

Nefrectomía (Citoreducción) en carcinoma renal metastásico



Jose Jaime Correa Ochoa
Urólogo Universidad CES
Urólogo Oncólogo University of South Florida
Hospital Pablo Tobón Uribe



17% Ca de células claras metastásico.

Regresión ocasional de metástasis ?

Controversial pero algunos la reportan incluso con biopsia previa.

* Sobrevida y calidad de vida.

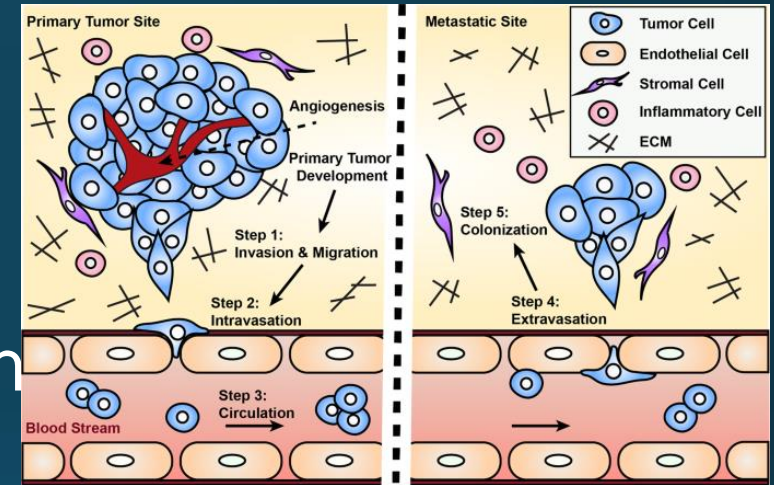
SURGERY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

RICHARD G. MIDDLETON

From the Department of Surgery (Urology), James Buchanan Brady Foundation of the New York Hospital, and the Department of Surgery (Urology) of the Cornell University Medical College, New York, New York

Efecto de la nefrectomía de Citoreducción

1. Remover la fuente inmunológica.
2. Disminuir citoquinas y factores de crecimiento (primario).
3. Retrasar la progresión metastásica.
4. Insuficiencia renal leve inducida por nefrectomía altera la dinámica.



Era de las Citoquinas

(SWOG) Flanigan RC: 241 (Nefrectomía + Interferon alfa 2b Vs. Solo interferon). **11.1 vs 8.1 meses.**

(EORTC) Mickisch GH: 85 (Nefrectomía + Interferon alfa 2b Vs. Solo interferon). **17 vs 7 meses.**

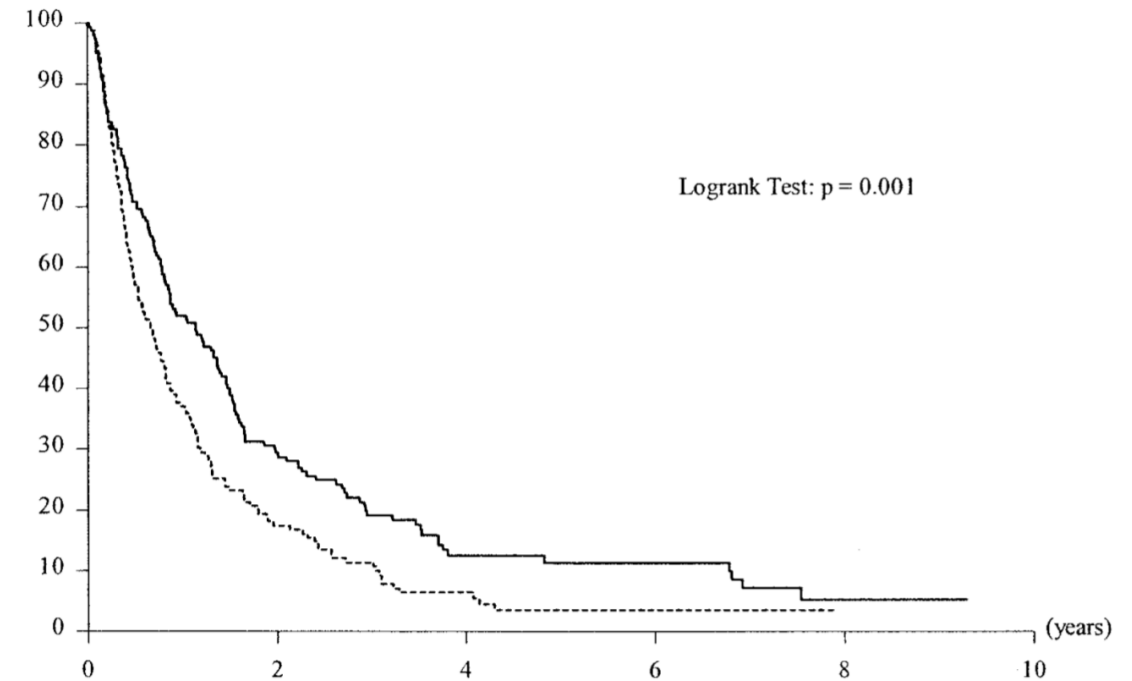
Flanigan RC, et al. *N Engl J Med.* 2001;345(23):1655-1659.

