun;103(11):1496-500.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19076149>
13. Scoll BJ, Wong YN, Egleston BL, Kunkle DA, Saad IR, Uzzo RG. Age, tumor size and relative survival of patients with localized renal cell carcinoma: a surveillance, epidemiology and end results analysis. *J Urol* 2009 Feb;181(2) 506-11.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19084868>
14. Ionising Radiation (Medical Exposures) Regulations 2000. National Radiation Protection Board 2000. www.hpa.org.uk
15. Patard JJ, Shvarts O, Lam JS, Pantuck AJ, Kim HL, Ficarra V, Cindolo L, Han KR, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Abbou CC, Lobel B, Chopin DK, Figlin RA, Mulders PF, Belldegrin AS. Safety and efficacy of partial nephrectomy for all T1 tumors based on an international multicenter experience. *J Urol* 2004 Jun;171(6 Pt 1):2181-5; quiz 2435.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15126781>
16. Kattan MW, Reuter V, Motzer RJ, Katz J, Russo P. A postoperative prognostic nomogram for renal cell carcinoma. *J Urol* 2001 Jul;166(1):63-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11435824>
17. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, Pantuck AJ, Figlin RA, Belldegrin AS. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognosticated nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005 Aug;174(2):466-72; discussion 472; quiz 801.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16006866>
18. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, Lohse CM, Frank I, Kwon ED, Weaver AL, Parker AS, Zincke H. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003 Apr;97(7):1663-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12655523>
19. Karakiewicz PI, Briganti A, Chun FK, Trinh QD, Perotte P, Ficarra V, Cindolo L, De la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Salomon L, Zigeuner R, Prayer-Galetti T, Chautard D, Valeri A, Lechervallier E, Descotes JL, Lang H, Mejean A, Patard JJ. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol* 2007 Apr;25(11):1316-22.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17416852>
20. Cindolo L, Patard JJ, Chiodini P, Schips L, Ficarra V, Tostain J, de la Taille A, Altieri V, Lobel B, Zigeuner RE, Artibani W, Guille F, Abbou CC, Salzano L, Gallo C. Comparison of predictive accuracy of four prognostic models for nonmetastatic renal cell carcinoma after nephrectomy: a multicenter European study. *Cancer* 2005 Oct;104(7):1362-71.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16116599>
21. Skolarikos A, Alivizatos G, Laguna P, de la Rosette J. A review on follow-up strategies for renal cell carcinoma after nephrectomy. *Eur Urol* 2007 Jun;51(6):1490-500; discussion 1501.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17229521>
22. Chin AI, Lam JS, Figlin RA, Belldegrin AS. Surveillance strategies for renal cell carcinoma patients following nephrectomy. *Rev Urol* 2006 Winter;8(1):1-7.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16985554>
23. Sorbellini M, Kattan MW, Snyder ME, Reuter V, Motzer R, Goetzi M, McKiernan J, Russo P. A postoperative nomogram predicting recurrence for patients with conventional clear cell renal cell carcinoma. *J Urol* 2005 Jan;173(1):48-51.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15592023>

24. Karakiewicz PI, Suardi N, Capitanio U, Jeldres C, Ficarra V, Cindolo L, de la Taille A, Tostain J, Mulders PF, Bensala K, Artibani W, Salomon L, Zigeuner R, Valeri A, Descotes JL, Rambeud JJ, Mejean A, Montorsi F, Bertini R, Patard JJ. A preoperative prognostic model for patients treated with nephrectomy for renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009 Feb;55(2);287-95.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18715700>

9. ABREVIATURAS UTILIZADAS EN EL TEXTO

En esta lista no se incluyen todas las abreviaturas más frecuentes.

5FU	5-fluorouracilo
AML	angiomiolipoma
ARF	ablación por radiofrecuencia
CaIX	anhidrasa carbónica IX
CR	carcinoma renal
CRc	carcinoma renal de células claras
CRcr	carcinoma renal de células cromóforas
CRm	carcinoma renal metastásico
CRp	carcinoma renal papilar
EAS	embolización arterial selectiva
ECO	ecografía abdominal
EP	exactitud predictiva
FLT-3	tirosina cinasa afín a FMS-3
GCC	grado de comprobación científica
GR	grado de recomendación
HIF	factor inducible por la hipoxia
IFN-alfa	interferón alfa
IL-2	interleucina-2
ITC	inhibidores de la tirosina cinasa
mTOR	objetivo de la rapamicina en mamíferos
MTS	mejor tratamiento sintomático
NP	nefrectomía parcial
NQA	nefropatía quística adquirida
NT	nefropatía terminal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PDGF	factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PDGFR	receptor del factor de crecimiento derivado de las plaquetas
PET	tomografía por emisión de positrones
PTEN	homólogo de fosfatasa y tensina
RF	radiofrecuencia
RM	resonancia magnética
TC	tirosina cinasa
TC	tomografía computarizada
TEEMR	tumor epitelial y estromal mixto renal
TEER	tumores epiteliales y estromales renales
TFE3	factor de transcripción E3
TNM	Tumor, Ganglios (<i>Nodes</i>), Metástasis
UCAI	ultrasonidos centrados de alta intensidad
UH	unidad Hounsfield
VEGF	factor de crecimiento del endotelio vascular
VEGFR	receptor del factor de crecimiento del endotelio vascular
VHL	enfermedad de Von Hippel-Lindau

Conflictos de intereses

Todos los miembros del grupo responsable de la redacción de la guía clínica sobre el cáncer renal han declarado todas las relaciones que tienen y que podrían percibirse como posible fuente de conflictos de intereses. Esta información está archivada en la base de datos de la oficina central de la Asociación Europea de Urología. Este documento de guía clínica se elaboró con el apoyo económico de la Asociación Europea de Urología. No participaron fuentes externas de financiación y apoyo. La EAU es una organización sin ánimo de lucro y la financiación se limita a asistencia administrativa y gastos de desplazamiento y reunión. No se han facilitado honorarios ni otros tipos de reembolso.