Mickisch GH, etl al. *Lancet.* 2001;358(9286):966-970.

Carcinoma Renal metastásico = Nefrectomía citoreductora

Análisis combinado de ambos estudios.

Diferencia en sobrevida: 13.6 meses nefrectomia citoreductora mas terapia con citoquinas vs 7.8 meses.



O	N	Number of patients at risk :			
141	161	46	13	9	3
152	163	26	7	1	0

FIG. 1. Duration of survival in combined SWOG and EORTC trials. O, observation. N, nephrectomy

Era de las Terapias Dirigidas (angiogenesis)

Sobrevida: 10 vs 20 meses.

Nefrectomía citoreductora??

Evidencia inicial retrospectiva.

García-Perdomo HA. Investig Clin Urol. 2018 Jan;59(1):2-9.

Petrelli F, Coinu A, Vavassori I, et al. Clin Genitourin Cancer. 2016 Dec;14(6):465-472.

Author, Year	No. Pts	Type of Study	Targeted Therapy	Pre- vs. Post-Systemic Tx (%)	Median Follow-Up (mos)	MSKCC Risk Class (G/I/P)	Clear Cell (%)	No. Pts CN+ (%)	OS (Median, mos) CN+ vs. CN-
Aizer, 2013	591 ^b	Retrospective SEER database	—	—	20	—	0	64	14 vs. 6 2-year OS: 35.6% vs. 11.6%
Bamias, 2014	186	Retrospective multi-institutional analysis	SU	—	34	22/55/23 ^c	94	81	23.9 vs. 9
Choueiri, 2011	314	Retrospective multicenter series	SU (63%), SOR (30%) BEV (7%)	—	16.3	7/45/37 ^c	80	64	19.8 vs. 9.4
Conti, 2014	20,104 ^h	Retrospective SEER database	—	—	12 (CN+)	—	—	34% (overall cohort)	19 vs. 4
Heng, 2014	1658	Retrospective IMDC series	SU/SOR (87%), BEV (4%), TEM (3.6%), PAZ (2.8%)	0 vs. 100	39.1	9/63/28 ^c	88	59	20.6 vs. 9.6 (9.5 vs. 6 poor risk)
Mathieu, 2015	351	Retrospective French series	SU, SOR, TEM, BEV/INF (69.4%)	0 vs. 100	—	25/64.7/10.3	—	84.9	39.8 vs. 24.1 (CN+ vs. targeted therapies only) 42.4 vs. 16.8 (good + intermediate risk) 5.2 vs. 5.2 (poor risk)
Stroup, 2013	35	Retrospective multi-institutional analysis	SU	51.4 vs. 48.6	29.9/32 (TKIs CN+) vs. 4.6 (CN-)	—	34.3	61.1	28.7, 28.5 and 4.6 (primary SU→CN+, CN+→adjuvant SU and CN-)
Tatsugami, 2015	128	Retrospective Japanese series	—	—	—	0/58/42 ^d	—	80.4	30.9 vs. 15.5
Xiao, 2015	1505	Retrospective SEER database	—	—	—	—	100	69.4	CSS @ 1-2-3 year: 50.6%, 51.2%, 41.7% vs. 45.1%, 27.9%, 21.7%
Warren, 2009	122	Retrospective Canadian series	SU/SOR (100% ^e)	0 vs. 100	14.5 & 24.9 for 2 TKIs cohorts	38.5/38.5/22.9	—	75	—

Table 1: Prognostication utilization MSKCC6 or IMDC5 Risk Factors

RISK FACTOR	MSKCC RISK FACTORS	IMDC RISK FACTORS
Time from diagnosis to systemic treatment < 1 year	X	X
Hemoglobin less than lower limit of normal	X	X
Calcium greater than upper limit of normal	X	X
Performance Status (Karnofsky) <80%	X	X
LDH greater than 1.5 upper limit of normal	X	
Neutrophil count greater than upper limit of normal		X
Platelet count greater than upper limit of normal		X

0 Risk Factors = Favorable Prognosis, 1-2 Risk Factors = Intermediate, >2 Risk Factors = Poor

Estudio Carmena

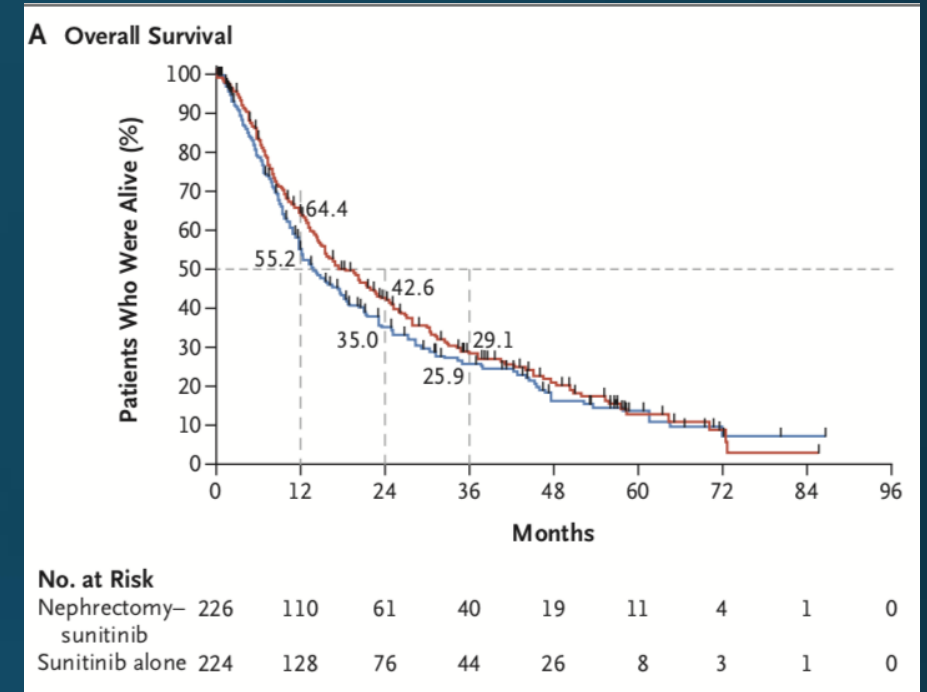
Sunitinib Vs NC + Sunitinib

Riesgo intermedio y pobre.

No logró reclutamiento planeado (576).

Medición de no inferioridad.

Seguimiento 50.9 meses. OS 18.4 meses (S) vs 13.9 (Cx)



Estudio Carmena

450 pacientes (en 8 años).

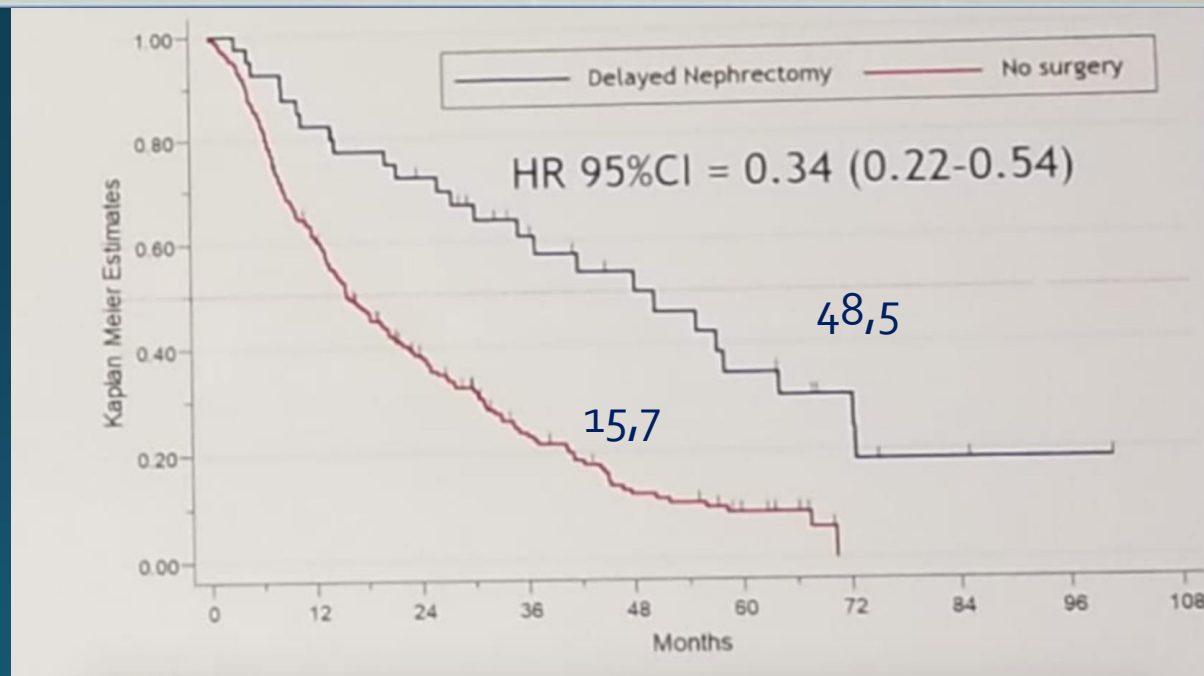
Pobre pronóstico 44.4% en Cx y 41.5% en Sunitinib.

40 pacientes en citoreducción no recibieron Sunitinib (17.7%).

16 pacientes no fueron llevados a cirugía (7%).

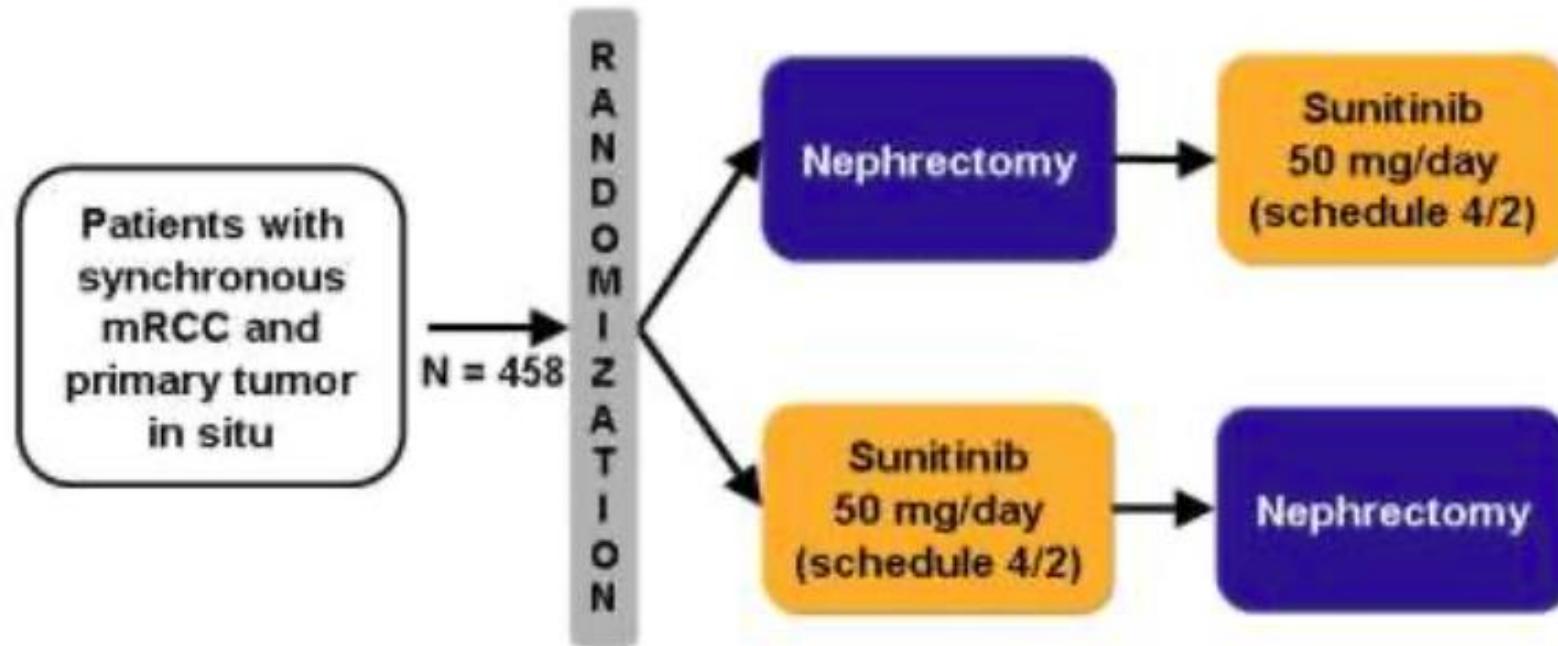
En Sunitinib fueron llevados a cirugía 38 (16.9%) y 11 (5%) no recibieron el medicamento.

Median OS, months (95% CI)	Arm A: Nephrectomy + Sunitinib (n=127)	Arm B: Sunitinib alone (n=139)	HR (95% CI)	P
IMDC 1 risk factor	(n=63) 31.4 (17.3-45.5)	(n=63) 25.2 (19.6-35.4)	1.29 (0.85-1.98)	0.232
IMDC 2 risk factors	(n=64) 17.6 (13.7-21.5)	(n=76) 31.2 (20.5-40.4)	0.63 (0.44-0.97)	0.033
HR (95% CI)	1.68 (1.10-2.57)	0.88 (0.59-1.30)		
P	0.015	0.515		



Estudio Surttime

SURTIME, a EORTC-GU 30073 Phase III Study Investigating the Sequence of Nephrectomy and Sunitinib



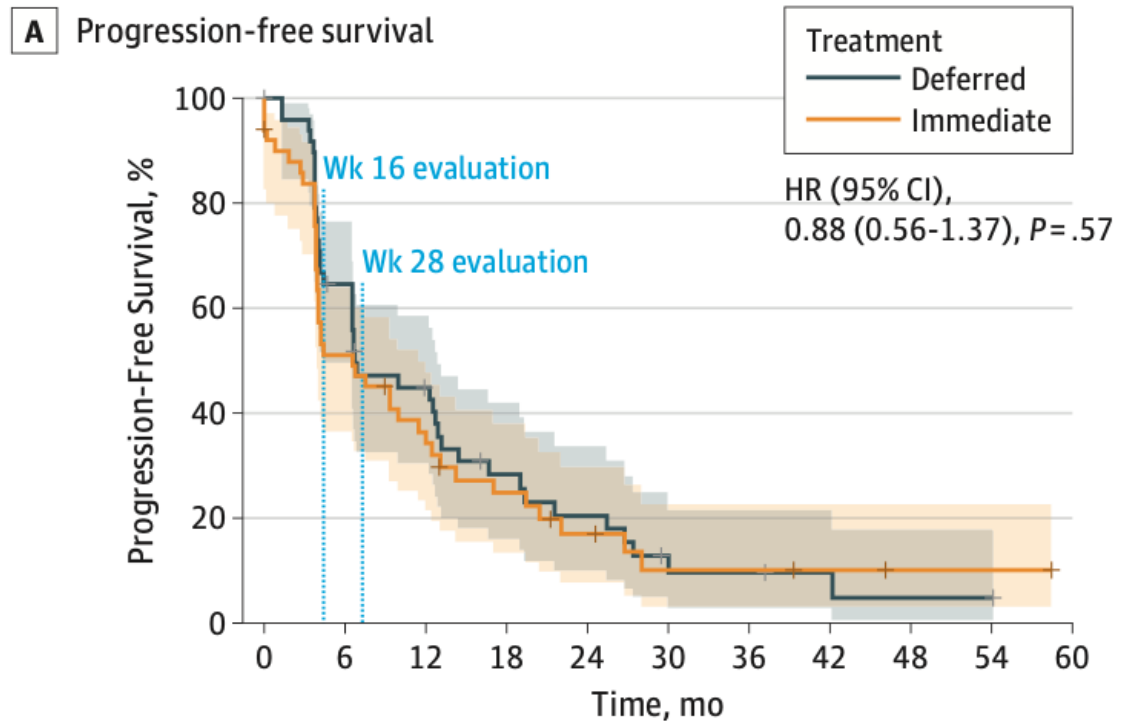
Nefrectomía inicial seguida de Sunitinib vs Sunitinib seguida de nefrectomía citoreductora.

Máximo tres factores de Culp / 88% riesgo intermedio.

Bajo y prologado reclutamiento.

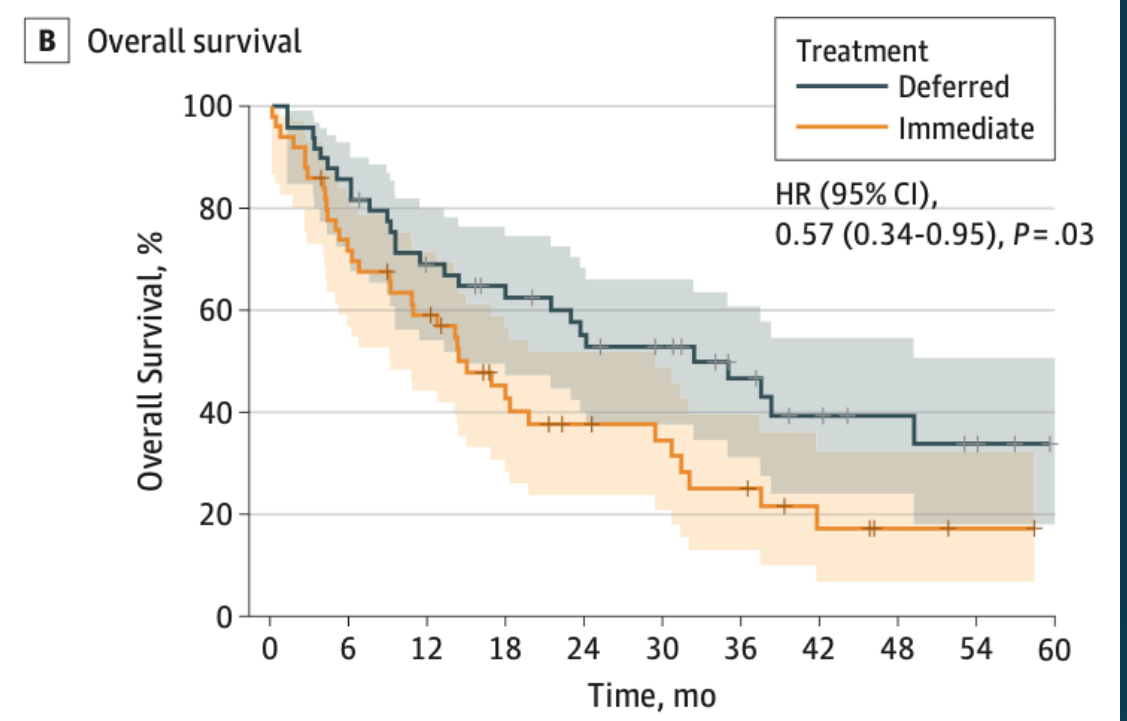
Sobrevida libre de progresión a Tasa libre de progresión a 28 semanas (42% nef inmediata vs 43% diferida).

Sobrevida global a favor de tratamiento inicial con Sunitinib seguido de cirugía (32.4 vs 15 meses).



No. at risk
 Treatment

Deferred	49	30	19	11	8	3	3	2	1	1	0
Immediate	50	25	16	10	6	3	3	2	1	1	0



No. at risk
 Treatment

Deferred	49	42	32	27	23	20	14	10	7	5	2
Immediate	50	35	28	18	13	11	8	4	2	1	0

Carmena y Surtime

Pacientes con alto volumen tumoral, pobre pronóstico deben tratarse de entrada con manejo sistémico evitando cirugía.

Pacientes con pocos factores de riesgo quirúrgicos (establecidos por CULP y del IMDC) pueden beneficiarse de cirugía.

Tratamiento previo con terapia dirigida al VEGF y en caso de respuesta ofrecer nefrectomía es una alternativa explorada en el Surtime.

Riesgo intermedio (1 solo factor de riesgo)

McIntosh

- ✓ Bajo riesgo: < 2 .
- ✓ Intermedio: 2-3.
- ✓ Alto riesgo: > 3 .

Síntomas sistémicos al diagnóstico.

Adenopatías retroperitoneales.

Adenopatías supradiafragmáticas.

Metástasis óseas.

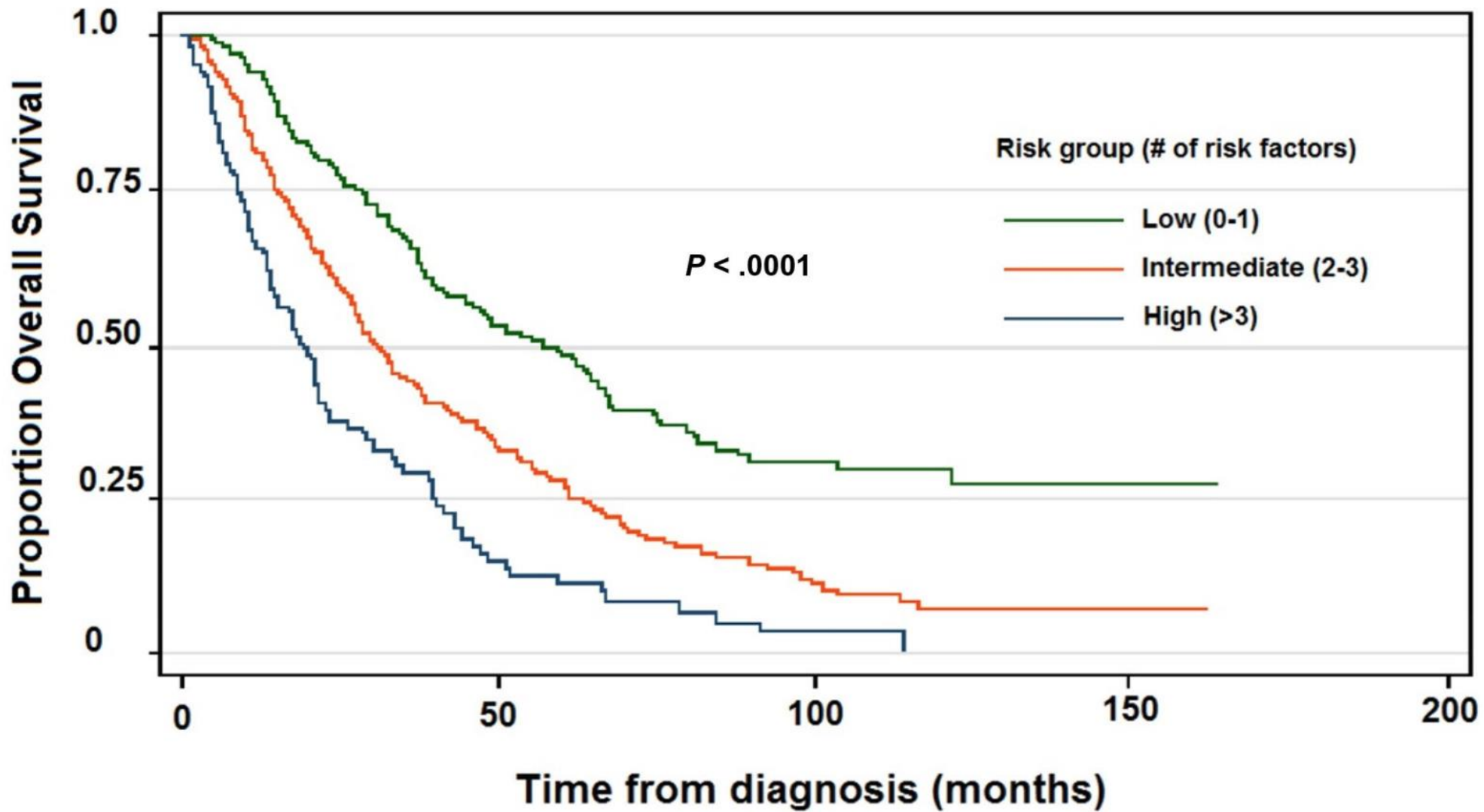
Hb baja.

Albúmina baja

LDH elevada.

cT4.

Proporción NOS/Linf ≥ 4



196	77	23	4	Number at risk
306	78	12	2	
106	12	1	0	

¿Nueva Era?

Discusión de citoreducción en la era de los medicamentos dirigidos al VEGF sean ya parte del pasado.

La inmunoterapia se abre camino como tratamiento en estos pacientes. (Inhibidores PD-1 o PDL-1)

No evidencia evaluando citoreducción.

> 80% nefrectomía citoreductora previo a aleatorización.

20-30% sin nefrectomía citoreductora en estudios de ICI.

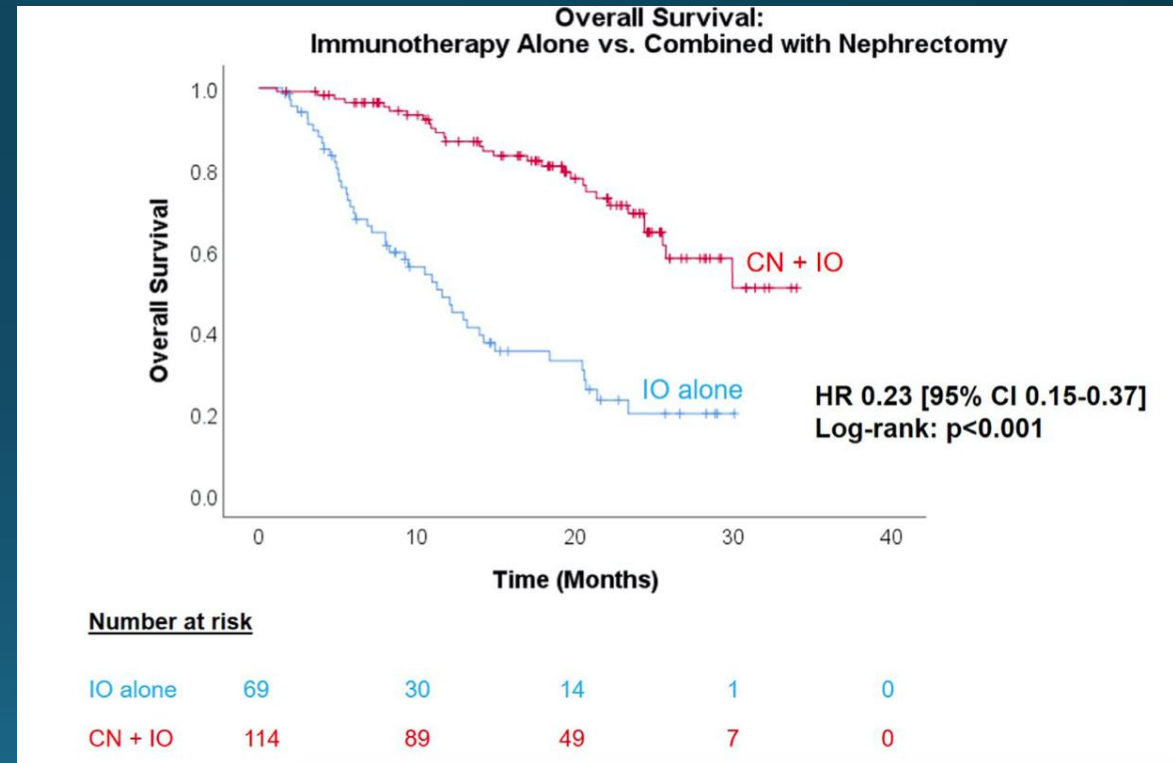
Improved survival after cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma in the contemporary immunotherapy era: An analysis of the National Cancer Database

Nirmish Singla, M.D., M.S.C.S.^{a,b}, Ryan C. Hutchinson, M.D.^a, Rashed A. Ghandour, M.D.^a, Yuval Freifeld, M.D.^a, Dong Fang, M.D.^c, Arthur I. Sagalowsky, M.D.^a, Yair Lotan, M.D.^a, Aditya Bagrodia, M.D.^a, Vitaly Margulis, M.D.^{a,d}, Hans J. Hammers, M.D., Ph.D.^e, Solomon L. Woldu, M.D.^{a,*}

Retrospectivo.

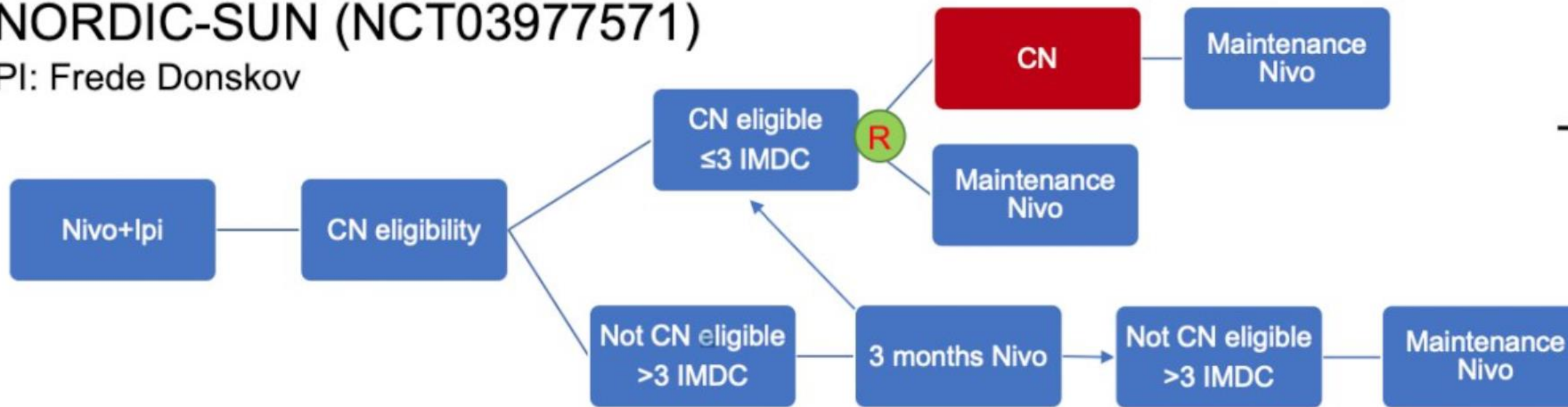
391pacientes (221, 56% citoreducción mas inmunoterapia) (170, 43.5% solo inmuno)

Seguimiento promedio 14,7 meses.



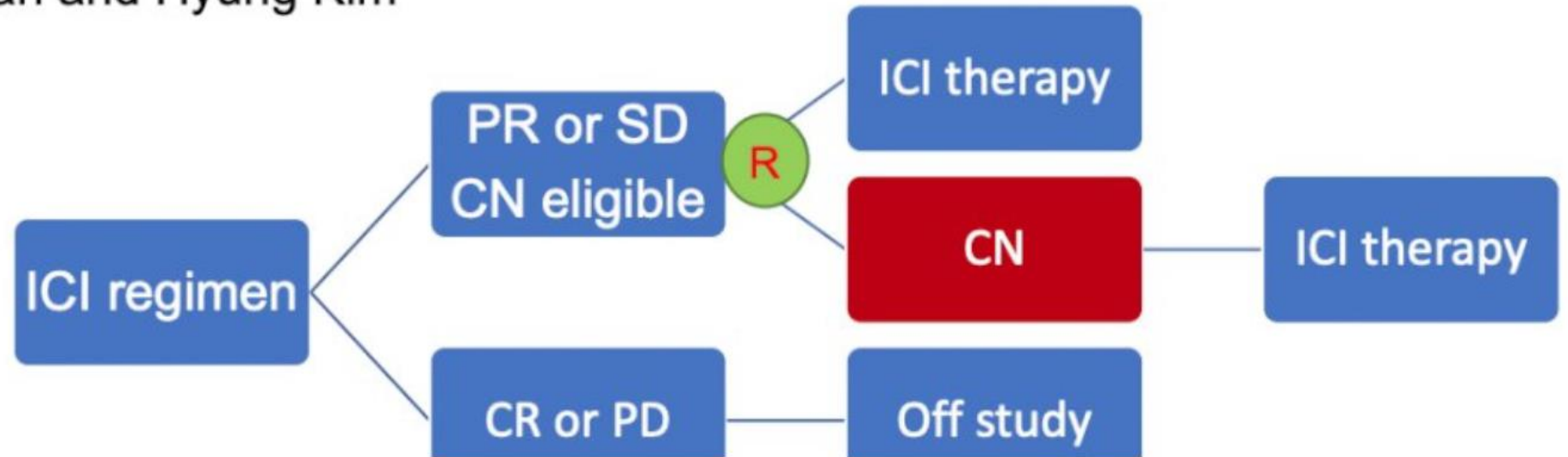
NORDIC-SUN (NCT03977571)

PI: Frede Donskov



SWOG1931 “PROBE” (NCT04510597)

PI: Ulka Vaishampayan and Hyung Kim



Urología

Cirugía.

Manejo de complicaciones quirúrgicas.



Oncología

Tratamiento sistémico.

Manejo de efectos secundarios.

Conclusiones

Manejo multidisciplinario.

Controversial - Evidencia prospectiva aplicable ahora?

Pobre pronóstico.

Riesgo intermedio (discutir / I FR).

Riesgo bajo (vigilar – citoreducción)

Nefrectomía diferida.

Era de la inmunoterapia??